Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®)

Servier Deutschland GmbH

Modul 4 A

Monotherapie mit Trifluridin/Tipiracil 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

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 02.10.2019

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis **4**
Abbildungsverzeichnis **9**
Abkürzungsverzeichnis **13**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 17
4.2 Methodik 35
4.2.1 Fragestellung 35
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 37
4.2.3 Informationsbeschaffung 40
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 40
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche 40
4.2.3.3 Suche in Studienregistern 41
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien 42
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 42
4.2.5 Informationssynthese und -analyse 44
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 44
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 45
4.2.5.3 Meta-Analysen 51
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 52
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 53
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche 56
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 58
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 58
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 58
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 58
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 59
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern 62
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 63
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 64
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 64
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 72
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 74
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT 74
4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben – RCT 75
4.3.1.3.1.2 Progressionsfreies Überleben – RCT 81
4.3.1.3.1.3 Tumoransprechen – RCT 88
4.3.1.3.1.4 Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-STO22) – RCT 92
4.3.1.3.1.5 Gesundheitszustand – RCT 119

4.3.1.3.1.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) - RCT ... 123
4.3.1.3.1.7 Unerwünschte Ereignisse – RCT ... 134
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 156
4.3.1.3.2.1 Gesamtüberleben ... 170
4.3.1.3.2.2 Progressionsfreies Überleben ... 173
4.3.1.3.2.3 Tumoransprechen – DCR ... 177
4.3.1.3.2.4 Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-STO22) ... 183
4.3.1.3.2.5 Gesundheitszustand ... 186
4.3.1.3.2.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität ... 189
4.3.1.3.2.7 Unerwünschte Ereignisse ... 191
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 206
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 215
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 215
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 215
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 215
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 216
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 216
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 218
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 219
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 219
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 219
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 220
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 220
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 221
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 221
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 222
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 222
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 222
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 222
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 223
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen ... 223
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 224
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 224
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 225
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 246
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 246
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 246
4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 246

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen 247
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten 247
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien 248
4.7 Referenzliste 249
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche 253
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern 257
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) 259
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern) 260
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 264
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 279
Anhang 4-G : Ergänzende Unterlagen 289

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen 20
Tabelle 4-2: Ergebnisse zur Krankheitssymptomatik – EORTC QLQ-C30 (ITT-Population) 24
Tabelle 4-3: Ergebnisse zur Krankheitssymptomatik – EORTC QLQ-STO22 (ITT-Population) 25
Tabelle 4-4: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – EORTC QLQ-C30 (ITT-Population) 27
Tabelle 4-5 Zusatznutzen nach Endpunkt 33
Tabelle 4-6: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen 38
Tabelle 4-7: Klassifizierung des physischen Zustands von Patienten anhand des ECOG-PS 49
Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 59
Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 59
Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 62
Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 63
Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 65
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 66
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 66
Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 73
Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 74
Tabelle 4-17: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben 76
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 77
Tabelle 4-19: Ergebnisse für das Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 77
Tabelle 4-20: Operationalisierung des Endpunkts progressionsfreies Überleben 81

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 82
Tabelle 4-22: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 82
Tabelle 4-23: Operationalisierung des Endpunkts Tumoransprechen 88
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Tumoransprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 89
Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt Tumoransprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 90
Tabelle 4-26: Ergebnisse für die Dauer des Ansprechens aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, Patienten mit Ansprechen) 91
Tabelle 4-27: Operationalisierung des Endpunkts Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-STO22, Symptomskalen) 92
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-STO22) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 93
Tabelle 4-29: Rücklaufquoten für den EORTC QLQ-C30 (ITT-Population) 94
Tabelle 4-30: Rücklaufquoten für den EORTC QLQ-STO22 (ITT-Population) 95
Tabelle 4-31: Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung in der Symptomatik (EORTC QLQ-C30) um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 96
Tabelle 4-32 : Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung in der Symptomatik (EORTC QLQ-STO22) um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 103
Tabelle 4-33: Ergebnisse für die mittlere Veränderung (Mittelwertdifferenzen (MWD); Hedges‘ g) auf Basis von MMRM der Symptomatik (EORTC QLQ-C30) aus RCT (ITT-Population) 111
Tabelle 4-34: Ergebnisse für die mittlere Veränderung (Mittelwertdifferenzen (MWD); Hedges‘ g) auf Basis von MMRM (EORTC QLQ-STO22) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 114
Tabelle 4-35: Zusammenfassung der statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekte zur Symptomatik (ITT-Population) 117
Tabelle 4-36: Operationalisierung des Endpunkts Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥2 119
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥2 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 119
Tabelle 4-38: Ergebnisse für Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 120
Tabelle 4-39: Operationalisierung des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität) 123
Tabelle 4-40: Bewertung von gesundheitsbezogener Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 124

Tabelle 4-41: Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 125
Tabelle 4-42: Ergebnisse für die mittlere Veränderung (Mittelwertdifferenzen (MWD); Hedges‘ g) auf Basis von MMRM (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 131
Tabelle 4-43: Zusammenfassung der statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekte zur Lebensqualität (ITT-Population) 132
Tabelle 4-44: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen 134
Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 135
Tabelle 4-46: Übersicht über UE nach SOC und Behandlungsgruppe (≥1,0% in jeder Behandlungsgruppe) (AT-Population) 136
Tabelle 4-47: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten von UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AT-Population) 137
Tabelle 4-48: Zeit bis zum Auftreten eines UE nach SOC und PT (Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem der Behandlungsarme aufgetreten sind) (AT-Population) 143
Tabelle 4-49: Zeit bis zum Auftreten eines SUE nach SOC und PT (Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem der Behandlungsarme aufgetreten sind) (AT-Population) 146
Tabelle 4-50: Zeit bis zum Auftreten eines UE vom CTCAE-Grad ≥3 nach SOC und PT (Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem der Behandlungsarme aufgetreten sind) (AT-Population) 147
Tabelle 4-51: UE, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC und PT differenziert nach Schweregrad) (AT-Population) 149
Tabelle 4-52: Häufigste UE von speziellem Interesse nach SOC und PT (AT-Population) .. 152
Tabelle 4-53: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen 157
Tabelle 4-54: Übersicht statistisch signifikanter Interaktionstests für die Subgruppeneffekte der von der EMA post hoc geforderten Subgruppenanalyse Region 4 – Ereigniszeitanalysen 158
Tabelle 4-55: p-Werte der Interaktionstests für Mortalitäts- und Morbiditätsendpunkte 160
Tabelle 4-56: p-Werte der Interaktionstests für Symptomatik (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte) 161
Tabelle 4-57: p-Werte der Interaktionstests für Symptomatik (EORTC QLQ-STO22, Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte) 163
Tabelle 4-58: p-Werte der Interaktionstests für Gesundheitszustand (ECOG-PS ≥2) 165
Tabelle 4-59: p-Werte der Interaktionstests für Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte) 166
Tabelle 4-60: p-Werte der Interaktionstests für UE 168
Tabelle 4-61: Subgruppenergebnisse für Gesamtüberleben 170

Tabelle 4-62: Subgruppenergebnisse für progressionsfreies Überleben 173
Tabelle 4-63: Subgruppenergebnisse für die Krankheitskontrollrate (DCR) 177
Tabelle 4-64: Subgruppenergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) um mindestens 10 Punkte 183
Tabelle 4-65: Subgruppenergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-STO22) um mindestens 10 Punkte 185
Tabelle 4-66: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥2 186
Tabelle 4-67: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) um mindestens 10 Punkte 189
Tabelle 4-68: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines UE 191
Tabelle 4-69: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines SUE 195
Tabelle 4-70: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines UE vom CTCAE-Grad ≥3 198
Tabelle 4-71: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines UE das zum Therapieabbruch führt 201
Tabelle 4-72: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines UE von speziellem Interesse (hämatologische Störungen) 203
Tabelle 4-73: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines UE von speziellem Interesse (gastrointestinale Störungen) 204
Tabelle 4-74: Ergebnisse zur Krankheitssymptomatik – EORTC QLQ-C30 (ITT-Population) 208
Tabelle 4-75: Ergebnisse zur Krankheitssymptomatik – EORTC QLQ-STO22 (ITT-Population) 209
Tabelle 4-76: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – EORTC QLQ-C30 (ITT-Population) 211
Tabelle 4-77: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 216
Tabelle 4-78: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 216
Tabelle 4-79: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 217
Tabelle 4-80: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 217
Tabelle 4-81: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 218
Tabelle 4-82: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 220
Tabelle 4-83: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 220
Tabelle 4-84: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 221
Tabelle 4-85: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen 222

Tabelle 4-86: Ausmaß des Zusatznutzens von Trifluridin/Tipiracil+BSC gegenüber Placebo+BSC auf Endpunktebene (ITT-Population) 227

Tabelle 4-87: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 246

Tabelle 4-88 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TAGS 264

Tabelle 4-89 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TAGS 280

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 61

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Plot für Gesamtüberleben (ITT-Population, Daten des Stichtags am 27.03.2018) 79

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Plot für Gesamtüberleben (ITT-Population, Daten des zweiten Datenschnitts am 30.04.2018) 79

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Plot für progressionsfreies Überleben (radiologisch festgestellte Progression; ITT-Population) 84

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Plot für progressionsfreies Überleben (radiologisch oder klinisch festgestellte Progression; ITT-Population) 85

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Plot für progressionsfreies Überleben (radiologisch oder klinisch festgestellte Progression oder Initiierung einer antineoplastischen Folgetherapie; ITT-Population) 85

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur klinischen Progression (ITT-Population) ... 86

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur klinischen Progression (Berücksichtigung von Tod als Progressionsereignis; ITT-Population) 86

Abbildung 9: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur Verschlechterung für die Symptomatik „Fatigue“ (EORTC QLQ-C30) um mindestens 10 Punkte (ITT-Population) 99

Abbildung 10: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur Verschlechterung für die Symptomatik „Übelkeit und Erbrechen“ (EORTC QLQ-C30) um mindestens 10 Punkte (ITT-Population) 99

Abbildung 11: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur Verschlechterung für die Symptomatik „Schmerzen“ (EORTC QLQ-C30) um mindestens 10 Punkte (ITT-Population) 100

Abbildung 12: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur Verschlechterung für die Symptomatik „Dyspnoe“ (EORTC QLQ-C30) um mindestens 10 Punkte (ITT-Population) 100

Abbildung 13: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur Verschlechterung für die Symptomatik „Schlaflosigkeit“ (EORTC QLQ-C30) um mindestens 10 Punkte (ITT-Population) 101

Abbildung 14: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur Verschlechterung für die Symptomatik „Appetitverlust“ (EORTC QLQ-C30) um mindestens 10 Punkte (ITT-Population) 101

Abbildung 15: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur Verschlechterung für die Symptomatik „Verstopfung“ (EORTC QLQ-C30) um mindestens 10 Punkte (ITT-Population) 102

Abbildung 16: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur Verschlechterung für die Symptomatik „Diarrhö“ (EORTC QLQ-C30) um mindestens 10 Punkte (ITT-Population) 102

Abbildung 17: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur Verschlechterung für die Symptomatik „Dysphagie“ (EORTC QLQ-STO22) um mindestens 10 Punkte (ITT-Population) 106

Abbildung 18: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur Verschlechterung für die Symptomatik „Ernährungseinschränkungen“ (EORTC QLQ-STO22) um mindestens 10 Punkte (ITT-Population) 106

Abbildung 19: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur Verschlechterung für die Symptomatik „Gastrointestinale Schmerzen“ (EORTC QLQ-STO22) um mindestens 10 Punkte (ITT-Population) 107
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur Verschlechterung für die Symptomatik „Reflux“ (EORTC QLQ-STO22) um mindestens 10 Punkte (ITT-Population) 107
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur Verschlechterung für die Symptomatik „Angst“ (EORTC QLQ-STO22) um mindestens 10 Punkte (ITT-Population) 108
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur Verschlechterung für die Symptomatik „Trockener Mund“ (EORTC QLQ-STO22) um mindestens 10 Punkte (ITT-Population) 108
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur Verschlechterung für die Symptomatik „Körperbild“ (EORTC QLQ-STO22) um mindestens 10 Punkte (ITT-Population) 109
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur Verschlechterung für die Symptomatik „Haarverlust“ (EORTC QLQ-STO22) um mindestens 10 Punkte (ITT-Population) 109
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur Verschlechterung für die Symptomatik „Geschmacksverlust“ (EORTC QLQ-STO22) um mindestens 10 Punkte (ITT-Population) 110
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥2 (ITT-Population) 121
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥2 (während der Behandlungsperiode) (ITT-Population) 122
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) für den „Globalen Gesundheitsstatus“ um mindestens 10 Punkte (ITT-Population) 127
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) für die „Körperliche Funktion“ um mindestens 10 Punkte (ITT-Population) 128
Abbildung 30: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) für die „Rollenfunktion“ um mindestens 10 Punkte (ITT-Population) 128
Abbildung 31: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) für die „Emotionale Funktion“ um mindestens 10 Punkte (ITT-Population) 129
Abbildung 32: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) für die „Kognitive Funktion“ um mindestens 10 Punkte (ITT-Population) 129
Abbildung 33: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) für die „Soziale Funktion“ um mindestens 10 Punkte (ITT-Population) 130
Abbildung 34: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum Auftreten eines UE (AT-Population) 140
Abbildung 35: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum Auftreten eines SUE (AT-Population) 140
Abbildung 36: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum Auftreten eines UE vom CTCAE-Grad ≥3 (AT-Population) 141

Abbildung 37: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum Auftreten eines Therapieabbruchs aufgrund eines UE (AT-Population) 141
Abbildung 38: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum Auftreten eines UE im Zusammenhang mit hämatologischen Störungen (AT-Population) 142
Abbildung 39: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum Auftreten eines UE im Zusammenhang mit gastrointestinalen Störungen (AT-Population) 142
Abbildung 40: Forest-Plot zur Darstellung der Ergebnisse der präspezifizierten Subgruppenanalysen für **Gesamtüberleben** aus der Studie TAGS 172
Abbildung 41: Forest-Plot zur Darstellung der Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Region 4 für **Gesamtüberleben** aus der Studie TAGS 173
Abbildung 42: Forest-Plot zur Darstellung der Ergebnisse der präspezifizierten Subgruppenanalysen für **progressionsfreies Überleben** aus der Studie TAGS 176
Abbildung 43: Forest-Plot zur Darstellung der Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Region 4 für **progressionsfreies Überleben** aus der Studie TAGS 177
Abbildung 44: Forest-Plot zur Darstellung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die **Krankheitskontrollrate** aus der Studie TAGS 181
Abbildung 45: Forest-Plot zur Darstellung der Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Region 4 für **Krankheitskontrollrate** aus der Studie TAGS 182
Abbildung 46: Forest-Plot zur Darstellung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den **Gesundheitszustand** aus der Studie TAGS 188
Abbildung 47: Forest-Plot zur Darstellung der Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Region 4 für **Gesundheitszustand** aus Studie TAGS 189
Abbildung 48: Forest-Plot zur Darstellung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen für **Zeit bis zum Auftreten eines UE** aus der Studie TAGS 193
Abbildung 49: Forest-Plot zur Darstellung der Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Region 4 für **Zeit bis zum Auftreten eines UE** aus der Studie TAGS 194
Abbildung 50: Forest-Plot zur Darstellung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen für **Zeit bis zum Auftreten eines SUE** aus der Studie TAGS 196
Abbildung 51: Forest-Plot zur Darstellung der Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Region 4 für **Zeit bis zum Auftreten eines SUE** aus Studie TAGS 197
Abbildung 52: Forest-Plot zur Darstellung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen für **Zeit bis zum Auftreten eines UE vom CTCAE-Grad ≥3** aus der Studie TAGS 199
Abbildung 53: Forest-Plot zur Darstellung der Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Region 4 für **Zeit bis zum Auftreten eines UE vom CTCAE-Grad ≥3** aus der Studie TAGS 200
Abbildung 54: Forest-Plot zur Darstellung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen für **Zeit bis zum Auftreten eines UE, das zum Therapieabbruch führt**, aus der Studie TAGS 202
Abbildung 55: Forest-Plot zur Darstellung der Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Region 4 für **Zeit bis zum Auftreten eines UE, das zum Therapieabbruch führt**, aus der Studie TAGS 203

Abbildung 56: Forest-Plot zur Darstellung der Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Region 4 für **Zeit bis zum Auftreten eines UE von speziellem Interesse (hämatologische Störungen)** aus der Studie TAGS 204
Abbildung 57: Forest-Plot zur Darstellung der Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Region 4 für **Zeit bis zum Auftreten eines UE von speziellem Interesse (gastrointestinale Störungen)** aus der Studie TAGS 205
Abbildung 58 (Anhang): Patientenfluss für Studie TAGS 278

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AIDS	Erworbenes Immundefektsyndrom **(**Acquired Immune Deficiency Syndrome)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AT-Population	As-treated-Population
BSC	Best Supportive Care
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Komplettes Ansprechen (Complete Response)
CRF	Case Report Form
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DCR	Krankheitskontrollrate (Disease Control Rate)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30
EORTC QLQ-STO22	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Stomach 22
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-CSF	Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor
GEJ	Gastroösophagealer Übergang
HER2	Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2
HR	Hazard Ratio
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IE	Internationale Einheit
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Abkürzung	Bedeutung
ITT	Intention to treat
IXRS	Interactive Voice/Web Response System
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
LS	Least Squares
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	Minimal Important Difference
MMRM	Mixed Effect Model Repeat Measurement
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
n	Anzahl Patienten mit Ereignis
N	Anzahl ausgewerteter Patienten
n. b.	Nicht berechenbar
NE	Nicht erreicht
OR	Odds Ratio
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PD	Progression der Erkrankung (Progressive Disease)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival)
PR	Partielles Ansprechen (Partial Response)
PT	Preferred Term
QoL	Lebensqualität (Quality of Life)
RCT	Randomized Controlled Trial
RD	Risikodifferenz
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
ROW	Rest der Welt (Rest of World)
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
StD	Stabile Erkrankung (Stable Disease)
SE	Standardfehler (Standard Error)
SGB	Sozialgesetzbuch

Abkürzung	**Bedeutung**
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

– Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.1)

– Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)

– eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)

– ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Ein Großteil der Patienten mit Magenkarzinom wird erst im inoperablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium diagnostiziert. Bei diesen Patienten ist die Behandlung grundsätzlich palliativ. Den aktuellen Leitlinien zufolge gibt es keine klare Evidenz für die Wirksamkeit einer Behandlung jenseits der Zweitlinie. Eine Reihe von Studien zu neuen Wirkstoffen nach Ausschöpfung der Standardtherapie des metastasierten Magenkarzinoms ist in den letzten Jahren gescheitert. Es ergibt sich für Patienten, die eine weitere Behandlung wünschen und die auf die gängigen Therapien aufgrund der Tumorresistenz nicht mehr ansprechen, ein hoher therapeutischer Bedarf nach weiteren Therapieoptionen, der durch Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) gedeckt wird.

Im Rahmen des vorliegenden Nutzendossiers wird folgende Fragestellung zu Trifluridin/Tipiracil beantwortet:

Wie ist das Ausmaß des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Trifluridin/Tipiracil im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) für das Anwendungsgebiet gemäß Indikationserweiterung zu bewerten? Die Indikationserweiterung umfasst die 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 Indikation hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in einem Beratungsgespräch „Best Supportive Care“ (BSC) als zVT benannt (Beratungsanforderung 2019-B-121). Darunter wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Die Bewertung erfolgt anhand der Ergebnisse zu folgenden patientenrelevanten Endpunkten:

- Mortalität
    - Gesamtüberleben
- Mortalität/Morbidität
    - Progressionsfreies Überleben
- Morbidität
    - Tumoransprechen (Gesamtansprechrate, Krankheitskontrollrate, Dauer des Ansprechens)
    - Krankheitssymptomatik
    - Zeit bis zum Erreichen eines Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) ≥2
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Verträglichkeit/unerwünschte Ereignisse (UE)

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 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.

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 im Rahmen des Tumoransprechens insbesondere die Stabilisierung der Erkrankung von hoher Relevanz für den Patienten ist.

Die Reduktion von bzw. das Verzögern der Verschlechterung von tumorassoziierten Symptomen 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.

Der ECOG-PS beschreibt die Fähigkeit zu einem selbständigen und selbstbestimmten Leben. Da die Patienten bei einem ECOG-PS ≥2 arbeitsunfähig sind, beschreibt das Erreichen eines ECOG-PS von 2 oder schlechter einen besonders gravierenden Einschnitt in das Leben des Patienten mit erheblichen negativen Auswirkungen auch auf seine soziale und finanzielle Situation.

Unerwünschte Wirkungen einer Therapie können den Patienten physisch und psychisch belasten und somit zu einer Verschlechterung der Lebensqualität führen. Der Erhalt der Lebensqualität ist für Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom eines der primären Therapieziele und stellt einen von Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und G-BA akzeptierten patientenrelevanten Endpunkt dar.

Datenquellen

Als Datenquellen für die Identifikation randomisierter kontrollierter Studien (RCT) mit dem zu bewertenden Arzneimittel dienten firmeninterne Datenbanken von Servier und Taiho sowie systematische Recherchen in den in der Dossiervorlage geforderten Literaturdatenbanken und Studienregistern. Eine systematische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken Embase, Medline und dem Cochrane Register of Controlled Trials durchgeführt. Des Weiteren wurden die Studienregister ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR), PharmNet.Bund und die International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) der Weltgesundheitsorganisation (WHO) durchsucht.

Als relevant in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde die doppelblinde, placebokontrollierte Studie TAGS.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Eine Übersicht über die prädefinierten Ein-/Ausschlusskriterien zur Identifikation geeigneter Studien befindet sich in Tabelle 4-1.

Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen

	Einschlusskriterium	**Ausschlusskriterium**
Patienten-population	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom einschließlich Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, die bereits mit mindestens zwei systemischen Therapieregimen für die fortgeschrittene Erkrankung behandelt worden sind.	Patienten <18 Jahre; Patienten mit anderen Erkrankungen
Intervention	Therapie mit Trifluridin+Tipiracil-Hydrochlorid (TAS-102; Lonsurf®), oral verabreicht Anfangsdosierung: 35 mg Trifluridin/14,33 mg Tipiracil/m^2 Körperoberfläche je Dosis, orale Gabe Behandlungsdauer: Zwei Wochen, 2x täglich an fünf Tagen pro Woche, gefolgt von zwei Tagen Pause; anschließend 14 Tage Pause (=ein Behandlungszyklus von 28 Tagen) Wiederholung des Zyklus alle vier Wochen bis zur Progression des Tumors, bis zum Eintreten von inakzeptablen Toxizitäten oder bis zur Beendigung der Therapie auf Wunsch des Patienten	Andere Therapien
Vergleichs-therapie	Best Supportive Care	Andere Vergleichstherapien

Endpunkte	Mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkte wird berichtet:
	• Mortalität
	  ○ Gesamtüberleben
	• Mortalität/Morbidität
	  ○ Progressionsfreies Überleben
	• Morbidität
	  ○ Tumoransprechen (Gesamtansprechrate, Krankheitskontrollrate, Dauer des Ansprechens)
	  ○ Krankheitssymptomatik
	  ○ Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥2
	• Gesundheitsbezogene Lebensqualität
	• Verträglichkeit/unerwünschte Ereignisse
		Kein patientenrelevanter Endpunkt wird berichtet

	Einschlusskriterium	**Ausschlusskriterium**
Studientyp	RCT	Keine RCT (z. B. Fall-Kontroll-Studien, Beobachtungsstudien, Einzelfallberichte)
Studiendauer	Keine Einschränkung	-
Publikationstyp	Vollpublikation, Studienbericht oder Ergebnisse zu Registereinträgen verfügbar	Andere Publikationsarten (z. B. Reviews, Comments, Letters to the editor, Conference Abstracts) bzw. keine Ergebnisse verfügbar. In der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studien-registereinträge, die auch in der Studienregistersuche identifiziert werden.
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; RCT: Randomisierte kontrollierte Studien		

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Zur Bewertung der Aussagekraft der hier diskutierten Studien wird das Verzerrungspotenzial sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene systematisch untersucht. Die in Anhang 4-F dargelegten Fragestellungen und Kriterien bilden die Grundlage für die Bewertung des Verzerrungspotenzials. Da die Nutzenbewertung auf RCT beschränkt wurde, wird im Folgenden nur die für RCT relevante Methodik beschrieben.

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie des behandelnden Arztes
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-treat (ITT)-Prinzips

- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Die Bewertungen des Verzerrungspotenzials der Einzelstudien werden tabellarisch zusammengefasst. Gemäß Verfahrensordnung wird das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern. Für die Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene wird analog verfahren. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ wird in der Bewertung berücksichtigt und nach Möglichkeit werden Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Die Vorgehensweise bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials für jede Studie und jeden Endpunkt (Operationalisierung) richtete sich nach den Hinweisen der Bewertungsbögen in Anhang 4-F.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Um den medizinischen Nutzen und den medizinischen Zusatznutzen abzuleiten, wurde die multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie TAGS herangezogen, die Trifluridin/Tipiracil+BSC (N=337) mit Placebo+BSC (N=170) vergleicht. Die Ergebnisse und die Ableitung des Zusatznutzens sind in Tabelle 4-86 zusammengefasst.

Mortalität

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben war der primäre Endpunkt in der Studie TAGS. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung gegenüber Placebo+BSC (Hazard Ratio (HR) [95%-Konfidenzintervall (KI)]: 0,6917 [0,5597; 0,8548], p=0,0006). Die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC führt zu einer statistisch signifikanten Reduktion des Risikos für Tod um mehr als 30%. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts wurden 244 Todesfälle (72,4%) im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm und 140 Todesfälle (82,4%) im Placebo+BSC-Arm beobachtet. Das mediane Gesamtüberleben für die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC liegt bei 5,7 Monaten, für den Placebo+BSC-Arm bei 3,6 Monaten. Die Differenz des medianen Gesamtüberlebens beträgt daher 2,1 Monate.

Die von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) im Zulassungsverfahren nachgeforderte Subgruppenanalyse nach Region 4 (EU-Mitgliedsstaaten versus Rest der Welt, siehe auch Abschnitt 4.2.5.5) ergab keine statistisch signifikante Effektmodifikation.

Mortalität/Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Die Tumorprogression wurde anhand der Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)-Kriterien (Version 1.1) durch den Prüfarzt beurteilt. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung gegenüber Placebo+BSC (HR [95%-KI]: 0,5723 [0,4674; 0,7008], p<0,0001). Das bedeutet eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für Progression oder Tod um 43% durch die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC gegenüber Placebo+BSC. Es wurden 287 Ereignisse (Tod oder radiologisch festgestellte Progression) im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm und 156 Ereignisse im Placebo+BSC-Arm dokumentiert. Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) für die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC liegt bei 2,0 Monaten, für den Placebo+BSC-Arm bei 1,8 Monaten. Die Differenz des medianen progressionsfreien Überlebens beträgt daher 0,2 Monate.

Die Subgruppenanalyse nach Region 4 (siehe auch Abschnitt 4.2.5.5) ergab keine statistisch signifikante Effektmodifikation.

Morbidität

Tumoransprechen

Für die Gesamtansprechrate zeigte sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (Relatives Risiko (RR) [95%-KI]: 2,17 [0,63; 7,48], p=0,2215). Insgesamt sprachen 13 Patienten (4,5%) im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm und 3 Patienten (2,1%) im Placebo+BSC-Arm teilweise oder vollständig auf ihre jeweilige Behandlung an. Hinsichtlich der Krankheitskontrollrate zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Trifluridin/Tipiracil+BSC gegenüber Placebo+BSC (RR [95%-KI]: 3,05 [2,01; 4,62], p<0,0001). Die Dauer des Ansprechens ist aufgrund der geringen Patientenzahlen (13 Patienten im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm, 3 Patienten im Placebo+BSC-Arm) nicht sinnvoll zu interpretieren.

Hinsichtlich der Krankheitskontrollrate ergab die Subgruppenanalyse nach Region 4 (siehe auch Abschnitt 4.2.5.5) eine statistisch signifikante Effektmodifikation. In der Subgruppe der EU-Mitgliedsstaaten ist der Vorteil für Trifluridin/Tipiracil+BSC ebenfalls statistisch signifikant und noch stärker ausgeprägt als in der übrigen Welt (RR [95%-KI]: 8,99 [3,73; 21,60], p=0,0010).

Krankheitssymptomatik

Zur Betrachtung der Symptomatik wurden die Fragebögen European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire C30 (QLQ-C30) und EORTC Quality of Life Questionnaire Stomach 22 (QLQ-STO22) herangezogen.

Als Hauptanalyse wurden Ereigniszeitanalysen der Symptomskalen herangezogen. Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, werden zusätzlich angeforderte Sensitivätsanalysen sowie die Änderung der Symptome über den Beobachtungszeitraum mit Hilfe von

Mittelwertdifferenzen mit einem gemischten Modell für wiederholte Messungen (MMRM) präsentiert.

Die klinische Relevanz wird, wie vom IQWiG vorgeschlagen, anhand von standardisierten Mittelwertdifferenzen (Hedges‘ g) beurteilt. Dabei wird eine Irrelevanzschwelle von 0,2 verwendet.

In der ITT Population zeigten sich für keine der Komponenten des EORTC QLQ-C30 statistisch signifikante Unterschiede in den Ereigniszeitanalysen. Auch die Subgruppenanalyse der Komponenten des EORTC QLQ-C30 nach Region 4 (siehe auch Abschnitt 4.2.5.5) ergab keine statistisch signifikanten Effektmodifikationen. In der Subgruppe der EU-Mitgliedsstaaten zeigte sich jedoch abweichend von der Gesamtpopulation für das Symptom Schmerz ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Trifluridin/Tipiracil+BSC (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2.4).Die Ergebnisse zur Krankheitssymptomatik anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 sind in Tabelle 4-2 zusammengefasst:

Tabelle 4-2: Ergebnisse zur Krankheitssymptomatik – EORTC QLQ-C30 (ITT-Population)

Komponente	**Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Trifluridin/Tipiracil+BSC vs. Placebo+BSC**
Fatigue	
Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte	HR: 0,8680 [0,6013; 1,2530], p=0,4420
Übelkeit und Erbrechen	
Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte	HR: 1,1691 [0,8151; 1,6768], p=0,3864
Schmerz	
Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte	HR: 0,7573 [0,5286; 1,0848], p=0,1249
Dyspnoe	
Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte	HR: 1,2812 [0,8636; 1,9006], p=0,2040
Schlaflosigkeit	
Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte	HR: 0,8144 [0,5594; 1,1856], p=0,2794
Appetitverlust	
Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte	HR: 0,7626 [0,5368; 1,0834], p=0,1259
Verstopfung	
Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte	HR: 1,0537 [0,6993; 1,5879], p=0,8015

Komponente	**Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Trifluridin/Tipiracil+BSC vs. Placebo+BSC**
Diarrhö	
Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte	HR: 1,3221 [0,8256; 2,1173], p=0,2418
BSC: Best Supportive Care; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall	

Für keine der Komponenten EORTC QLQ-STO22 zeigten sich in der Gesamtpopulation statistisch signifikante Unterschiede in den Ereigniszeitanalysen.

Die Subgruppenanalyse des EORTC QLQ-STO22 nach Region 4 (siehe auch Abschnitt 4.2.5.5) ergab hingegen eine signifikante Effektmodifikation (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2.4). Betrachtet man nur die Subgruppe der EU-Mitgliedsstaaten, ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Trifluridin/Tipiracil+BSC für die Symptomskala Ernährungseinschränkungen (HR [95%-KI]: 0,55 [0,35; 0,88], p=0,1152). Für die übrigen Komponenten ergaben die Subgruppenanalysen nach Region 4 für die Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte keine statistisch signifikanten Effektmodifikationen.

Gleichzeitig zeigte der EORTC QLQ-STO22 in der EU-Population abweichend von der ITT-Analyse beim Symptom gastrointestinaler Schmerz einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Trifluridin/Tipiracil+BSC im Vergleich zu BSC. (HR [95%-KI]: 0,58 [0,37; 0,92]; p=0,0697). Das Ergebnis des Konfidenzintervalls und das des p-Werts weichen voneinander ab, da das Konfidenzintervall modellbasiert und der p-Wert auf Basis eines Log-Rank-Tests berechnet wurde. Zur Feststellung der statistischen Signifikanz wird das modellbasierte Konfidenzintervall herangezogen.

Die Ergebnisse zur Krankheitssymptomatik anhand des Fragebogens EORTC QLQ-STO22 sind in Tabelle 4-3 zusammengefasst:

Tabelle 4-3: Ergebnisse zur Krankheitssymptomatik – EORTC QLQ-STO22 (ITT-Population)

Komponente	**Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Trifluridin/Tipiracil+BSC vs. Placebo+BSC**
Dysphagie	
Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte	HR: 1,0660 [0,7450; 1,5255], p=0,7239
Ernährungseinschränkungen	
Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte	HR: 0,7317 [0,4598; 1,1645], p=0,1795

Komponente	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Trifluridin/Tipiracil+BSC vs. Placebo+BSC
Gastrointestinale Schmerzen	
Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte	HR: 0,6935 [0,4445; 1,0821], p=0,1032
Reflux	
Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte	HR: 1,0817 [0,7383; 1,5850], p=0,6817
Angst	
Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte	HR: 1,1726 [0,7697; 1,7862], p=0,4559
Trockener Mund	
Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte	HR: 1,0353 [0,7182; 1,4923], p=0,8498
Körperbild	
Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte	HR: 1,2588 [0,7786; 2,0353], p=0,3437
Haarverlust	
Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte	HR: 1,9927 [0,9963; 3,9856], p=0,0462
Geschmacksverlust	
Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte	HR: 1,2094 [0,8115; 1,8024], p=0,3440

BSC: Best Supportive Care; EORTC QLQ-STO22: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Stomach 22; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall

Gesundheitszustand

Für die Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥2 zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung gegenüber Placebo+BSC (HR [95%-KI]: 0,6926 [0,5616; 0,8542], p=0,0005). Dies entspricht einer Reduktion des Risikos für die Verschlechterung des physischen Zustands auf einen ECOG-PS ≥2 um über 30%. Die mittlere Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS auf ≥2 lag im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm bei 4,3 Monaten und bei 2,3 Monaten im Placebo+BSC-Arm.

Die Subgruppenanalyse nach Region 4 (siehe auch Abschnitt 4.2.5.5) ergab keine statistisch signifikante Effektmodifikation.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Zur Betrachtung der Symptomatik wurde der Fragebogen EORTC QLQ-C30 herangezogen.

In den Ereigniszeitanalysen zeigte sich für die körperliche Funktion ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Trifluridin/Tipiracil+BSC. Für alle anderen Komponenten der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Ereigniszeitanalysen. Hinsichtlich der Komponente körperliche Funktion (Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte) ergab die Subgruppenanalyse nach Region 4 eine statistisch signifikante Effektmodifikation. Für Patienten aus den EU-Mitgliedsstaaten ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 1,06 [0,68; 1,64], p=0,4733). Für die übrigen Komponenten ergaben sich für die Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte keine statistisch signifikanten Effektmodifikationen durch die Subgruppenanalyse nach Region 4.

Die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind in Tabelle 4-4 zusammengefasst:

Tabelle 4-4: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – EORTC QLQ-C30 (ITT-Population)

Komponente	**Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Trifluridin/Tipiracil+BSC vs. Placebo+BSC**
Globaler Gesundheitszustand	
Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte	HR: 0,9661 [0,6350; 1,4698], p=0,8709
Körperliche Funktion	
Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte	HR: 1,8363 [1,1737; 2,8729], p=0,0066
Rollenfunktion	
Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte	HR: 0,9952 [0,7171; 1,3811], p=0,9766
Emotionale Funktion	
Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte	HR: 1,3304 [0,8578; 2,0633]; p=0,1973
Kognitive Funktion	
Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte	HR: 1,4021 [0,9550; 2,0585], p=0,0811

Komponente	**Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Trifluridin/Tipiracil+BSC vs. Placebo+BSC**
Soziale Funktion	
Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte	HR: 1,0084 [0,7097; 1,4329], p=0,9624

BSC: Best Supportive Care; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall

Unerwünschte Ereignisse

Zeit bis zum ersten UE

In der Studie TAGS trat in den beiden Behandlungsgruppen in etwa gleicher Häufigkeit mindestens ein UE auf: bei 97,3% der Patienten im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm und 93,5% der Patienten im Placebo+BSC-Arm. Die Analyse der Zeit bis zum UE zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten von Trifluridin/Tipiracil+BSC (HR [95%-KI]: 1,27 [1,05; 1,54], p=0,0145).

Die Subgruppenanalyse nach Region 4 (siehe auch Abschnitt 4.2.5.5) ergab eine statistisch signifikante Effektmodifikation (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2.7). Innerhalb der EU-Mitgliedsstaaten ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 0,95 [0,74; 1,23], p=0,6964).

Zeit bis zum ersten SUE

Der Anteil der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (SUE) war zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar (Trifluridin/Tipiracil+BSC: 42,7%; Placebo+BSC: 41,7%). Bei der Analyse der Zeit bis zum ersten SUE zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Therapie mit Trifluridin/Tipiracil+BSC und Placebo+BSC (HR [95%-KI]: 0,81 [0,61; 1,08], p=0,1523).

Die Subgruppenanalyse nach Region 4 (siehe auch Abschnitt 4.2.5.5) ergab eine statistisch signifikante Effektmodifikation (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2.7). Bei Patienten aus den EU-Mitgliedsstaaten zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Trifluridin/Tipiracil+BSC (HR [95%-KI]: 0,60 [0,42; 0.87], p=0,0066). Für Patienten aus der übrigen Welt ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Zeit bis zum ersten UE vom CTCAE-Grad ≥3

In der Studie TAGS trat bei 79,7% der Patienten im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm und 57,7% der Patienten im Placebo+BSC-Arm mindestens ein UE vom Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad ≥3 auf. Die Analyse der Zeit bis zum ersten UE vom CTCAE-Grad ≥3 zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten von Trifluridin/Tipiracil+BSC (HR [95%-KI]: 1,40 [1,11; 1,77], p=0,0040).

Die Subgruppenanalyse nach Region 4 (siehe auch Abschnitt 4.2.5.5) ergab eine statistisch signifikante Effektmodifikation (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2.7). Für Patienten aus den EU-Mitgliedsstaaten ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 1,12 [0,83; 1,52], p=0,4525).

Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund eines UE

Der Anteil der Patienten mit mindestens einem UE, das zum Therapieabbruch führte, lag im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm bei 12,8%, im Placebo+BSC-Arm bei 16,7%. Die Analyse der Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil der Therapie mit Trifluridin/Tipiracil+BSC gegenüber Placebo+BSC (HR [95%-KI]: 0,58 [0,36; 0,94], p=0,0256).

Die Subgruppenanalyse nach Region 4 (siehe auch Abschnitt 4.2.5.5) ergab keine statistisch signifikante Effektmodifikation.

Zeit bis zum ersten UE im Zusammenhang mit hämatologischen Störungen

Der Anteil der Patienten mit mindestens einem UE von besonderem Interesse bezogen auf hämatologische Störungen lag bei 71,3% im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm und 24,4% im Placebo+BSC-Arm. Bei der Auswertung der Zeit bis zum ersten UE im Zusammenhang mit hämatologischen Störungen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten der Therapie mit Trifluridin/Tipiracil+BSC (HR [95%-KI]: 4,14 [2,96; 5,77], p<0,0001).

Die Subgruppenanalyse nach Region 4 (siehe auch Abschnitt 4.2.5.5) ergab keine signifikante Effektmodifikation.

Zeit bis zum ersten UE im Zusammenhang mit gastrointestinalen Störungen

Der Anteil der Patienten mit mindestens einem UE von besonderem Interesse bezogen auf gastrointestinale Störungen lag bei 54,9% im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm und 45,8% im Placebo+BSC-Arm. Bei der Analyse der Zeit bis zum ersten UE dieser Art zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (HR [95%-KI]: 1,27 [0,97; 1,66], p=0,0776).

Die Subgruppenanalyse nach Region 4 (siehe auch Abschnitt 4.2.5.5) ergab keine signifikante Effektmodifikation.

Subgruppenanalysen

În den Subgruppenanalysen nach EU-Mitgliedsstaaten versus Rest der Welt (Region 4) sowie den Subgruppenanalysen, welche Japan gesondert betrachten (Region 1 (Japan versus Rest der Welt (Rest of World, ROW)), Region 2 (USA versus Europa (prädefiniert) versus Japan) zeigten sich fazitrelevante Effektmodifikationen, d. h. aus statistischen und medizinischen Gründen ergeben sich Hinweise auf unterschiedliche Effekte zwischen den Subgruppenausprägungen. In den weiteren Subgruppenanalysen gab es keinen Hinweis auf eine Effekmodifikation.

Zwischen Asiaten und Nicht-Asiaten bestehen sowohl Unterschiede im Versorgungskontext als auch genetische Unterschiede. Insbesondere zeigen Asiaten Unterschiede bei der Expression von Genen, die in der Tumorimmunologie eine Rolle spielen. Auch die Prävalenz des Magenkarzinoms ist in Asien deutlich höher, und die Erkrankung wird dort früher diagnostiziert. Da die ursprünglich verwendete Definition von „Europa“ mit Israel, der Türkei, Russland und Weißrussland auch Länder einschloss, die keine EU-Mitgliedsstaaten sind, forderte die EMA Zahlen und Analysen für Patienten nach, die in Zentren aus Mitgliedsstaaten der Europäischen Union eingeschlossen wurden (Merkmal: Region 4; EU-Mitgliedsstaaten versus Rest der Welt, siehe auch Abschnitt 4.2.5.5). Die Ergebnisse der Subgruppenergebnisse nach Region 4 sind in Abschnitt 4.3.1.3.2 in Tabelle 4-54 dargestellt.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Im Folgenden wird der Zusatznutzen auf Endpunktebene abgeleitet und entsprechend der IQWiG-Methodik quantifiziert.

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. Aufgrund des statistisch signifikanten Vorteils zugunsten von Trifluridin/Tipiracil+BSC in diesem fortgeschrittenen Erkrankungsstadium 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 eine Reihe von numerischen Vorteilen zugunsten von Trifluridin/Tipiracil+BSC. Beim Schmerz und bei den Ernährungseinschränkungen zeigten sich statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile in der für den deutschen Versorgungskontext relevanteren Subgruppe der EU-Mitgliedsstaaten. Es ergibt sich daher ein **Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**.

Die Betrachtung des **Gesundheitszustands** auf Basis des ECOG-PS 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. Da die Patienten bei einem ECOG-PS ≥2 arbeitsunfähig sind, beschreibt das Erreichen eines ECOG-PS von 2 oder schlechter einen besonders gravierenden Einschnitt in das Leben des Patienten mit erheblichen negativen Auswirkungen auch auf seine soziale und finanzielle Situation. 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. Für keine der Komponenten der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird ein Zusatznutzen abgeleitet. Aufgrund der widersprüchlichen Ergebnisse zwischen der Gesamtpopulation und der für den deutschen Versorgungskontext relevanteren Subgruppe der EU-Mitgliedsstaaten bei der Zeit bis zur Verschlechterung und aufgrund des nicht signifikanten Ergebnisses der Sensitivitätsanalyse wird für die Funktionsskala körperliche Funktion **kein Zusatznutzen** abgeleitet.

Unerwünschte Wirkungen einer Therapie können den Patienten physisch und psychisch belasten und somit zu einer Verschlechterung der Lebensqualität führen. Generell ist anzumerken, dass im Kontext eines Vergleichs einer aktiven Substanz mit Placebo mit höheren UE-Raten für die aktive Substanz zu rechnen ist. 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 relevanteren Subgruppe der EU-Mitgliedsstaaten **kein größerer oder geringerer Schaden**.

Hinsichtlich der **Zeit bis zum ersten SUE** zeigte sich ein numerischer Vorteil zugunsten von Trifluridin/Tipiracil+BSC (HR [95%-KI]: 0,81 [0,61; 1,08], p=0,1523). Dieser war in der Gesamtpopulation jedoch nicht statistisch signifikant. Die Subgruppenanalyse nach Region 4 (EU-Mitgliedsstaaten versus Rest der Welt, siehe auch Abschnitt 4.2.5.5) ergab eine signifikante Effektmodifikation. Für Patienten aus den EU-Mitgliedsstaaten zeigte sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil zugunsten von Trifluridin/Tipiracil+BSC (HR [95%-KI]: 0,60 [0,42; 0.87], p=0,0066). Es ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**.

Die Analyse der **Zeit bis zum ersten UE vom CTCAE-Grad ≥3** zeigte 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

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 den deutschen Versorgungskontext relevanteren Subgruppe der EU-Mitgliedsstaaten nicht signifikant ist, ergibt sich für den Endpunkt Zeit bis zum ersten UE vom CTCAE-Grad ≥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. Es ergibt sich daher ein **Hinweis auf einen geringen Schaden.**

Hinsichtlich der **UE im Zusammenhang mit gastrointestinalen 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 4-5 zusammengefasst.

Tabelle 4-5 Zusatznutzen nach Endpunkt

Endpunkt	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
Mortalität	
Gesamtüberleben	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Mortalität/Morbidität	
Progressionsfreies Überleben	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Morbidität	
Krankheitskontrollrate	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Krankheitssymptomatik[a]	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Gesundheitszustand	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität[1]	Kein Zusatznutzen belegt
Verträglichkeit/unerwünschte Ereignisse	
UE	Kein größerer oder geringerer Schaden
SUE	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
UE vom CTCAE-Grad ≥3[a]	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

a: Zusatznutzen unter Berücksichtigung der für den deutschen Versorgungskontext relevanten Effekmodifikation Region 4 (EU-Mitgliedsstaaten versus Rest der Welt)

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 therapierelevanten Nutzens. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund der palliativen Behandlungssituation 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 statistisch

signifikanten Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten. Nach 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®)+BSC gegenüber Placebo+BSC in der vorliegenden Indikation ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.1 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d.h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Unter dem Begriff Magenkarzinom versteht man Krebserkrankungen, die ihren Ursprung im Magen oder im gastroösophagealen Übergang (GEJ) haben (Gallo & Cha, 2006). Das Magenkarzinom gehört zu den häufigen malignen Erkrankungen. Magenkrebs ist überwiegend eine Erkrankung des höheren Lebensalters (Robert Koch-Institut, 2017). Männer sind doppelt so häufig betroffen wie Frauen (DGHO, 2018). Das Magenkarzinom ist die siebthäufigste Krebserkrankung bei Männern, bei Frauen liegt es an neunter Stelle (Robert Koch-Institut, 2017). Die 5-Jahres-Überlebensrate von neu diagnostizierter Patienten liegt mit 30% bei Männern und 33% bei Frauen nur etwa halb so hoch wie beim Kolonkarzinom (Robert Koch-Institut, 2017). Die mediane Überlebenszeit des metastasierten Magenkarzinoms liegt auch bei Behandlung mit modernen Chemotherapieregimen nur bei 10-12 Monaten (Hofheinz et al., 2016).

Ein Großteil der Patienten mit Magenkarzinom (etwa 70%) wird erst im inoperablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium diagnostiziert (Wöll, 2017). Bei diesen Patienten mit Tumoren in Stadium IV ist die Behandlung grundsätzlich palliativ. An erster Stelle steht eine systemische Chemotherapie, bei HER2 (Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2)-positiven Tumoren ergänzt durch eine zielgerichtete Anti-HER2-Therapie, in der Zweitlinie auch der gegen Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2 gerichtete Antikörper Ramucirumab (Smyth et al., 2016; DGHO, 2018). Mitunter kommen ergänzend

auch lokale Therapiemaßnahmen zum Einsatz (DGHO, 2018). Den aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO sowie European Society for Medical Oncology (ESMO) für das Magenkarzinom zufolge gibt es keine klare Evidenz für die Wirksamkeit einer Behandlung jenseits der Zweitlinie (Smyth et al., 2016; DGHO, 2018). Eine Reihe von Studien zu neuen Wirkstoffen nach Ausschöpfung der Standardtherapie des metastasierten Magenkarzinoms sind in den letzten Jahren gescheitert (Edwards et al., 2018). In Deutschland verbleiben daher nach Durchlaufen aller verfügbaren Therapieoptionen momentan nur noch die Teilnahme an klinischen Studien oder BSC als Behandlungsoptionen.

Daraus ergibt sich für Patienten mit weiterer Therapiewilligkeit, die auf die gängigen Therapien aufgrund der Tumorresistenz nicht mehr ansprechen, ein hoher Bedarf nach weiteren Therapieoptionen, die das Überleben der Patienten verlängern können. Diesen therapeutischen Bedarf deckt Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®), dessen Zusatznutzen gegenüber der zVT Gegenstand des vorliegenden Dossiers ist.

Patientenpopulation

Die im vorliegenden Dossier betrachtete Patientenpopulation umfasst erwachsene Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom des Magens einschließlich Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, die bereits mit mindestens zwei systemischen Therapieregimen für die fortgeschrittene Erkrankung behandelt worden sind (Servier Deutschland GmbH, 2019).

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist die zulassungskonforme Behandlung mit der Fixkombination Trifluridin/Tipiracil (Handelsname Lonsurf®). Die Dosis richtet sich nach der Körperoberfläche der Patienten. Die empfohlene Anfangsdosis Lonsurf® bei Erwachsenen beträgt 35 mg Trifluridin/14,33 mg Tipiracil/m^2 zweimal täglich oral an Tag 1-5 und Tag 8-12 von jedem 28-Tagezyklus, solange ein Nutzen beobachtet wird, bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität oder bis zur Beendigung der Therapie auf Wunsch des Patienten (Servier Deutschland GmbH, 2019).

Vergleichstherapie

Der G-BA legt als zVT für Trifluridin/Tipiracil im neuen Anwendungsgebiet BSC fest und konkretisiert BSC als eine Therapie, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet (G-BA, 2019a; G-BA, 2019b).

Servier folgt der Festlegung durch den G-BA und stellt in der vorliegenden Nutzenbewertung die zulassungsbegründende Studie für das neue Anwendungsgebiet dar, die einen direkten Vergleich zur vom G-BA benannten zVT beinhaltet.

Endpunkte

Die Bewertung erfolgt anhand der Ergebnisse zu folgenden patientenrelevanten Endpunkten aus den Endpunktkategorien Mortalität, krankheitsspezifische Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse:

- Mortalität
    - Gesamtüberleben
- Mortalität/Morbidität
    - Progressionsfreies Überleben
- Morbidität
    - Tumoransprechen (Gesamtansprechrate,Krankheitskontrollrate, Dauer des Ansprechens)
    - Krankheitssymptomatik
    - Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥2
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Verträglichkeit/unerwünschte Ereignisse

Betrachtete Studientypen

Zur Beantwortung der Fragestellung wird für das neue Anwendungsgebiet Evidenz aus RCT zu Grunde gelegt, da diese mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind. Studien einer niedrigeren Evidenzstufe sollen nicht einbezogen werden.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

Tabelle 4-6: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen

	Einschlusskriterium	**Ausschlusskriterium**
Patienten-population	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom einschließlich Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, die bereits mit mindestens zwei systemischen Therapieregimen für die fortgeschrittene Erkrankung behandelt worden sind.	Patienten <18 Jahre; Patienten mit anderen Erkrankungen
Intervention	Therapie mit Trifluridin+Tipiracil-Hydrochlorid (TAS-102; Lonsurf®), oral verabreicht Anfangsdosierung: 35 mg Trifluridin/14,33 mg Tipiracil/m^2 Körperoberfläche je Dosis, orale Gabe Behandlungsdauer: Zwei Wochen, 2x täglich an fünf Tagen pro Woche, gefolgt von zwei Tagen Pause; anschließend 14 Tage Pause (=ein Behandlungszyklus von 28 Tagen) Wiederholung des Zyklus alle vier Wochen bis zur Progression des Tumors, bis zum Eintreten von inakzeptablen Toxizitäten oder bis zur Beendigung der Therapie auf Wunsch des Patienten	Andere Therapien
Vergleichs-therapie	Best Supportive Care	Andere Vergleichstherapien

Endpunkte	Mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkte wird berichtet:
	• Mortalität
	  o Gesamtüberleben
	• Mortalität/Morbidität
	  o Progressionsfreies Überleben
	• Morbidität
	  o Gesamtansprechrate
	  o Krankheitskontrollrate
	  o Dauer des Ansprechens
	  o Krankheitssymptomatik
	  o Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥2
	• Gesundheitsbezogene Lebensqualität
	• Verträglichkeit/unerwünschte Ereignisse
		Kein patientenrelevanter Endpunkt wird berichtet

Studientyp	RCT	Keine RCT (z. B. Fall-Kontroll-Studien, Beobachtungsstudien, Einzelfallberichte)
Studiendauer	Keine Einschränkung	-

	Einschlusskriterium	**Ausschlusskriterium**
Publikations-typ	Vollpublikation, Studienbericht oder Ergebnisse zu Registereinträgen verfügbar	Andere Publikationsarten, (z. B. Reviews, Comments, Letters to the editor, Conference Abstracts) bzw. keine Ergebnisse verfügbar. In der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, die auch in der Studienregistersuche identifiziert werden.
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; RCT: Randomisierte kontrollierte Studien		

Die Einschlusskriterien zur Population und zur Intervention ergeben sich aus der Fachinformation für Lonsurf® (Servier Deutschland GmbH, 2019).

Die Vergleichstherapie ist entsprechend der Festlegung des G-BA BSC. Darunter wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und zur Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet (G-BA, 2019a; G-BA, 2019b). Für die Nutzenbewertung konnten Studien berücksichtigt werden, die Lonsurf® allein oder in Kombination mit BSC mit einer Behandlung mit BSC allein verglichen. Die Bewertung erfolgte durch den in der eingeschlossenen Studie durchgeführten Vergleich der Fixkombination Trifluridin/Tipiracil in Kombination mit BSC (Trifluridin/Tipiracil+BSC) mit einer Behandlung mit BSC allein (Placebo+BSC).

Die genannten Endpunkte stellen in der Indikation metastasiertes Magenkarzinom etablierte patientenrelevante Endpunkte dar. Zur Begründung der Patientenrelevanz der Endpunkte im Einzelnen siehe Abschnitt 4.2.5.2.

Der Studientyp wird auf RCT eingeschränkt, da diese mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind.

Da die Behandlung gemäß Fachinformation so lange fortgesetzt wird, wie sie Wirkung zeigt, keine inakzeptable Toxizität mit sich bringt oder bis sie auf Wunsch des Patienten beendet wird (Servier Deutschland GmbH, 2019), ist die Behandlungsdauer patientenindividuell. Eine Einschränkung hinsichtlich der Studiendauer wird daher nicht vorgenommen.

Es werden Studien eingeschlossen, deren Ergebnisse in Vollpublikationen, Studienberichten oder Registereinträgen berichtet werden. Ergebnisse in Kongressabstracts, Postern o. ä. haben meist vorläufigen Charakter, unterliegen keinem Peer Review und sind oft unvollständig. Diese Publikationstypen werden daher ausgeschlossen. Studienregistereinträge, die sowohl in der bibliografischen Literaturrecherche als auch in der Studienregistersuche identifiziert werden, werden in der bibliografischen Literaturrecherche ausgeschlossen.

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die bibliografische Literaturrecherche wird über die Suchplattform Ovid in den Datenbanken Embase (Embase Classic+Embase), Medline (Ovid MEDLINE® and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions®) und Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials) durchgeführt. Für Embase und Medline wird der RCT-Filter nach Wong 2006 – strategy minimizing difference between sensitivity and specificity – verwendet (Wong et al., 2006). Um die Sensitivität zu erhöhen wurde der RCT-Filter für die Suche in MEDLINE so modifizieret, dass beide Schreibweisen von „randomized/randomised" erfasst werden. Generelle Einschränkungen (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen) werden nicht vorgenommen.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: http://apps.who.int/trialsearch/) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die Suche in Studienregistern wird entsprechend den oben beschriebenen Vorgaben in den Registern Clinicaltrials.gov, ICTRP, EU-CTR und PharmNet.Bund durchgeführt. Generelle Einschränkungen (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen) werden nicht vorgenommen.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen Rechercheschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die bei der bibliografischen Literaturrecherche und bei der Suche in Studienregistern identifizierten Treffer werden von zwei unabhängigen Personen anhand der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Einschlusskriterien bewertet. Diskrepanzen werden durch Diskussion aufgelöst.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

– Erzeugung der Randomisierungssequenz *(bei randomisierten Studien)*
– Verdeckung der Gruppenzuteilung *(bei randomisierten Studien)*
– zeitliche Parallelität der Gruppen *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

– Verblindung der Endpunkterheber
– Umsetzung des ITT-Prinzips
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Zur Bewertung der Aussagekraft der dieser Nutzenbewertung zugrundeliegenden Studien wird das Verzerrungspotenzial sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene systematisch untersucht. Die in Anhang 4-F dargelegten Fragestellungen und Kriterien bildeten die Grundlage für die Bewertung des Verzerrungspotenzials. Da die Nutzenbewertung auf RCT beschränkt wurde, wird im Folgenden nur die für RCT relevante Methodik beschrieben.

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie des behandelnden Arztes
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung

- Sonstige Aspekte

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Die Bewertungen des Verzerrungspotenzials der Studie werden tabellarisch zusammengefasst. Gemäß Verfahrensordnung wird das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern. Für die Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene wird analog verfahren. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ wird in der Bewertung berücksichtigt und nach Möglichkeit werden Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Die Vorgehensweise bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Studie und jeden Endpunkt (Operationalisierung) richtete sich nach den Hinweisen der Bewertungsbögen in Anhang 4-F.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)[1]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[2] bzw. STROBE-

[1] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[2] Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

Statements[3] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Für alle bezüglich der gegebenen Fragestellung relevanten Studien werden Detailinformationen zu Design und Methodik extrahiert und im Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben. Die Beschreibung erfolgt gemäß den Punkten 2b bis 14 des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements (siehe Anhang 4-E). Der Patientenfluss wird gemäß CONSORT-Flow-Chart dargestellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Zur Beschreibung der Studienpopulation werden die folgenden Charakteristika herangezogen:

- Alter
- Geschlecht
- Geografische Region
- Ethnische Zugehörigkeit

[3] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

- ECOG-PS
- Zahl vorheriger Chemotherapien
- Messbare Erkrankung
- Histologischer Subtyp
- Primärtumor
- Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe/Gewebe
- Lokalisation der Metastasen
- Vorherige Behandlung mit Ramucirumab
- Vorherige Gastrektomie
- HER2-Status zu Studienbeginn
- Zeit seit der Diagnose der metastasierten Erkrankung

Die Beschreibung der Studienpopulation wird ergänzt durch Angaben zur Anzahl der Therapie- und Studienabbrecher sowie durch die Angabe der mittleren Behandlungsdauer und die vorgesehene Beobachtungsdauer pro Behandlungsarm.

Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben, operationalisiert als Zeit zwischen Randomisierung und Tod aus jeglicher Ursache, 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 (Pazdur, 2008; IQWiG, 2011). Es wird daher auch von Zulassungsbehörden als primärer Endpunkt in onkologischen Studien empfohlen (EMA, 2013).

Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben wird im vorliegenden Dossier als Zeit zwischen Randomisierung und dem radiologisch bestätigten Fortschreiten der Erkrankung oder dem Tod aus jeglicher Ursache operationalisiert. Um eine standardisierte und einheitliche Beurteilung des Tumors zu gewährleisten, wurde der internationale Standard der RECIST-Kriterien angewandt. In der Studie TAGS wurde die Version 1.1 (Eisenhauer et al., 2009) der RECIST-Kriterien verwendet. Die Beurteilung wurde durch den Prüfarzt vorgenommen.

Neben dem radiologischen Nachweis des Fortschreitens der Erkrankung wurden auch das klinische Fortschreiten der Erkrankung und die Initiierung einer antineoplastischen Folgetherapie erfasst. Das klinische Fortschreiten der Erkrankung war als Verschlechterung der Symptomatik definiert. Im vorliegenden Dossier wird der Zusatznutzen von der Gesamtschau der folgenden Operationalisierungen abgeleitet:

- Progressionsfreies Überleben (radiologisch festgestellt)
- Progressionsfreies Überleben (radiologisch oder klinisch festgestellt)
- Progressionsfreies Überleben (radiologisch oder klinisch festgestellt oder Initiierung einer antineoplastischen Folgetherapie)
- Zeit bis zur klinischen Progression

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. Untersuchungen zeigen diesen direkten Zusammenhang des progressionsfreien Überlebens mit dem Gesamtüberleben beim Magenkarzinom (Shitara et al., 2011) und mit der Lebensqualität in onkologischen Indikationen (Thong et al., 2009). Eine Untersuchung der Patientenpräferenzen beim fortgeschrittenen Magenkarzinom zeigt den hohen Stellenwert der Vermeidung einer Tumorprogression für den Patienten (Hofheinz et al., 2016).

Auch die EMA betont den hohen Stellenwert des progressionsfreien Überlebens und empfiehlt dieses alternativ zum Gesamtüberleben als primären Endpunkt in onkologischen Studien (EMA, 2012; EMA, 2013).

Tumoransprechen

Zur Bewertung des Tumoransprechens werden die Gesamtansprechrate, die Krankheitskontrollrate und die Dauer des Ansprechens herangezogen.

Die Gesamtansprechrate ist operationalisiert als der Anteil der Patienten mit komplettem oder partiellem Ansprechen nach RECIST-Kriterien als bestes Gesamtansprechen. Die Beurteilung wurde durch den Prüfarzt vorgenommen.

Die Krankheitskontrollrate umfasst zusätzlich dazu auch die Patienten mit stabiler Erkrankung als bestes Gesamtansprechen. 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.

Es konnte ein Zusammenhang des Tumoransprechens mit dem Gesamtüberleben (Ichikawa & Sasaki, 2006; Yi et al., 2012), mit der Symptomatik (Sencan et al., 2008) sowie mit der Lebensqualität (Victorson et al., 2006) gezeigt werden.

Daraus ergibt sich auch die Patientenrelevanz der Dauer des Ansprechens, die für alle Patienten, die ein komplettes oder partielles Ansprechen aufweisen, operationalisiert ist als die Zeit vom

ersten kompletten oder partiellen Ansprechen bis zur Krankheitsprogression oder dem Tod aus jeglicher Ursache.

Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-STO22)

Zur Betrachtung der Symptomatik wurden die Fragebögen EORTC QLQ-C30 und QLQ-STO22 herangezogen. Der Kernfragebogen, der EORTC QLQ-C30, umfasst fünf Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion und soziale Funktion), drei Symptomskalen (Fatigue, Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen), eine globale Skala für den Gesundheitszustand und fünf Einzelsymptome, die häufig von Krebspatienten erfahren werden (Dyspnoe, Appetitlosigkeit, Schlaflosigkeit, Verstopfung und Diarrhö) (Aaronson et al., 1993).

Zur Bewertung der Symptomatik werden die drei Symptomskalen und die fünf Einzelsymptome dargestellt. Der Wertebereich aller Skalen reicht von 0 bis 100, wobei ein höherer Wert stärker ausgeprägten Symptomen entspricht. Hinsichtlich der Interpretation der Funktionsskalen und der globalen Skala für den Gesundheitszustand bedeutet also ein höherer Wert eine Verbesserung der Lebensqualität. Bei den Symptomskalen hingegen stellt eine höhere Punktzahl eine Verschlechterung der Symptomatik dar.

Der EORTC QLQ-C30 wurde in mehreren Untersuchungen validiert (Aaronson et al., 1993; Hjermstad et al., 1995; Groenvold et al., 1997) und auch vom G-BA in bisherigen Nutzenbewertungen in der Indikation Magenkarzinom anerkannt (G-BA, 2015b; G-BA, 2016). Als klinische Relevanzschwelle wurde eine Minimal Important Difference (MID) von 10 Punkten für die einzelnen Skalen des Fragebogens identifiziert (Osoba et al., 1998; Cocks et al., 2011). Auch der G-BA verwendet diese Schwelle in seinen Nutzenbewertungen zum Magenkarzinom (G-BA, 2015b; G-BA, 2016; G-BA, 2019a).

Das Magenkrebsmodul zur Symptomatik (EORTC QLQ-STO22) ist für die Verwendung bei Patienten mit Magenkarzinom vorgesehen. Dieses Modul umfasst 22 Items und wird gemeinsam mit dem EORTC QLQ-C30-Kernfragebogen erhoben. Der EORTC QLQ-STO22 besteht aus fünf Symptomskalen (Dysphagie, gastrointestinale Schmerzen, Reflux, Ernährungseinschränkungen und Angst) und vier Einzelsymptomen (trockener Mund, Körperbild, Haarverlust, Geschmacksverlust). Der Wertebereich aller Skalen reicht von 0 bis 100, wobei ein höherer Wert stärker ausgeprägten Symptomen entspricht.

Der EORTC QLQ-STO22 ist validiert (Blazeby et al., 2004) und wird vom G-BA für Nutzenbewertungen in der Indikation Magenkarzinom für relevant erachtet (G-BA, 2015a; G-BA, 2019a). Da der EORTC QLQ-STO22 eine Erweiterung des EORTC QLQ-C30 ist, wird auch hierfür eine Veränderung um mindestens 10 Punkte im vorliegenden Dossier als klinisch relevant angesehen.

Die Patienten sollten die Fragebögen innerhalb von sieben Tagen vor der Randomisierung sowie vor der Dosisverabreichung an Tag 1 der Zyklen ≥2 und beim 30-tägigen Safety-Follow-up ausfüllen, falls dies nicht bereits zuvor innerhalb der letzten vier Wochen geschehen ist.

Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-Performance Status ≥2

Mit Hilfe des ECOG-PS lässt sich der physische Zustand von Krebspatienten beschreiben (Oken et al., 1982). Er dient der Quantifizierung des allgemeinen Wohlbefindens und der Fähigkeit, alltäglichen Aktivitäten nachzugehen. Auf Basis des ECOG-PS kann beurteilt werden, inwiefern die Erkrankung oder die Nebenwirkungen der Therapie das tägliche Leben des Patienten beeinträchtigen. Der ECOG-PS wird durch den behandelnden Arzt beurteilt und mittels einer Skala von 0 bis 5 eingestuft:

Tabelle 4-7: Klassifizierung des physischen Zustands von Patienten anhand des ECOG-PS

ECOG-PS	**Beschreibung**
0	Normale, uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung
1	Einschränkungen bei körperlich anstrengenden Tätigkeiten, aber gehfähig und in der Lage, leichte körperliche Arbeit zu verrichten, wie z. B. leichte Hausarbeit oder Büroarbeit
2	Gehfähig und in der Lage sich selbst zu versorgen, aber nicht arbeitsfähig. Kann mehr als 50% der Wachzeit aufstehen
3	Begrenzt in der Lage sich selbst zu versorgen; 50% oder mehr der Wachzeit an Bett oder Stuhl gebunden
4	Vollständig pflegebedürftig, keinerlei Selbstversorgung möglich; völlig an Bett oder Stuhl gebunden
5	Tod
Quelle: (Oken et al., 1982) ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status	

Da sich für den ECOG-PS eine gute Übereinstimmung in der Beurteilung von Patienten durch mehrere Onkologen gezeigt hat, ist eine objektive Erhebung dieses Endpunkts möglich (Sorensen et al., 1993).

Veränderungen des ECOG-PS sind direkt patientenrelevant, da sie die Fähigkeit zu einem selbstständigen und selbstbestimmten Leben beschreiben. Da die Patienten bei einem ECOG-PS ≥2 arbeitsunfähig sind, beschreibt das Erreichen eines ECOG-PS von 2 oder schlechter einen besonders gravierenden Einschnitt in das Leben des Patienten.

Ein weiteres Kriterium für die direkte Patientenrelevanz des ECOG-PS ist seine in anderen Untersuchungen bestätigte Korrelation mit Instrumenten zur Lebensqualitätserhebung. Die ECOG-PS-Einteilung wurde bereits im Rahmen der Validierung des heute in onkologischen Indikationen standardmäßig verwendeten Lebensqualitätsinstrumentes EORTC QLQ-C30 eingesetzt. Die meisten funktionellen und symptomorientierten Messparameter des EORTC QLQ-C30 zeigten hierbei deutliche Unterschiede zwischen Patientengruppen, unterteilt in die klinischen Performance-Stadien nach ECOG (Aaronson et al., 1993). Teckle et al. bestätigten

2011 die enge Korrelation der Ergebnisse des EORTC QLQ-C30 mit dem ECOG-PS (Teckle et al., 2011).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLQ-C30)

Zur Betrachtung der Lebensqualität wurde der Fragebogen EORTC QLQ-C30 herangezogen. Der EORTC QLQ-C30 umfasst fünf Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion und soziale Funktion), drei Symptomskalen (Fatigue, Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen), eine globale Skala für den Gesundheitszustand und fünf Einzelsymptome, die häufig von Krebspatienten erfahren werden (Dyspnoe, Appetitlosigkeit, Schlaflosigkeit, Verstopfung und Diarrhö) (Aaronson et al., 1993).

Zur Bewertung der Lebensqualität werden die fünf Funktionsskalen und die globale Skala für den Gesundheitszustand dargestellt. Der Wertebereich aller Skalen reicht von 0 bis 100, wobei ein höherer Wert einer höheren Lebensqualität entspricht.

Der EORTC QLQ-C30 wurde in mehreren Untersuchungen validiert (Aaronson et al., 1993; Hjermstad et al., 1995; Groenvold et al., 1997) und auch vom G-BA in bisherigen Nutzenbewertungen in der Indikation Magenkarzinom anerkannt (G-BA, 2015b; G-BA, 2016).

Als klinische Relevanzschwelle wurde eine MID von 10 Punkten für die einzelnen Skalen des Fragebogens identifiziert (Osoba et al., 1998; Cocks et al., 2011). Auch der G-BA verwendet diese Schwelle in seinen Nutzenbewertungen zum Magenkarzinom (G-BA, 2015b; G-BA, 2016; G-BA, 2019a).

Unerwünschte Ereignisse

Ergebnisse zu den UE dienen der Nutzen-Schadens-Abwägung einer Therapie (IQWiG, 2017). Die UE werden im vorliegenden Dossier wie folgt operationalisiert:

- Zeit bis zum ersten UE
- Zeit bis zum ersten SUE
- Zeit bis zum ersten UE mit CTCAE-Schweregrad ≥3
- Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund eines UE
- UE von besonderem Interesse:
    - Zeit bis zum ersten UE im Zusammenhang mit hämatologischen Störungen
    - Zeit bis zum ersten UE im Zusammenhang mit gastrointestinalen Störungen

Die Verringerung von Nebenwirkungen zählt zu den Aspekten der therapiebedingten Morbidität (IQWiG, 2017). Unerwünschte Nebenwirkungen einer Therapie können den Patienten physisch und psychisch belasten und somit zu einer Verschlechterung der Lebensqualität führen und sind daher direkt patientenrelevant.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z.B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten[4] erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[5] werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität[6] erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

[4] *DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 1986;7(3):177-188.*
[5] *Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.*
[6] *Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.*

Da im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung nur eine einzige Studie betrachtet wird, werden keine Meta-Analysen präsentiert.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Gemäß statistischem Analyseplan (SAP) waren für den Endpunkt Gesamtüberleben mehrere Sensitivitätsanalysen vorgesehen, wie z. B. die Untersuchung des Ausschlusses von Patienten, die bei Studieneinschluss keinen refraktären metastasierten Magenkrebs dokumentiert hatten, die Untersuchung von Protokollverletzern, die Verwendung der Stratifizierungsvariablen gemäß Dokumentation im Case Report Form (CRF) anstelle der Dokumentation aus dem Interactive Voice Response System, die Untersuchung des Ausschlusses von Zentren mit hohen Rekrutierungszahlen sowie die Verwendung der As-treated-Population anstelle der ITT-Population. Für die Nutzenbewertung sind diese Analysen nur bedingt interpretierbar und wurden nur in dem Fall beschrieben, wenn sich Abweichungen zur primären Analyse ergaben.

Als Sensitivitätsanalyse für Endpunkte zur Symptomatik und Lebensqualität, erfasst mit dem EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-STO22, wurde in der vorliegenden Nutzenbewertung für die Operationalisierung „Zeit bis zur Verschlechterung“ neben der MID von 10 Punkten auch die MID von 5 Punkten betrachtet. Während im SAP die MID von 5 Punkten als primäre Analyse präspezifiziert war und die MID von 10 Punkten nur im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse betrachtet wurde, wurde für die vorliegende Nutzenbewertung die MID von 10 Punkten als maßgeblich angesehen und die MID von 5 Punkten als Sensitivitätsanalyse dargestellt. Aufgrund des Verzerrungspotenzials der Symptomatik und der Lebensqualität werden weitere, post hoc angeforderte Sensitivitätsanalysen präsentiert, die den Tod sowie Tod und Progression als Ereignis der Analysen berücksichtigen. Daneben werden Änderungen der Lebensqualität und Symptomatik mit Hilfe von Mittelwertdifferenzen mit einem gemischten Modell für wiederholte Messungen berechnet. Die klinische Relevanz wird, wie vom IQWiG vorgeschlagen, anhand von standardisierten Mittelwertdifferenzen (Hedges’ g) beurteilt. Dabei wird eine Irrelevanzschwelle von 0,2 verwendet.

Für den Endpunkt Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥2 wurde ergänzend die Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS auf einen Wert von 2 oder mehr ohne Berücksichtigung der

Todesfälle (ECOG-PS=5) während der Follow-up-Periode des Gesamtüberlebens als Sensitivitätsanalyse verwendet. Als Sensitivitätsanalyse für die Auswertung der Endpunkte zu UE werden Ereignisse ausgeschlossen, die als Progression der Erkrankung gesehen werden. In einer weiteren Sensitivitätsanalyse werden solche Ereignisse ausgeschlossen, die als Veränderung von Laborparametern erfasst wurden.

Die Ergebnisse von Sensitivitätsanalysen werden weder zur Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogen, noch werden hierfür Subgruppenanalysen präsentiert. Sie dienen zur Interpretation der Ergebnisse der Hauptanalysen und zur Untersuchung der Robustheit der Resultate.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

– Geschlecht
– Alter
– Krankheitsschwere bzw. –stadium
– Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Zur Untersuchung potenzieller Effektmodifikationen wurden Interaktionstests im Rahmen einer Regressionsanalyse eingesetzt. Hierbei wird prinzipiell dasselbe statistische Modell wie für die Hauptanalyse verwendet – jedoch generell ohne Adjustierung/Stratifizierung für geografische Region, Vorbehandlung mit Ramucirumab und ECOG-PS. Dem Regressionsmodell werden dann der jeweilige Subgruppenfaktor und der Interaktionsterm hinzugefügt und die statistische Signifikanz des Interaktionsterms überprüft. Bei Vorliegen eines signifikanten Interaktionsterms ($p<0,05$) werden in Abschnitt 4.3.1.3.2 separate Ergebnisse für die betreffende Subgruppe präsentiert und beschrieben.

Die folgenden Subgruppenmerkmale und Trennpunkte waren im Studienprotokoll/SAP präspezifiziert:

- Alter (<65 Jahre, ≥65 Jahre) sowie (<65 Jahre, ≥65 bis <75 Jahre, ≥75 Jahre)
- Ethnische Zugehörigkeit (Kaukasier/weißer Hautfarbe, asiatisch/orientalisch, andere)
- Region
    - Region 1: Japan versus Rest der Welt; Stratifizierungsfaktor der Randomisierung
    - Region 2: USA versus Europa (prädefiniert als Belgien, Deutschland, Frankreich, Israel, Italien, Polen, Portugal, Rumänien, Russland, Spanien, Tschechien, Türkei, Weißrussland) versus Japan
    - Region 3: USA versus Rest der Welt
- Geschlecht (männlich, weiblich)
- ECOG-PS (0, 1); Stratifizierungsfaktor der Randomisierung
- Vorbehandlung mit Ramucirumab (ja, nein); Stratifizierungsfaktor der Randomisierung
- Vorbehandlung mit Irinotecan (ja, nein)
- Vorbehandlung mit Taxanen (ja, nein)
- Vorherige Immuntherapie (ja, nein)
- Anzahl vorheriger Behandlungsregime (2, 3, ≥4)
- Zeit seit der erstmaligen Diagnose von Metastasen (<24 Monate, ≥24 Monate)
- Vorherige Gastrektomie (ja, nein)
- Beteiligung des gastroösophagealen Übergangs (ja, nein)

- Tumordifferenzierung (gut, moderat, schlecht, unbekannt, fehlend)
- Vorhandensein von Peritonealmetastasen (ja, nein)
- Vorhandensein von Lebermetastasen (ja, nein)
- Vorhandensein von Lungenmetastasen (ja, nein)
- Anzahl der von Metastasen befallenen Organe (1-2, ≥3)
- Messbare Erkrankung (ja, nein)
- Histologischer Subtyp (intestinal, diffus, gemischt, unbekannt)
- HER2-Status bei Baseline (positiv, negativ, nicht erhoben)

Subgruppenanalysen nach Region

Das Subgruppenmerkmal „Region“ wurde in der Studie TAGS für mehrere unterschiedliche Operationalisierungen untersucht. Die für die Randomisierung verwendete Stratifizierung Japan versus Rest der Welt (Merkmal: Region 1) wurde in der vorliegenden Nutzenbewertung ebenso betrachtet wie Europa versus USA versus Japan (Merkmal: Region 2). Die präspezifizierte Subgruppenanalyse „Region 3“ wird sowohl aufgrund der geringen Patientenzahl für die Region „USA“ und der damit verbundenen statistischen Unsicherheit beim Testen wie auch aufgrund der geringen Relevanz für den deutschen Versorgungskontext im Folgenden im Rahmen von Subgruppenanalysen nicht weiter betrachtet. Da die ursprünglich verwendete Definition von „Europa“ mit Israel, der Türkei, Russland und Weißrussland auch Länder einschloss, die keine EU-Mitgliedsstaaten sind, forderte die EMA im Zulassungsverfahren Zahlen und Analysen für Patienten nach, die in Zentren aus Mitgliedsstaaten der Europäischen Union eingeschlossen wurden (Merkmal: Region 4; EU-Mitgliedsstaaten versus Rest der Welt). Wegen der Bedeutung für die hier relevante europäische Zulassung und deutsche Nutzenbewertung in Bezug auf eine anzunehmend bessere Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext werden Ergebnisse dieser von der EMA nachgeforderten Subgruppe im vorliegenden Dossier unabhängig vom Ergebnis des entsprechenden Interaktionstests zusätzlich dargestellt.

Für welche Endpunkte und welche Merkmale Subgruppenanalysen geplant bzw. post hoc durchgeführt wurden, ist in Abschnitt 4.3.1.3.2 tabellarisch dargestellt.

Eine Subgruppenanalyse nach Schweregrad der Erkrankung wird nicht als sinnvoll erachtet, da die betrachteten Patienten bereits im fortgeschrittenen Stadium ihrer Krebserkrankung behandelt werden und somit nur diese Subgruppe der schwer erkrankten Patienten betrachtet wird.

In der für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Studie TAGS sind Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt Gesamtüberleben und den sekundären Endpunkt progressionsfreies Überleben präspezifiziert. Es waren jedoch keine Interaktionstests im Studienprotokoll geplant.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich[7]. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen"[8], „Multiple-Treatment-Meta-Analysen"[9] oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen"[10], sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[11].

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen[12].

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*

[7] *Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. Health Technol Assess 2005; 9(26): 1-148.*
[8] *Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.*
[9] *Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. BMJ 2005; 331(7521): 897-900.*
[10] *Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks ofrandomized trials. Stat Methods Med Res 2008;17(3): 279-301.*
[11] *B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*
[12] *Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.*

- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*

- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*

- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*

- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

– Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
– Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
– Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
TAGS (TAS-102-302)	Ja	Nein[a]	Abgeschlossen	Behandlung bis zur Progression oder bis zum Eintreten anderer Abbruchkriterien	Trifluridin/ Tipiracil+BSC Placebo+BSC
a: Sponsor der Studie ist Taiho Pharmaceutical Co., Ltd. BSC: Best Supportive Care; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben der Tabelle 4-8 haben den Stand vom 26.08.2019.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-8 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
--	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

Die bibliografische Literaturrecherche am 08.08.2019 ergab insgesamt 66 Treffer. Nach Entfernung von Duplikaten blieben 50 Treffer, die anhand von Titel und Abstract gemäß den in Abschnitt 4.2.2. beschriebenen Kriterien selektiert wurden. Davon wurden 48 Publikationen als nicht relevant ausgeschlossen, die verbliebenen zwei Publikationen wurden im Volltext gesichtet.

Es wurde eine Publikation zu einer Studie als relevant eingeschlossen:

- TAGS (Shitara et al., 2018)

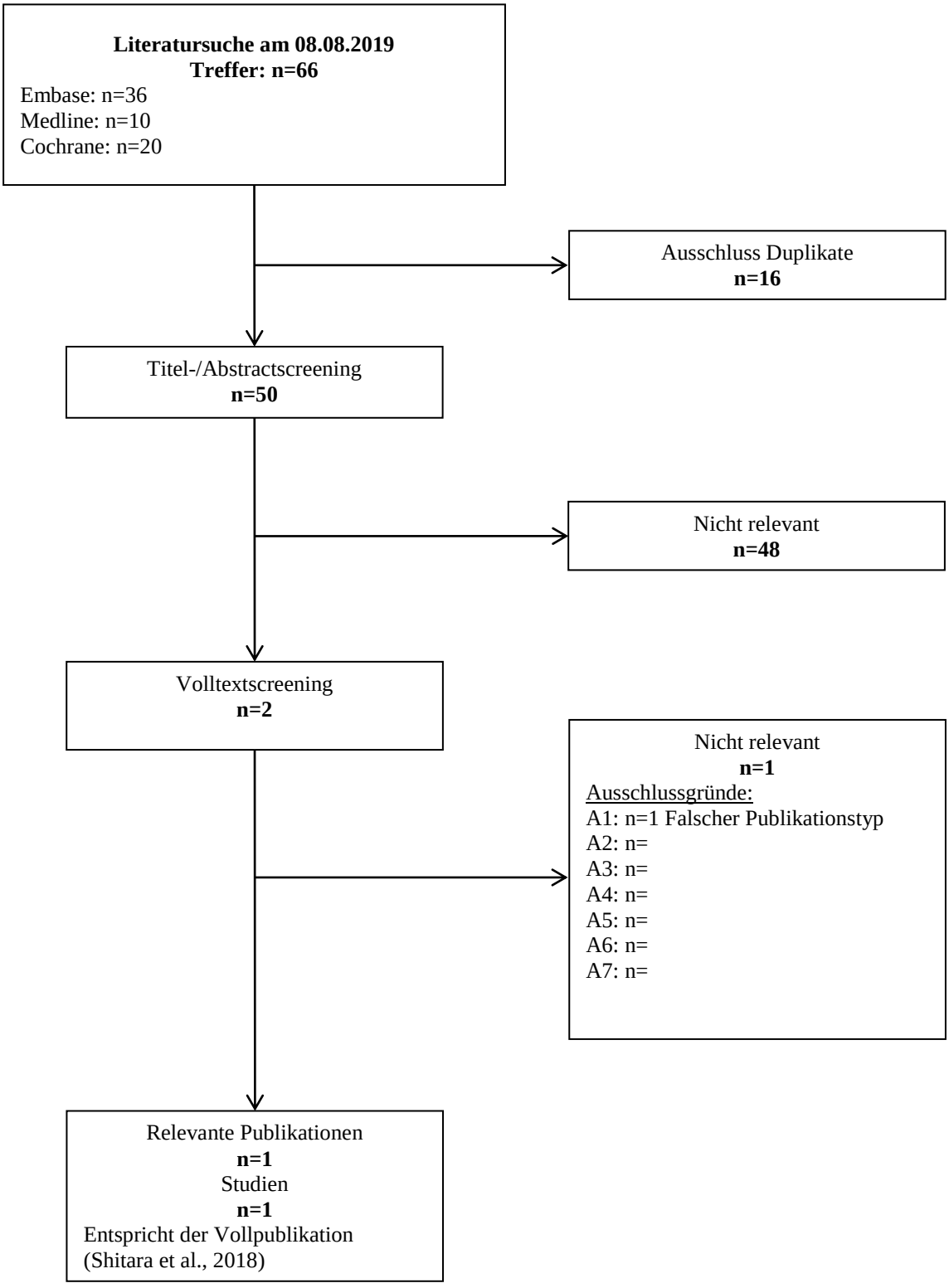


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-8) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz" bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**
TAGS	Clinicaltrials.gov [NCT02500043] (ClinicalTrials.gov, 2018) ICTRP [NCT02500043] (ICTRP, 2018) EU-CTR [2015-002683-16] (EU-CTR, 0000) PharmNet.Bund [2015-002683-16] (PharmNet.Bund, 0000)	Ja	Ja	Abgeschlossen

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben sind auf dem Stand vom 26.08.2019.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
--						
aktiv kontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
TAGS	Ja	Ja	Nein	Ja (Taiho Oncology Inc., 2018)	Ja (EU-CTR, 0000; PharmNet.Bund, 0000; ClinicalTrials.gov, 2018; ICTRP, 2018)	Ja (Shitara et al., 2018)

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
TAGS	Randomisierte, doppelblinde, multinationale, placebokontrollierte Phase-III-Studie	Erwachsene im Alter von mindestens 18 Jahren mit einem histologisch bestätigten, nicht resektablen, metastasierten Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit einem ECOG-PS von 0 oder 1, die bereits mit mindestens zwei systemischen Therapieregimen für die fortgeschrittene Erkrankung behandelt worden sind.	Trifluridin/ Tipiracil+BSC (N=337) Placebo+BSC (N=170)	Behandlung: Die Behandlung erfolgte in 28-tägigen Zyklen und umfasste eine zweimal tägliche Gabe der Studienmedikation für zwei Wochen an fünf Tagen die Woche gefolgt von zwei Tagen Pause. Anschließend fand eine 14-tägige Pause statt. Die Behandlung erfolgte bis ein Abbruchkriterium erfüllt oder die primäre Endpunktanalyse abgeschlossen war (je nachdem, welcher Zeitpunkt früher lag). Nachbeobachtung: Nach Ende der Behandlung wurden alle Patienten alle 4 Wochen bis zum Tod oder bis zum Erreichen der gewünschten Zahl an Ereignissen (Todesfälle) überwacht.	Internationale multizentrische Studie in 110 Studienzentren in 17 Ländern (Belgien, Deutschland, Frankreich, Israel, Italien, Japan, Kanada, Polen, Portugal, Rumänien, Russland, Spanien, Tschechien, Türkei, UK, USA, Weißrussland) 02/2016 – 01/2018	Primärer Endpunkt: Gesamtüberleben Sekundäre Endpunkte: Progressionsfreies Überleben, Gesamtansprechrate, Krankheitskontrollrate, Dauer des Ansprechens, Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS bis zu einem Wert von ≥2, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse

n: Anzahl an Patienten; BSC: Best Supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Trifluridin/Tipiracil+BSC**	**Placebo+BSC**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
TAGS	35 mg Trifluridin/ 14,33 mg Tipiracil /m² KOF oral (zweimal täglich innerhalb einer Stunde nach dem Essen)+BSC	Placebo oral (zweimal täglich innerhalb einer Stunde nach dem Essen)+BSC	28-tägiger Behandlungszyklus: Tag 1 bis 5: Behandlung Tag 6 und 7: Pause Tag 8 bis 12: Behandlung Tag 13 bis 28: Pause
	Dosisreduktion/-unterbrechung gemäß Fachinformation von Trifluridin/Tipiracil		
	Vorbehandlung: Vorherige Therapie(n) musste(n) ein Fluoropyrimidin, Platin und entweder ein Taxan und/oder Irinotecan-haltiges Therapieregime umfassen; sofern verfügbar, mussten Patienten mit HER2-positivem Tumor eine anti HER2-Therapie erhalten haben. **Begleitbehandlung (BSC):** • Hämatologische Unterstützung (beispielsweise Bluttransfusion, Erythropoetin, G-CSF) • Antidiarrhoika (beispielsweise Loperamid), auch als Prophylaxe • Infektionsprophylaxe mit oralen Antibiotika bei Patienten mit persistierender Diarrhö über 24 Stunden oder bei gleichzeitiger Neutropenie vom Grad ≥3 • Antiemetika **Verbotene Begleitbehandlung:** • Palliative Radiotherapie sowie alle medikamentösen Krebstherapien außer der erlaubten Begleitmedikation/BSC		

BSC: Best Supportive Care; G-CSF: Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor; HER2: Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; KOF: Körperoberfläche; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie TAGS	**Trifluridin/Tipiracil+BSC N=337**	**Placebo+BSC N=170**	**Total N=507**
Alter			
Median (Spannweite) in Jahren	64,0 (24-89)	62,5 (32-82)	63,0 (24–89)
Altersgruppen in Jahren, n (%)			
<65	183 (54,3)	96 (56,5)	279 (55,0)
≥65 - <75	103 (30,6)	56 (32,9)	159 (31,4)
≥75	51 (15,1)	18 (10,6)	69 (13,6)
Geschlecht, n (%)			
Frauen	85 (25,2)	53 (31,2)	138 (27,2)
Männer	252 (74,8)	117 (68,8)	369 (72,8)

Studie TAGS	**Trifluridin/Tipiracil+BSC N=337**	**Placebo+BSC N=170**	**Total N=507**
Geografische Region[a], n (%)			
Japan	46 (13,6)	27 (15,9)	73 (14,4)
Europa (prädefiniert)[b]	270 (80,1)	138 (81,2)	408 (80,5)
USA	21 (6,2)	5 (2,9)	26 (5,1)
Ethnische Zugehörigkeit, n (%)			
Kaukasier/weißer Hautfarbe	244 (72,4)	113 (66,5)	357 (70,4)
Asiatisch/orientalisch	51 (15,1)	29 (17,1)	80 (15,8)
Afrikanisch-amerikanisch/ schwarzer Hautfarbe	1 (0,3)	2 (1,2)	3 (0,6)
		24 (14,1)	62 (12,2)
Nicht erhoben	38 (11,3)	2 (1,2)	5 (1,0)
Andere	3 (0,9)		
ECOG-PS[a], n (%)			
0	123 (36,5)	68 (40,0)	191 (37,7)
1	214 (63,5)	102 (60,0)	316 (62,3)
Zahl vorheriger Chemo-therapie-Regime, n (%)			
2	126 (37,4)	64 (37,6)	190 (37,5)
3	134 (39,8)	60 (35,3)	194 (38,3)
≥4	77 (22,8)	46 (27,1)	123 (24,3)
Messbare Erkrankung, n (%)			
Ja	306 (90,8)	150 (88,2)	456 (89,9)
Nein	31 (9,2)	20 (11,8)	51 (10,1)
Primärtumor, n (%)			
Magen	239 (70,9)	121 (71,2)	360 (71,0)
Gastroösophagealer Übergang	98 (29,1)	47 (27,6)	145 (28,6)
Beide	0 (0)	2 (1,2)	2 (0,4)
Histologischer Subtyp, n (%)			
Instestinal	103 (30,6)	52 (30,6)	155 (30,6)
Diffus	53 (15,7)	21 (12,4)	74 (14,6)
Gemischt	14 (4,2)	8 (4,7)	22 (4,3)
Unbestimmt	132 (39,2)	69 (40,6)	201 (39,6)
Fehlend	35 (10,4)	20 (11,8)	55 (10,8)
Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe/Gewebe, n (%)			
1-2	155 (46,0)	72 (42,4)	227 (44,8)
≥3	182 (54,0)	98 (57,6)	280 (55,2)

Studie TAGS	**Trifluridin/Tipiracil+BSC N=337**	**Placebo+BSC N=170**	**Total N=507**
Lokalisation der Metastasen, n (%)			
Peritoneum	87 (25,8)	53 (31,2)	140 (27,6)
Leber	195 (57,9)	89 (52,4)	284 (56,0)
Lunge	108 (32,0)	44 (25,9)	152 (30,0)
Vorherige Behandlung mit Ramucirumab[a], n (%)			
Ja	114 (33,8)	55 (32,4)	169 (33,3)
Nein	223 (66,2)	115 (67,6)	338 (66,7)
Vorherige Gastrektomie, n (%)			
Ja	147 (43,6)	74 (43,5)	221 (43,6)
Nein	190 (56,4)	96 (56,5)	286 (56,4)
HER2-Status zu Studienbeginn, n (%)			
Positiv	67 (19,9)	27 (15,9)	94 (18,5)
Negativ	207 (61,4)	106 (62,4)	313 (61,7)
Nicht erhoben	62 (18,4)	37 (21,8)	99 (19,5)
Zeit seit der Diagnose der Metastasierung, n (%)			
<24 Monate	247 (73,3)	131(77,1)	378 (74,6)
≥24 Monate	90(26,7)	39(22,9)	129 (25,4)
Therapieabbruch, n (%)	316 (94,3)	165 (98,2)	481 (95,6)
Unerwünschtes Ereignis	33 (9,9)	11 (6,5)	44 (8,7)
Klinische Progression	54 (16,1)	35 (20,8)	89 (17,7)
Radiologische Progression	192 (57,3)	110 (65,5)	302 (60,0)
Studienabbruch, n (%)	257 (76,7)	142 (84,5)	399 (79,3)
Behandlungsdauer (Wochen)			
Mean (SD)	12,05 (11,467)	7,09 (7,838)	
Median	6,71	5,71	
Min; Max	0,4; 62,7	0,1; 63,0	

a: Stratifizierungsparameter

b: Region Europa (prädefiniert) beinhaltet die folgenden Länder: Belgien, Deutschland, Frankreich, Israel, Italien, Polen, Portugal, Rumänien, Russland, Spanien, Tschechien, Türkei, Weißrussland

BSC: Best Supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HER2: Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Studiendesign

Die Studie TAGS ist eine multizentrische, internationale, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC bei Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom, die gemäß Ein- und Ausschlusskriterien der Studie auf mindestens zwei Vortherapien für das fortgeschrittene Stadium nicht angesprochen haben oder für diese nicht geeignet waren. In die Studie wurden erwachsene Patienten mit histologisch bestätigtem, nicht resezierbarem, metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2:1 stratifiziert nach Region (Japan versus Rest der Welt), ECOG-PS (0 versus 1), sowie vorheriger Behandlung mit Ramucirumab (ja versus nein). Insgesamt wurden 337 Patienten in den Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm und 170 Patienten in den Placebo+BSC-Arm randomisiert.

Die Wirkstoffkombination Trifluridin/Tipiracil wurde in der Studie TAGS zulassungskonform eingesetzt. Die Behandlung erfolgte in 28-tägigen Zyklen und umfasste eine zweimal tägliche Gabe der Studienmedikation (35 mg Trifluridin/14,33 mg Tipiracil/m^2 Körperoberfläche) in Tablettenform an fünf Tagen die Woche gefolgt von zwei Tagen ohne Medikation für zwei Wochen. Patienten im Placebo+BSC-Arm bekamen zu den gleichen Zeitpunkten identisch aussehende Tabletten. Anschließend fand eine 14-tägige Pause statt. Die Behandlung erfolgte bis ein Abbruchkriterium erfüllt oder die primäre Endpunktanalyse abgeschlossen war (je nachdem, welcher Zeitpunkt früher lag). Zu diesen Abbruchkriterien zählten der Rückzug der Einverständniserklärung des Patienten, ein nach RECIST definiertes Fortschreiten der Erkrankung, klinische Progression, ein irreversibles, klinisch relevantes, nicht hämatologisches UE vom CTCAE-Grad 4, das Auftreten inakzeptabler UE, Veränderung des zugrunde liegenden Gesundheitszustands, so dass der Patient die Therapie nicht länger tolerieren konnte, eine maximale Dosisverzögerung >28 Tage ab dem geplanten Startdatum des nächsten Zyklus von Trifluridin/Tipiracil, mehr als drei notwendige Dosisreduzierungen von Trifluridin/Tipiracil, Entscheidung des Arztes sowie eine Schwangerschaft.

Den Patienten war es während der Studie nicht gestattet sich einer weiteren Krebstherapie zu unterziehen. Dazu zählten neben anderen experimentellen Therapien Chemotherapien, Immuntherapien, Biomodulatoren oder endokrine Therapien (mit Ausnahme von Megestrolacetat und Steroiden in Prednisonäquivalentdosen von ≤20 mg pro Tag für ≤2 Wochen), die während der Studienbehandlungsphase eingenommen wurden. Ein Teil der Patienten (24%) erhielt nach Abschluss der Studie weitere antitumorale Therapien. Dabei handelte es sich um individuelle Therapieversuche ohne Evidenzgrundlage und ohne Empfehlung in den Leitlinien, so dass diese Therapien nicht als Komponenenten von BSC im Sinne einer unterstützenden Behandlung zur Linderung von Symptomen in Frage kamen. Eine palliative Strahlentherapie war während der Studienbehandlung des Patienten nicht zulässig. Im Rahmen der unterstützenden Behandlung (BSC) waren Blutersatztherapien oder blutfördernde Therapien (beispielsweise Bluttransfusionen, Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor (G-CSF), Erythropoietin) gemäß lokaler Standards, Antiemetika für die Behandlung von Übelkeit/Erbrechen, sowie Arzneimittel zur Akutbehandlung oder Prophylaxe von Diarrhö (beispielsweise Loperamid oder eine andere Standardtherapie gegen Diarrhö),

inklusive der prophylaktischen Behandlung von Infektionen mit oralen Antibiotika bei Patienten mit persistierender Diarrhö über 24 Stunden oder bei gleichzeitiger Neutropenie Grad ≥3 erlaubt.

Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben. Darüber hinaus wurden patientenrelevante Endpunkte zur Wirksamkeit, Symptomatik, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen erhoben.

Eine Interimsanalyse zur Wirksamkeit und Futility war nach etwa der Hälfte der geplanten Zielereignisse (192 Todesfälle) geplant. Durchgeführt wurde die Interimsanalyse auf der Grundlage von 220 Ereignissen (Todesfällen) zum 31.08.2017. Eine zusätzliche Sensitivitätsanalyse wurde basierend auf allen Ereignissen (Todesfällen) vorgelegt, die zum Zeitpunkt des 192. Todesfalls gemeldet wurden (194 Ereignisse, die zu diesem Datum gemeldet wurden).

Die finale Analyse wurde nach Erreichen des 384. Ereignisses (Todesfall) am 27.03.2018 durchgeführt. Patienten mit einem dokumentierten Überlebensstatus (lebend oder tot) nach diesem Datum wurden – für die konfirmatorische Analyse – zum Stichtag zensiert. Da der Stichtag ereignisgesteuert war, wurde der Zeitpunkt für alle anderen Studienendpunkte aus Gründen der Effizienz in unmittelbarer Nähe zum Stichtag des Gesamtüberlebens festgesetzt. Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben im vorliegenden Dossier basieren für den primären Endpunkt Gesamtüberleben auf Ergebnissen des Stichtages (27.03.2018) sowie denen des zweiten Datenschnitts am 30.04.2018 (Safety-Follow-up). Die Ergebnisse aller weiteren Endpunkte basieren auf dem Datenschnitt vom 31.03.2018.

Studienpopulation

Die Patientencharakteristika der Studienpopulation waren im Wesentlichen zwischen den beiden Studienarmen gleich verteilt. Die Patienten waren im Median 63 Jahre alt. In beiden Armen waren mehr Männer (72,8%) als Frauen (27,2%) eingeschlossen. Die meisten Patienten waren Kaukasier/weißer Hautfarbe (70,4%) und wurden in Zentren in Europa (prädefiniert) eingeschlossen (80,5%), 55% der Patienten kamen aus EU-Mitgliedsstaaten. 15,8% der Patienten waren asiatisch/orientalisch, 0,6% afrikanisch-amerikanisch/schwarzer Hautfarbe und 1,0% anderer ethnischer Zugehörigkeit. Bei 12,2% der Patienten wurde die ethnische Zugehörigkeit nicht erhoben, alle diese Patienten stammten aus Frankreich und Portugal. Bei 71,0% der Patienten war der Primärtumor im Magen lokalisiert, bei etwa der Hälfte der Patienten (55,2%) waren drei oder mehr Organe von Metastasen betroffen. Etwa ein Drittel der Patienten hatte bereits eine Ramucirumab-Vortherapie erhalten; 43,6% der Patienten hatten sich zuvor einer Gastrektomie unterzogen.

Der Anteil der Patienten, die die Therapie zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 31.03.2018 beendet hatten, ist mit 94,3% im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm und 98,2% im Placebo/BSC-Arm vergleichbar; Hauptgründe für den Therapieabbruch waren das radiologische und das klinische Fortschreiten der Erkrankung. Es liegen jedoch Unterschiede in der Verteilung der Abbruchgründe vor. Therapieabbrüche wegen UE traten bei 9,9% im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm und 6,5% im Kontrollarm auf. Der Anteil der Patienten mit Therapieabbruch wegen klinischer Progression lag bei 16,1% versus 20,8% und bei

Therapieabbrüchen wegen radiologisch diagnostizierter Progression bei 57,3% versus 65,5%. Die Behandlungszeiträume unterschieden sich zwischen den Behandlungsarmen im Median um 5 Wochen (12,05 versus 7,09 Wochen). Insgesamt brachen 76,7% der Patienten im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm die Studie ab (aus jeglichem Grund inklusive Progression, Tod etc.) und wurden nicht im Safety-Follow-up nachbeobachtet; im Kontrollarm lag der Anteil bei 84,5%. Patienten wurden nicht im Safety-Follow-up nachbeobachtet, sofern sie verstorben waren oder nachdem die Studie aufgrund des Erreichens des primären Endpunkts beendet wurde (siehe auch Tabelle 4-14).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Bei der Studie TAGS handelt es sich um eine multinationale Studie, die an 110 Zentren in 17 Ländern durchgeführt wurde. Etwa 80% der Patienten wurden an europäischen Zentren entsprechend der Definition im Studienprotokoll (siehe Abschnitt 4.2.5.2) behandelt, etwa 55% der Patienten in EU-Mitgliedsstaaten. Die Therapieempfehlungen der europäischen Leitlinie für die Therapie des metastasierten Magenkarzinoms entsprechen den Therapieempfehlungen der deutschen Leitlinienempfehlungen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2012; Smyth et al., 2016; DGHO, 2018), so dass bei den europäischen Zentren von einer vergleichbaren Versorgung der Patienten ausgegangen werden kann. Etwa 70% der Patienten in der Studie TAGS waren Kaukasier/weißer Hautfarbe, wodurch die Studienpopulation grundsätzlich mit der deutschen Bevölkerung vergleichbar ist.

Etwa 14% der Patienten wurden an japanischen Zentren behandelt. Zwischen Asiaten und Nicht-Asiaten bestehen sowohl Unterschiede im Versorgungskontext (Bali et al., 2013) als auch genetische Unterschiede. Insbesondere gibt es Unterschiede bei der Expression von Genen, die in der Tumorimmunologie eine Rolle spielen (Merchant et al., 2014; Lin et al., 2015). Auch die Prävalenz des Magenkarzinoms ist in Asien deutlich höher (Gallo & Cha, 2006), und die Erkrankung wird dort früher diagnostiziert (Bali et al., 2013). Im Zulassungsverfahren forderte die EMA Zahlen und Analysen für Patienten nach, die in Zentren aus Mitgliedsstaaten der Europäischen Union eingeschlossen wurden (Merkmal: Region 4; EU-Mitgliedsstaaten versus Rest der Welt). Wegen der Relevanz für die deutsche Nutzenbewertung in Bezug auf eine anzunehmende bessere Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext werden Ergebnisse dieser von der EMA nachgeforderten Subgruppe im vorliegenden Dossier unabhängig vom Ergebnis des entsprechenden Interaktionstests dargestellt und bei der Zusatznutzenableitung berücksichtigt.

Generell weisen Männer eine gegenüber Frauen erhöhte Inzidenz für Magenkrebs auf. Das Risiko für diese Erkrankung ist bei Männern etwa 1,5-fach erhöht (Leitlinienprogramm Onkologie, 2012; DGHO, 2018). Entsprechend wurden in die Studie TAGS mehr Männer als Frauen eingeschlossen. Der Frauenanteil in der Studie TAGS lag bei 27,2%. Dies stimmt sehr gut mit den Ergebnissen einer Analyse von Krankenkassendaten durch die WIG2 GmbH überein. Gemäß dieser Analyse liegt der Anteil an Frauen bei den Patienten, die eine Drittlinientherapie beginnen, bei 28,6% (WIG2 GmbH, 2019).

Das Alter der Patienten in der Studie TAGS lag zwischen 32 und 82 Jahren, der Median betrug 63 Jahre. Das durchschnittliche Erkrankungsalter für Magenkrebs liegt in Deutschland – unabhängig vom Stadium und der Therapielinie – bei über 70 Jahren (Robert Koch-Institut, 2017). Gemäß den deutschen Leitlinien wird im fortgeschrittenen Stadium nur Patienten mit gutem Allgemeinzustand (ECOG-PS ≤2) eine Zweitlinientherapie empfohlen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2012; DGHO, 2018), die Leitlinie der ESMO empfiehlt diese nur bei ECOG-PS ≤1 (Smyth et al., 2016). Da in die Studie TAGS nur Patienten im metastasierten Erkrankungsstadium und mit mindestens zwei Vortherapien eingeschlossen wurden, ist die etwas jüngere Studienpopulation somit nachvollziehbar, da für jüngere Patienten eher ein niedrigerer ECOG-PS erwartet werden kann, der den Einschluss in die Studie erlaubt. Eine Analyse von Krankenkassendaten aus dem deutschen Versorgungsalltag durch die WIG2 GmbH ergab ein medianes Alter von 66 Jahren der Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom bei Beginn einer Drittlinientherapie (WIG2 GmbH, 2019). Dies liegt nahe am medianen Alter der Patienten in der Studie TAGS (63 Jahre).

Auch der Einschluss von Patienten mit einem ECOG-PS von 0-1 ist durch die Leitlinienempfehlungen zu erklären. Verlässliche Daten zur Verteilung des ECOG-PS aus der Versorgungsrealität von Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom und mindestens zwei vorangegangenen Therapielinien fehlen. Insgesamt ist jedoch davon auszugehen, dass die Studienpopulation hinsichtlich des Gesundheitsstatus mit der deutschen Versorgungsrealität vergleichbar ist.

Zusammenfassend sind die hier aufgeführten demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der Studienpopulation mit der deutschen Versorgungsrealität vergleichbar. Unterschiede zwischen europäischen und asiatischen Patienten sowie mögliche Differenzen im Versorgungsalltag in unterschiedlichen Teilen der Welt werden durch die Betrachtung der EU-Subgruppe berücksichtigt. Insgesamt ist daher davon auszugehen, dass die Übertragbarkeit der Studienergebnisse der Studie TAGS auf den deutschen Versorgungskontext gegeben ist.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
TAGS	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie TAGS ist eine internationale, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie. Die Randomisierung erfolgte zentral im Verhältnis 2:1, stratifiziert nach Region (Japan versus Rest der Welt), ECOG-PS (0 versus 1) sowie vorherige Behandlung mit Ramucirumab (ja versus nein). Um die Ausgeglichenheit bei der Zuteilung zu verbessern, wurde eine dynamische Zuteilungsmethode (biased coin) verwendet; daher ist von einer adäquaten (computergestützten) Generierung der Randomisierungssequenz auszugehen. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung wurde durch die Verwendung einer Interactive Response Technology (Interactive Voice/Web Response System, IXRS) gewährleistet. Im Ergebnis lieferte die Randomisierung gut balancierte Behandlungsgruppen bezüglich der betrachteten Patientencharakteristika (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1) und wird somit als adäquat erachtet.

Der Patient sowie der behandelnde Arzt blieben über die Beobachtungsdauer verblindet. Alle relevanten Analysen wurden vollständig und unabhängig von den Ergebnissen berichtet. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte. Daher wird das Verzerrungspotenzial für die Studie TAGS als niedrig bewertet.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Morta-lität**	**Morbidität**				**Lebens-qualität**	**UE**
		PFS	Tumor-ansprechen	ECOG ≥2	EORTC QLQ-C30 und QLQ-STO22		
TAGS	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; PFS: Progressionsfreies Überleben; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; QLQ-STO22: Quality of Life Questionnaire-Magen 22; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; UE: Unerwünschtes Ereignis

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-17: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
TAGS	Das Gesamtüberleben ist definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod aufgrund jeglicher Ursache (ITT-Population). Bei Patienten, die zum Zeitpunkt der primären Endpunktanalyse noch am Leben sind, wird die Überlebenszeit zum Zeitpunkt, an dem der Patient nachweislich noch am Leben war oder zum Stichtag der Primäranalyse, je nachdem, welcher Zeitpunkt früher liegt, zensiert. Bereits verstorbene Patienten wurden zum letzten Zeitpunkt, an dem sie noch am Leben waren, zensiert. Der Stichtag wird durch das Datum des 384. Todesfalls festgelegt (27.03.2018). Patienten mit einem dokumentierten Überlebensstatus (lebend oder tot) nach diesem Datum werden zum Stichtag zensiert. Da der Stichtag ereignisgesteuert ist, wird der Zeitpunkt für alle anderen Studienendpunkte aus Gründen der Effizienz in unmittelbarer Nähe zum Stichtag für das Gesamtüberleben festgesetzt. Der zweite Datenschnitt wurde am 30.04.2018 durchgeführt. Dies entspricht dem Zeitraum, der zum Bereinigen und Sperren der Datenbank erforderlich ist. Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben im vorliegenden Dossier basieren auf den beiden Datenschnitten vom 27.03.2018 und dem 30.04.2018. <u>Methodik:</u> Die Auswertung erfolgt als Ereigniszeitanalyse anhand eines Cox-Proportional-Hazards-Modells (Effektschätzer: Hazard Ratio) und eines Log-Rank-Tests (p-Wert) jeweils stratifiziert nach Region (Japan versus Rest der Welt), dem ECOG-PS (0 versus 1) sowie einer Vorbehandlung mit Ramucirumab (ja versus nein). Zur Bestimmung der medianen Überlebensdauer werden Kaplan-Meier-Schätzer herangezogen. Als Analysepopulation wird der maßgeblichen Analyse die ITT-Population zugrunde gelegt. Der für die vorliegende Nutzenbewertung maßgebliche Datenschnitt ist der 27.03.2018, da dieser – bei gleichbleibend niedrigem Verzerrungspotenzial – eine umfassende Einschätzung der Ergebnisse zu diesem Endpunkt erlaubt.

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ITT: Intention to treat

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TAGS	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Gesamtüberleben war der primäre Endpunkt der Studie TAGS. Die Analyse des Endpunkts wurde basierend auf der ITT-Population mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Für den Gruppenvergleich wurde ein stratifizierter Log-Rank-Test verwendet, wobei die Stratifizierung jeweils nach den bereits bei der Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren erfolgte. Zu diesen Faktoren zählen die Region (Japan versus Rest der Welt), der ECOG-PS (0 versus 1) sowie die Vorbehandlung mit Ramucirumab (ja versus nein). Das Hazard Ratio wurde mit einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell geschätzt. Durch das doppelblinde Design der Studie ist eine Verblindung des Endpunkterhebers gewährleistet. Es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Gesamtüberleben wird demnach als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-19: Ergebnisse für das Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Endpunkt	Trifluridin/Tipiracil+BSC		Placebo+BSC		Trifluridin/ Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC
	n/N (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten[a] [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten[a] [95%-KI]	HR [95%-KI], p-Wert[b]
Stichtag: 27.03.2018	244/337 (72,4)	5,7 [4,8; 6,2]	140/170 (82,4)	3,6 [3,1; 4,1]	**0,6917 [0,5597; 0,8548], 0,0006**
Datenschnitt: 30.04.2018	253/337 (75,1)	5,6 [4,7; 6,1]	142/170 (83,5)	3,6 [3,1; 4,1]	**0,7084 [0,5747; 0,8733], 0,0011**

Endpunkt	Trifluridin/Tipiracil+BSC		Placebo+BSC		Trifluridin/ Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC HR [95%-KI], p-Wert[b]
	n/N (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten[a] [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten[a] [95%-KI]	
a: Kaplan-Meier-Schätzung b: HR und 95%-KI aus Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert aus Log-Rank-Test; jeweils stratifiziert bezüglich Region, ECOG-PS zu Studienbeginn und vorheriger Ramucirumab-Behandlung BSC: Best Supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

Sowohl für den Stichtag am 27.03.2018 wie auch für den zweiten Datenschnitt ca. einen Monat später am 30.04.2018 ergab sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm gegenüber dem Placebo+BSC-Arm. Insgesamt wurden zum Stichtag 244 Todesfälle (72,4%) im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm und 140 Todesfälle (82,4%) im Placebo+BSC-Arm beobachtet. Mit einem HR von 0,69 (HR [95%-KI]: [0,56; 0,85], p=0,0006) besteht ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil von Trifluridin/Tipiracil+BSC (medianes Gesamtüberleben: 5,7 Monate) gegenüber Placebo+BSC (medianes Gesamtüberleben: 3,6 Monate) zum Zeitpunkt der konfirmatorischen Analyse des Stichtags. Die Daten des zweiten Datenschnitts vom 30.04.2018 bestätigen das Ergebnis der primären Analyse. Das Sterberisiko war zum Zeitpunkt des späteren Datenschnitts für die Patienten im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm um 29% niedriger als im Placebo+BSC-Arm (HR [95%-KI]: 0,71 [0,57; 0,87], p=0,0011).

Auch die Abbildung 2 und Abbildung 3 zeigen die frühe und andauernde Separierung der Kaplan-Meier-Kurven über den gesamten Beobachtungszeitraum.

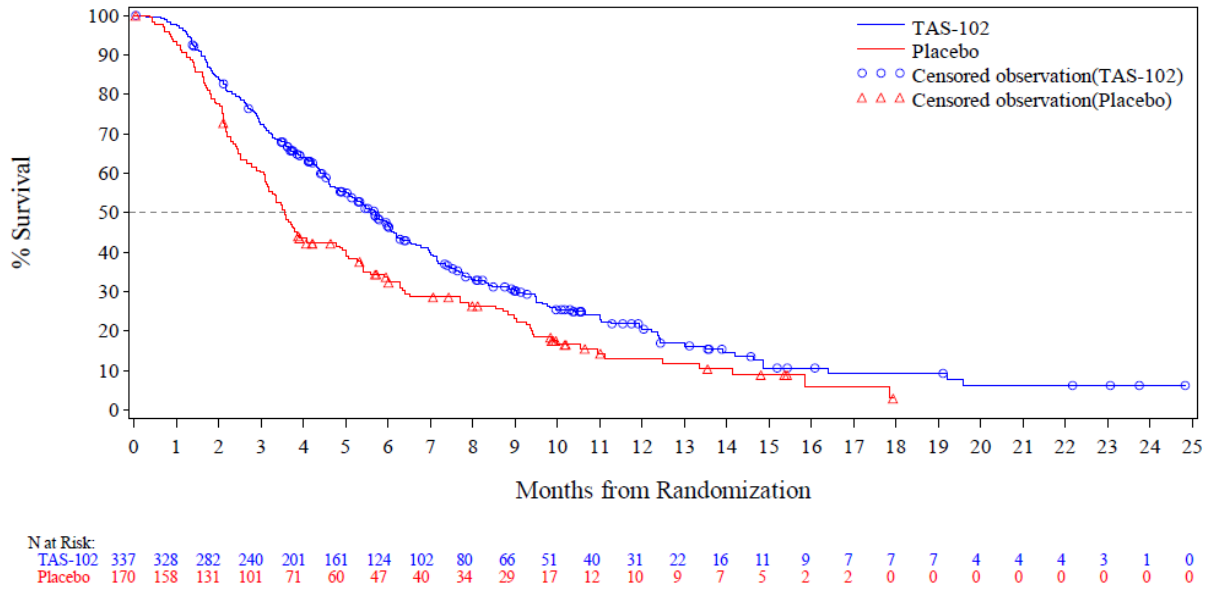


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Plot für Gesamtüberleben (ITT-Population, Daten des Stichtags am 27.03.2018)

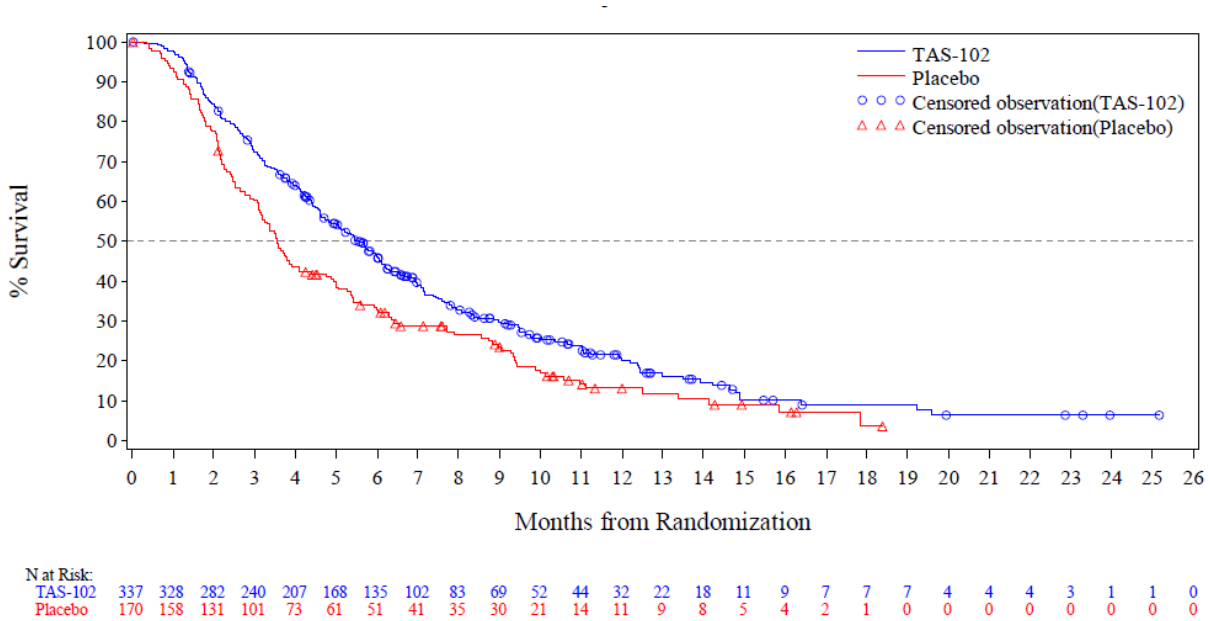


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Plot für Gesamtüberleben (ITT-Population, Daten des zweiten Datenschnitts am 30.04.2018)

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ

zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung nur eine einzige Studie betrachtet wird, werden keine Meta-Analysen präsentiert. Eine allgemeine Erörterung zur Übertragbarkeit der Studiengegebenheiten auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 enthalten.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Für den Endpunkt Gesamtüberleben kann aufgrund der objektiven Erhebung und eindeutigen Definition von einer guten Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden. Unterschiede zwischen europäischen und asiatischen Patienten sowie mögliche Differenzen im Versorgungsalltag in unterschiedlichen Teilen der Welt werden durch die Betrachtung der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC der EU-Subgruppe berücksichtigt, die ebenfalls einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil zeigt (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2.1).

4.3.1.3.1.2 Progressionsfreies Überleben – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-20: Operationalisierung des Endpunkts progressionsfreies Überleben

Studie	Operationalisierung
TAGS	Das progressionsfreie Überleben ist operationalisiert als Zeit (in Monaten) vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zur **radiologisch** festgestellten Progression der Erkrankung oder Tod jeglicher Ursache. Die Tumorprogression wurde anhand der RECIST-Kriterien (Version 1.1) durch den Prüfarzt alle 8 Wochen beurteilt. Patienten, die die Behandlung aus anderen Gründen als einer radiologisch festgestellten Progression abbrachen (zum Beispiel wegen nicht tolerierbarer Nebenwirkungen), wurden ebenfalls alle 8 Wochen bis zum Auftreten eines radiologischen Krankheitsfortschreitens oder dem Beginn einer neuen Krebstherapie (je nachdem, welcher Zeitpunkt früher liegt) auf eine Progression der Erkrankung untersucht. Neben dem radiologischen Nachweis des Fortschreitens der Erkrankung wurde auch das **klinische Fortschreiten** der Erkrankung im CRF erfasst. Das klinische Fortschreiten der Erkrankung war als Verschlechterung der Symptomatik definiert und wurde neben dem radiologischen Nachweis des Fortschreitens als PFS-Ereignis in einer Sensitivitätsanalyse der primären PFS-Analyse berücksichtigt. In einer weiteren präspezifizierten Sensitivitätsanalyse wurde auch die Initiierung einer antineoplastischen Folgetherapie zusätzlich als PFS-Ereignis betrachtet. In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde das klinische Fortschreiten der Erkrankung als separater Endpunkt betrachtet (Post-hoc-Analyse). Für die Auswertung der Zeit bis zur klinischen Progression wurden zwei separate Analysen dargestellt. Für eine der Analysen wurden Patienten mit radiologisch festgestellter Progression bzw. Tod ohne eine vorherige klinische Progression zensiert. In einer zweiten Analyse wurde ein Todesfall unabhängig von der Ursache des Todes als Ereignis gewertet. <u>Methodik:</u> Die Auswertung erfolgt als Ereigniszeitanalyse anhand eines Cox-Proportional-Hazards-Modells (Hazard Ratio) und eines Log-Rank-Tests (p-Wert) jeweils mit Stratifizierung nach Region (Japan versus Rest der Welt), dem ECOG-PS (0 versus 1) sowie einer Vorbehandlung mit Ramucirumab (ja versus nein). Zur Bestimmung des medianen PFS werden Kaplan-Meier-Schätzer herangezogen. Als Analysepopulation wird der maßgeblichen Analyse die ITT-Population zugrunde gelegt.

CRF: Case Report Form; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ITT: Intention to treat; PFS: Progressionsfreies Überleben; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TAGS	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das progressionsfreie Überleben war sekundärer Endpunkt der Studie TAGS. Die Tumorprogression wurde anhand der RECIST-Kriterien (Version 1.1) durch den Prüfarzt alle acht Wochen beurteilt. Die Analyse dieses Endpunkts wurde basierend auf der ITT-Population mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Für den Gruppenvergleich wurde ein stratifizierter Log-Rank-Test verwendet, wobei die Stratifizierung nach den bereits bei der Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren erfolgte. Zu diesen Faktoren zählen die Region (Japan versus Rest der Welt), der ECOG-PS (0 versus 1) sowie die Vorbehandlung mit Ramucirumab (ja versus nein). Das Hazard Ratio wurde mit einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell geschätzt. Das progressionsfreie Überleben wurde für jeden Behandlungsarm mit Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Die Verblindung des Endpunkterhebers ist durch das doppelblinde Design der Studie gewährleistet und es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt progressionsfreies Überleben wird demnach als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-22: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Endpunkt	Trifluridin/Tipiracil+BSC		Placebo+BSC		Trifluridin/Tipiracil+ BSC versus Placebo+BSC
	n/N (%)	Median in Monaten[a] [95%-KI]	n/N (%)	Median in Monaten[a] [95%-KI]	HR [95%-KI], p-Wert[b]
PFS (radiologisch festgestellt)	287/337 (85,2)	2,0 [1,9; 2,3]	156/170 (91,8)	1,8 [1,7; 1,9]	**0,5723 [0,4674; 0,7008], <0,0001**

Endpunkt	Trifluridin/Tipiracil+BSC		Placebo+BSC		Trifluridin/Tipiracil+ BSC versus Placebo+BSC HR [95%-KI], p-Wert[b]
	n/N (%)	Median in Monaten[a] [95%-KI]	n/N (%)	Median in Monaten[a] [95%-KI]	
PFS (radiologisch oder klinisch festgestellt)	297/337 (88,1)	1,9 [1,9; 2,1]	162/170 (95,3)	1,8 [1,7; 1,8]	**0,5520 [0,4524; 0,6736], <0,0001**
PFS (radiologisch oder klinisch festgestellt oder Initiierung einer antineoplastischen Folgetherapie)	300/337 (89,0)	1,9 [1,9; 2,1]	163/170 (95,9)	1,8 [1,7; 1,8]	**0,5536 [0,4540; 0,6749], <0,0001**
Zeit bis zur klinischen Progression (Zensierung: Tod durch jegliche Ursache)	54/337 (16,0)	12,5 [12.4; NE]	35/170 (20,6)	9,4 [9,4; NE]	**0,4980 [0,3205; 0,7738], 0,0016**
Zeit bis zur klinischen Progression (Tod als Ereignis der klinischen Progression)	231/337 (68,5)	5,3 [4,6; 6,0]	136/170 (80,0)	3,3 [2,8; 3,7]	**0,6160 [0,4947; 0,7671], <0,0001**

a: Kaplan-Meier-Schätzung

b: HR und 95%-KI aus Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert aus Log-Rank-Test; jeweils adjustiert bezüglich Region, ECOG-PS zu Studienbeginn und vorheriger Ramucirumab Behandlung

BSC: Best Supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis (Krankheitsprogression oder Tod); N: Anzahl ausgewerteter Patienten; NE: Nicht erreicht; PFS: Progressionsfreies Überleben; RCT: Randomisierte kontrollierte

In der Studie TAGS wurden 287 Ereignisse (Tod oder radiologisch festgestellte Progression) im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm und 156 Ereignisse im Placebo+BSC-Arm dokumentiert. Die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC zeigte eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für Progression oder Tod um 43% (HR [95%-KI]: 0,57 [0,47; 0,70], p<0,0001). Im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm lag das mediane progressionsfreie Überleben bei 2,0 Monaten und war damit 0,2 Monate länger als in der Vergleichsgruppe Placebo+BSC (1,8 Monate).

Die Sensitivitätsanalysen, bei denen auch die klinische Progression bzw. die Initiierung einer neuen Krebstherapie als PFS-Ereignis berücksichtigt wurden, ergaben konsistente Ergebnisse, bzw. zeigten einen noch deutlicheren Effekt zugunsten von Trifluridin/Tipiracil (HR [95%-KI]: 0,55 [0,45; 0,67], p<0,0001).

Die Zeit bis zur klinischen Progression lag 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]: 0,50 [0,32; 0,77], p=0,0016)

und entspricht einer Risikoreduktion für eine klinische Progression von etwa 50% unter Trifluridin/Tipiracil+BSC. Bei der Berücksichtigung von Tod als Progressionsereignis zeigte sich ebenso ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (HR [95%-KI]: 0,62 [0,49; 0,77], p<0,0001).

Abbildung 4 zeigt eine deutliche Separierung der Kaplan-Meier-Kurven nach etwa zwei Monaten, also zum Zeitpunkt der ersten radiologischen Evaluierung. Die Separierung hält über die gesamte Beobachtungsdauer an.

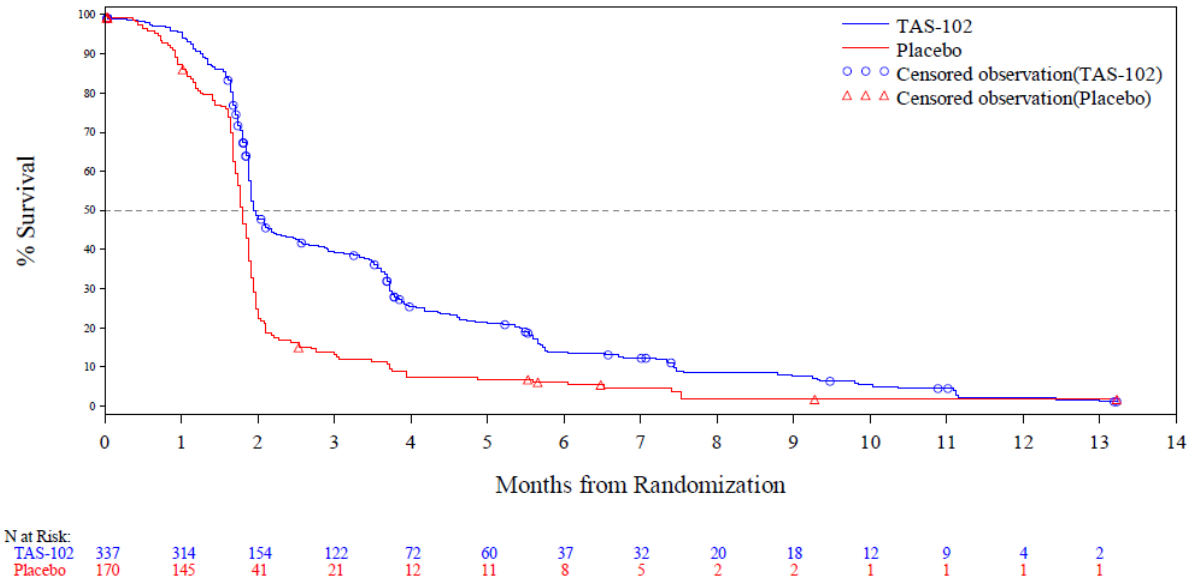


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Plot für progressionsfreies Überleben (radiologisch festgestellte Progression; ITT-Population)

Ein ähnliches Bild zeigt sich für die Sensitivitätsanalysen, bei denen die klinische Progression bzw. die Initiierung einer neuen Krebstherapie als PFS-Ereignis berücksichtigt wurden. Die Kaplan-Meier-Kurven für diese Analysen befinden sich in Abbildung 5 und Abbildung 6.

Betrachtet man die Zeit bis zur klinischen Progression so zeigt sich sowohl für die Haupt- als auch die Sensitivitätsanalyse (Berücksichtigung von Tod als Progressionsereignis) wie bei den Analysen des progressionsfreien Überlebens eine frühe und andauernde Separierung der Kaplan-Meier-Kurven (Abbildung 7 und Abbildung 8).

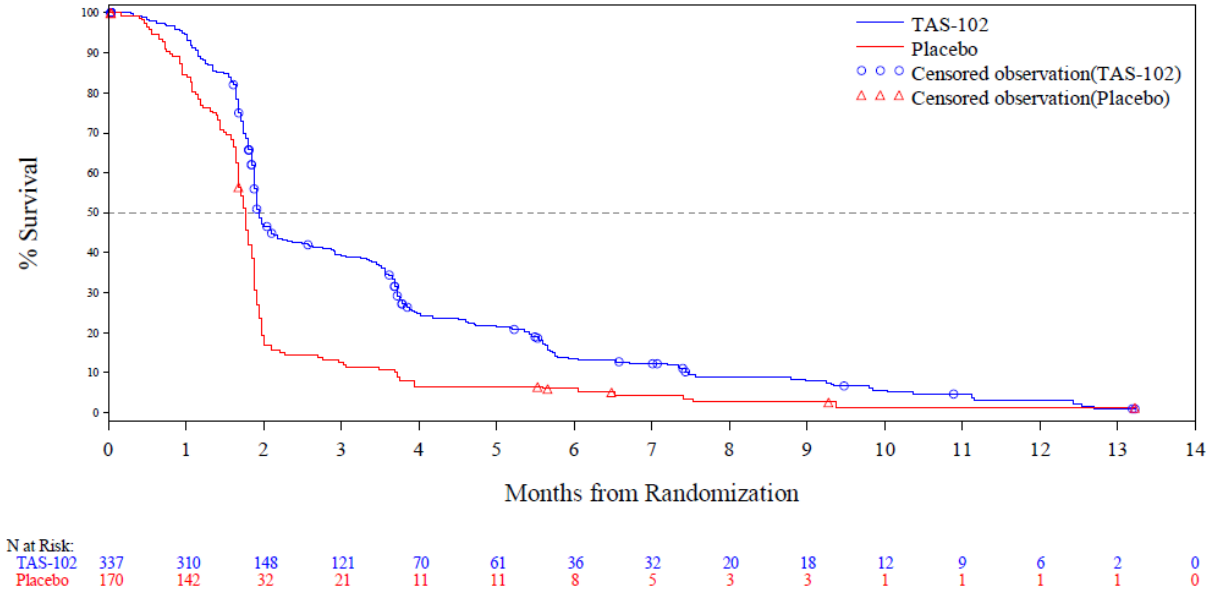


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Plot für progressionsfreies Überleben (radiologisch oder klinisch festgestellte Progression; ITT-Population)

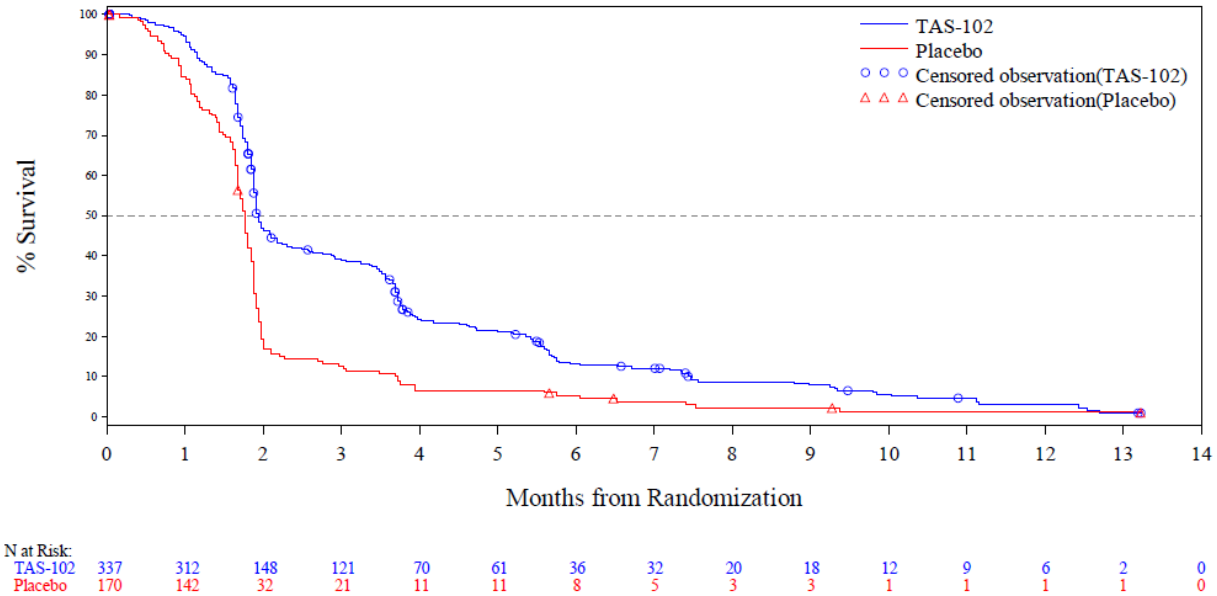


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Plot für progressionsfreies Überleben (radiologisch oder klinisch festgestellte Progression oder Initiierung einer antineoplastischen Folgetherapie; ITT-Population)

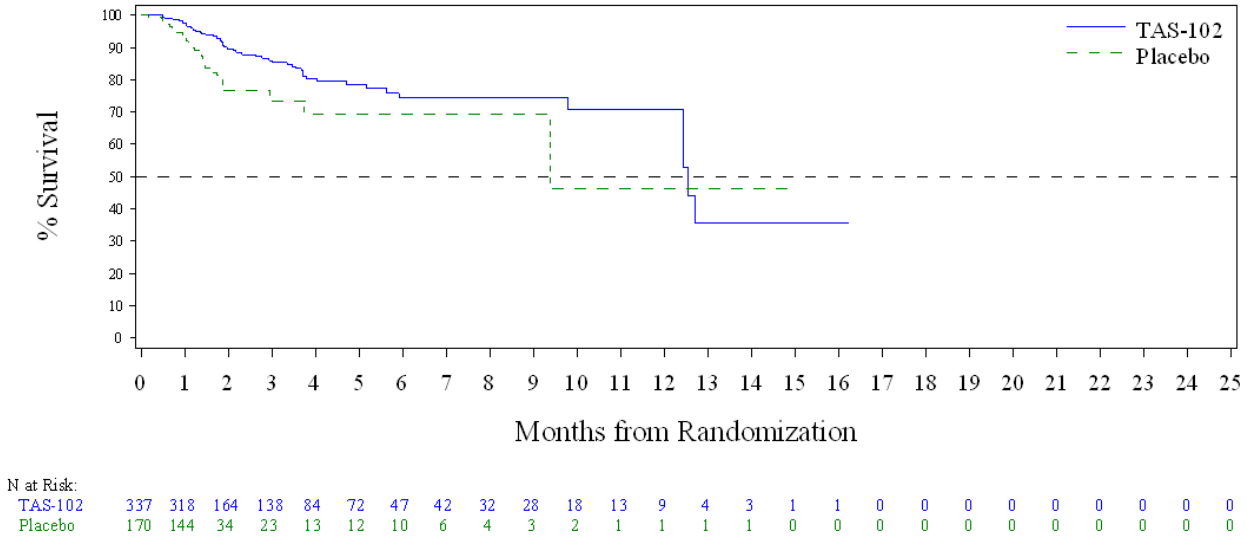


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur klinischen Progression (ITT-Population)

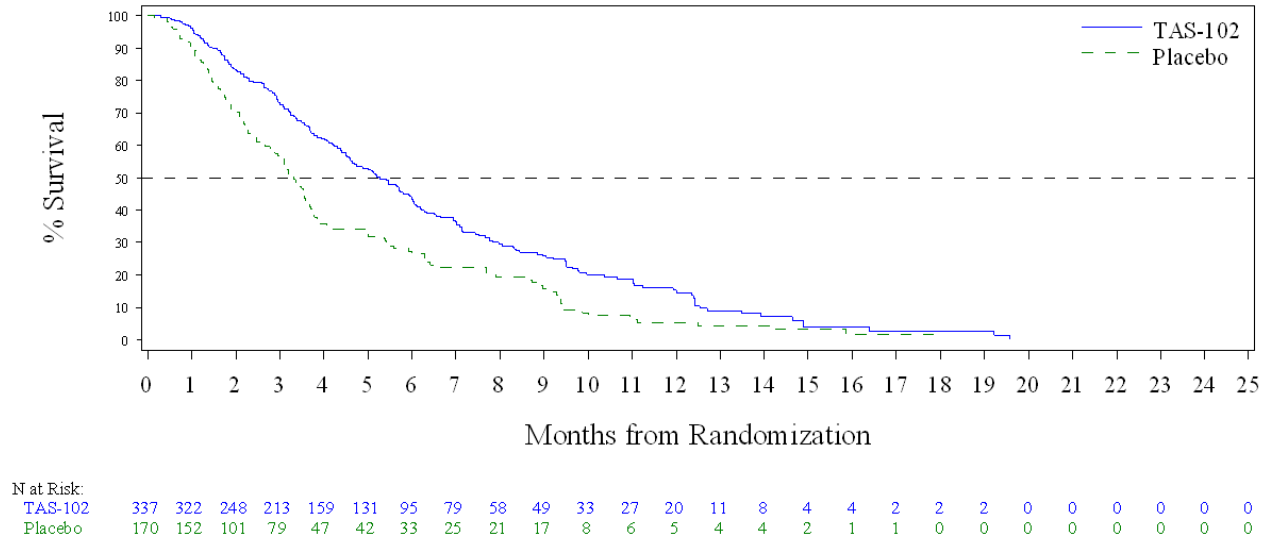


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur klinischen Progression (Berücksichtigung von Tod als Progressionsereignis; ITT-Population)

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung nur eine einzige Studie betrachtet wird, werden keine Meta-Analysen präsentiert. Eine allgemeine Erörterung zur Übertragbarkeit der Studiengegebenheiten auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 enthalten.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Das progressionsfreie Überleben wird im vorliegenden Dossier als Zeit zwischen Randomisierung und dem radiologisch bestätigten Fortschreiten der Erkrankung oder dem Tod aus jeglicher Ursache operationalisiert. Um eine standardisierte und einheitliche Beurteilung des Tumors zu gewährleisten, wurde der internationale Standard der RECIST-Kriterien angewandt (Eisenhauer et al., 2009). Von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die deutsche Versorgungsrealität kann durch die Verwendung objektiver und standardisierter Kriterien ausgegangen werden. Unterschiede zwischen europäischen und asiatischen Patienten sowie mögliche Differenzen im Versorgungsalltag in unterschiedlichen Teilen der Welt werden durch die Betrachtung der EU-Subgruppe berücksichtigt, die ebenfalls einen durch die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC statistisch signifikanten Vorteil beim progressionsfreien Überleben zeigt (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2.2).

4.3.1.3.1.3 Tumoransprechen – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-23: Operationalisierung des Endpunkts Tumoransprechen

Studie	Operationalisierung
TAGS	Das Tumoransprechen wurde nach RECIST-Kriterien (Version 1.1) vom Prüfarzt bei Patienten mit messbarer Erkrankung (mindestens eine Zielläsion) bewertet. Gesamtansprechrate: Die Gesamtansprechrate ist operationalisiert als der Anteil der Patienten, deren bestes Gesamtansprechen entweder mit vollständigem oder partiellem Ansprechen als bestes Gesamtansprechen über alle Messungen während der Behandlungsphase (Ansprechen nach Progression oder Start einer neuen antitumoralen Therapie wurde nicht gewertet) erfasst wurde. Krankheitskontrontrollrate: Die Krankheitskontrollrate ist operationalisiert als der Anteil der Patienten, deren bestes Gesamtansprechen entweder vollständiges oder partielles Ansprechen oder eine Krankheitsstabilisierung (Stable Disease, StD) war. Dauer des Ansprechens: Für alle Patienten, die ein vollständiges oder partielles Ansprechen aufweisen: Zeit vom ersten Ansprechen (vollständig oder partiell) bis zur Krankheitsprogression (radiologisch festgestellt) oder dem Tod jedweder Ursache. Methodik: Für die Gesamtansprechrate sowie die Krankheitskontrollrate fand ein Vergleich der beiden Behandlungsgruppen mittels exakten Tests nach Fisher sowie des zugehörigen zweiseitigen 95%-KI statt. Die Schätzung der Anteile wurde an Hand der Clopper-Pearson-Methode für die Schätzung der Differenz zwischen den Gruppen mittels der Normalverteilungsapproximation durchgeführt. Die Auswertung der Dauer des Ansprechens erfolgt als Ereigniszeitanalyse anhand eines Cox-Proportional-Hazards-Modells (Hazard Ratio) und eines Log-Rank-Tests (p-Wert) jeweils mit Stratifizierung nach Region (Japan versus Rest der Welt), dem ECOG-PS (0 versus 1) sowie einer Vorbehandlung mit Ramucirumab (ja versus nein). Zur Bestimmung der medianen Dauer werden Kaplan-Meier-Schätzer herangezogen. Als Analysepopulation galten die Patienten aus der ITT-Population, die ein vollständiges oder partielles Ansprechen aufwiesen.

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Tumoransprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TAGS	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Tumoransprechen wurde in der Studie TAGS anhand der RECIST-Kriterien (Version 1.1) durch den Prüfarzt beurteilt. Die Gesamtansprechrate und die Krankheitskontrollrate wurden in den beiden Gruppen mittels exakten Tests nach Fisher verglichen, basierend auf der ITT-Population bei Patienten, die eine messbare Erkrankung zu Beginn der Studie aufwiesen. Die Verblindung des Endpunkterhebers ist durch das doppelblinde Design der Studie gewährleistet und es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Tumoransprechen wird demnach als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt Tumoransprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Endpunkt	Trifluridin/Tipiracil +BSC		Placebo+BSC		Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC		
	N	n (%)	N	n (%)	OR[c] [95%-KI], p-Wert[b]	RR[c] [95%-KI], p-Wert[b]	RD [95%-KI], p-Wert[b]
Bestes Ansprechen (Datenschnitt: 31.03.2018)							
CR	290	1 (0,3)	145	0			
PR	290	12 (4,1)	145	3 (2,1)			
StD	290	115 (39,7)	145	18 (12,4)			
PD	290	120 (41,4)	145	90 (62,1)			
Nicht evaluierbar[a]	290	42 (14,5)	145	34 (23,4)			
Gesamt-ansprechrate	290	13 (4,5)	145	3 (2,1)	2,22 [0,62; 7,92], 0,2186	2,17 [0,63; 7,48], 0,2215	2,4 [-0,9; 5,7], 0,2833
Krankheits-kontrollrate	290	128 (44,1)	145	21 (14,5)	**4,67 [2,78; 7,83], <0,0001**	**3,05 [2,01; 4,62], <0,0001**	**29,7 [21,6; 37,7], <0,0001**

a: Nicht evaluierbar: Patienten ohne Tumorbewertung nach der Baselineuntersuchung und 1) krebsbedingter Tod; oder 2) Abbruch der Behandlung aufgrund des klinischen Fortschreitens.

b: Exakter Test nach Fisher (2-seitig)

c: Eigene Berechnung

BSC: Best Supportive Care; CR: Komplettes Ansprechen; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis (Krankheitsprogression oder Tod); N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio; PD: Progression der Erkrankung; PR: Partielles Ansprechen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; StD: Stabile Erkrankung

Es gab insgesamt 435 Patienten (85,2%), die zu Beginn der Studie eine messbare Erkrankung aufwiesen, darunter 290 (86,1%) im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm und 145 (85,3%) im Placebo+BSC-Arm. Die Gesamtansprechrate betrug 4,5% im Trifluridin/Tipiracil+BSC- und 2,1% im Placebo+BSC-Arm. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 2,17 [0,63; 7,48], p=0,2215).

Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom haben eine besonders schlechte Prognose, weswegen die Stabilisierung der Erkrankung von hoher Relevanz für den Patienten ist. Die Krankheitskontrollrate lag bei Patienten im Trifluridin/Tipiracil-Arm bei 44,1% gegenüber 14,5% im Placebo+BSC-Arm. Der Unterschied ist statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 3,05 [2,01; 4,62], p<0,0001).

Tabelle 4-26: Ergebnisse für die Dauer des Ansprechens aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, Patienten mit Ansprechen)

Endpunkt	Trifluridin/Tipiracil+BSC		Placebo+BSC		Trifluridin/ Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC
	n/N*(%)	Median in Monaten[a] [95%-KI]	n/N*(%)	Median in Monaten[a] [95%-KI]	HR [95%-KI], p-Wert[b]
Dauer des Ansprechens	9/13 (69,2)	3,7 [1,7; 5,4]	2/3 (66,7)	3,8 [0,5; NE]	0,8904 [0,1421; 5,5789], 0,4506

* Anzahl Patienten mit Progression/Anzahl Patienten mit objektivem Ansprechen (Bestes Ansprechen = CR oder PR)

a: Kaplan-Meier-Schätzung

b: HR und 95%-KI aus Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert aus Log-Rank-Test; jeweils adjustiert bezüglich Region, ECOG-PS zu Studienbeginn und vorheriger Ramucirumab Behandlung

BSC: Best Supportive Care; CR: Komplettes Ansprechen; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis (Krankheitsprogression oder Tod); N: Anzahl ausgewerteter Patienten; NE: Nicht erreicht; PR: Partielles Ansprechen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Die mittlere Dauer des Ansprechens betrug 3,7 Monate im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm und 3,8 Monate im Placebo+BSC-Arm. Der Gruppenunterschied ist aufgrund der geringen Patientenzahlen nicht sinnvoll zu interpretieren.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung nur eine einzige Studie betrachtet wird, werden keine Meta-Analysen präsentiert. Eine allgemeine Erörterung zur Übertragbarkeit der Studiengegebenheiten auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 enthalten.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Zur Beurteilung des Tumoransprechens wurden die international standardisierten RECIST-Kriterien (Version 1.1) verwendet. Von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die deutsche Versorgungsrealität kann durch die Verwendung objektiver und standardisierter Kriterien ausgegangen werden. Unterschiede zwischen europäischen und asiatischen Patienten sowie mögliche Differenzen im Versorgungsalltag in unterschiedlichen Teilen der Welt werden durch die Betrachtung der EU-Subgruppe berücksichtigt (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2.3).

4.3.1.3.1.4 Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-STO22) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-27: Operationalisierung des Endpunkts Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-STO22, Symptomskalen)

Studie	Operationalisierung
TAGS	Da bei der vorliegenden Erkrankung das Therapieziel primär eine Verzögerung des Fortschreitens der Erkrankung ist und Unterschiede in den Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen vorliegen, stellen Responderanalysen als Zeit bis zur Verschlechterung die für die Nutzenbewertung geeignetste Operationalisierung dar. Als klinisch und methodisch sinnvolle Operationalisierung für den Endpunkt Krankheitssymptomatik wurden die Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 bzw. 5 Punkte betrachtet. Die hier maßgebliche Analyse stellt die Verschlechterung der Symptomatik um 10 Punkte dar. Um eine symmetrische Betrachtung sicherzustellen und den Empfehlungen des G-BA aus dem Beratungsgespräch zu entsprechen, wurde ergänzend die Zeit bis zur Verbesserung um 10 Punkte ausgewertet (siehe Anhang 4-G). Ergänzend wurden folgende Sensitivitätsanalysen zur Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik um mindestens 10 Punkte dargestellt: • Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik um mindestens 10 Punkte, die Tod als Ereignis berücksichtigt • Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik um mindestens 10 Punkte, die Tod sowie Fortschreiten der Erkrankung als Ereignis berücksichtigt Daneben werden stetige Analysen der Veränderungen der Scorewerte gegenüber dem Wert zu Studienbeginn auf Basis eines gemischten Modells mit Messwiederholungen (MMRM) betrachtet. <u>Methodik:</u> Die Auswertung der Verschlechterung der Symptomatik erfolgt als Ereigniszeitanalyse anhand eines Cox-Proportional-Hazards-Modells (Hazard Ratio) und eines Log-Rank-Tests (p-Wert) unter Berücksichtigung des Baseline-Werts des EORTC QLQ-C30- und EORTC QLQ-STO22-Scores, des Landes und des Primärtumortyps. Patienten ohne Verschlechterung im EORTC QLQ-C30 und QLQ-STO22 werden am Ende der Studie, zum Stichtag oder zum Sterbedatum zensiert. Zur Bestimmung der medianen Überlebensdauer werden Kaplan-Meier-Schätzer herangezogen. Als Analysepopulation wird die ITT-Population zugrunde gelegt. Ergebnisse zur Verbesserung der Symptomatik um mindestens 10 Punkte, sowie die Ergebnisse zur Veränderung der Symptomatik um mindestens 5 Punkte werden in Anhang 4-G berichtet. Die Kaplan-Meier-Plots der Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik um 10 Punkte werden im Anhang 4-G dargestellt. Es wurden sowohl Ereigniszeitanalysen als auch die Änderung der Symptome über den Beobachtungszeitraum mit Hilfe mittlerer Differenzen mit einem MMRM berechnet. Die klinische Relevanz wird wie vom IQWiG vorgeschlagen anhand von standardisierten Mittelwertdifferenzen (Hedges‘ g) beurteilt. Dabei wird eine Irrelevanzschwelle von 0,2 verwendet (IQWiG, 2017). Eine negative Änderung gegenüber Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung und somit bedeutet ein negativer Effektschätzer einen Vorteil für Trifluridin/Tipiracil+BSC. Zur Beurteilung der klinischen Relevanz von Gruppenunterschieden im statistischen Sinn wurden jeweils standardisierte Mittelwertdifferenzen (SMD; Hedges’ g) inkl. 95%-KI herangezogen.

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; QLQ-STO22: Quality of Life Questionnaire-Magen 22; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-STO22) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TAGS	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Nein	Hoch

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; ITT: Intention to treat; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; QLQ-STO22: Quality of Life Questionnaire-Magen 22; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der EORTC QLQ-C30 ist ein krebsspezifischer, validierter Patientenfragebogen zur Untersuchung der Symptomatik und Lebensqualität anhand von 15 Symptomskalen, die jeweils einen Wertebereich von 0 bis 100 haben. Ein höherer Wert deutet in den Symptomskalen auf eine höhere, stärker ausgeprägte oder belastende Symptomatik hin. Das Magenkrebsmodul (EORTC QLQ-STO22) ist für die Verwendung bei Patienten mit Magenkarzinom vorgesehen, die sich in ihrem Krankheitsstadium und ihrer Behandlungsmodalität unterscheiden. Die Patienten sollten die Fragebögen innerhalb von sieben Tagen vor der Randomisierung sowie vor der Dosisverabreichung an Tag 1 der Zyklen ≥2 und beim 30-tägigen Safety-Follow-up ausfüllen, falls dies nicht bereits zuvor innerhalb der letzten vier Wochen geschehen ist.

Es wurde die Zeit bis zur Verschlechterung seit Studienbeginn in den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 sowie des EORTC QLQ-STO22 um mindestens 10 Punkte (d. h. Erhöhung um mindestens 10 Punkte) sowie der mittlere Behandlungseffekt der Änderungen zu Baseline über die Zeit für den EORTC QLQ-C30 sowie den EORTC QLQ-STO22 dargestellt. Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten nach dem ITT-Prinzip ein. Die Verblindung des Endpunkterhebers (Patient) ist durch das doppelblinde Design der Studie gewährleistet. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm füllten 86,9% und im Placebo+BSC-Arm 78,2% der Patienten, gemessen an der ITT-Population, mindestens einen Fragebogen des EORTC QLQ-C30 aus. Die relative Rücklaufquote war für die ersten acht Zyklen, gemessen am Anteil der Patienten, die sich zum jeweiligen Besuch noch in der Studie befanden, hoch (über 80% in

beiden Behandlungsarmen). Ähnliche Rücklaufquoten zeigen sich für das Magenkrebsmodul EORTC QLQ-STO22. Im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm füllten 86,6% und im Placebo+BSC-Arm 78,2% der Patienten der ITT-Population mindestens einen Fragebogen aus.

Tabelle 4-29: Rücklaufquoten für den EORTC QLQ-C30 (ITT-Population)

	Trifluridin/Tipiracil+BSC (N=337)			**Placebo+BSC (N=170)**		
	Anteil ITT (n^c/N)	**Rücklauf-quote (ITT)[a] (%)**	**Rücklauf-quote (Relativ)[b] (%)**	**Anteil ITT (n^c/N)**	**Rücklauf-quote (ITT)[a] (%)**	**Rücklauf-quote (Relativ)[b] (%)**
Insgesamt	293/337	86,9	86,9	133/170	78,2	78,2
Zyklus 1	282/337	84,9	84,2	129/170	78,7	76,8
Zyklus 2	192/337	57,8	68,1	59/170	36	47,2
Zyklus 3	124/337	37,3	85,5	23/170	14	69,7
Zyklus 4	81/337	24,4	69,8	15/170	9,1	83,3
Zyklus 5	56/337	16,9	86,2	10/170	6,1	66,7
Zyklus 6	36/337	10,8	67,9	9/170	5,5	90,0
Zyklus 7	28/337	8,4	93,3	5/170	3	83,3
Zyklus 8	23/337	6,9	85,2	5/170	3	100,0
Zyklus 9	14/337	4,2	66,7	3/170	1,8	100,0
Zyklus 10	11/337	3,3	68,8	2/170	1,2	66,7
Zyklus 11	6/337	1,8	60,0	2/170	1,2	100,0
Zyklus 12	2/337	0,6	40,0	1/170	0,6	50,0
Zyklus 13	1/337	0,3	50,0	1/170	0,6	100,0
Zyklus 14	0/337	0	0,0	1/170	0,6	100,0
Zyklus 15	0/337	0	0,0	1/170	0,6	100,0
Behandlungs-ende	286/337	86,1	87,2	129/170	78,7	79,6
Safety-Follow-up	39/337	11,7	23,2	14/170	8,5	15,6

a: Anteil der Patienten, die den Fragebogen ausgefüllt haben, im Verhältnis zur Anzahl der Patienten in der ITT-Population (in der jeweiligen Behandlungsgruppe)

b: Anteil der Patienten, die den Fragebogen ausgefüllt haben, im Verhältnis zur Anzahl der Patienten, die sich zum jeweiligen Besuch noch in der Studie befanden (in der jeweiligen Behandlungsgruppe)

c: Anzahl an Patienten, die sich zum jeweiligen Besuch noch in der Studie befanden (in der jeweiligen Behandlungsgruppe)

BSC: Best Supportive Care; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; ITT: Intention to treat; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30

Tabelle 4-30: Rücklaufquoten für den EORTC QLQ-STO22 (ITT-Population)

	Trifluridin/Tipiracil+BSC (N=337)			**Placebo+BSC (N=170)**		
	Anteil ITT (n^c/N)	**Rücklauf-quote (ITT)[a] (%)**	**Rücklauf-quote (Relativ)[b] (%)**	**Anteil ITT (n^c/N)**	**Rücklauf-quote (ITT)[a] (%)**	**Rücklauf-quote (Relativ)[b] (%)**
Insgesamt	292/337	86,6	86,6	133	78,2	78,2
Zyklus 1	281/337	84,6	83,9	129	78,7	76,8
Zyklus 2	192/337	57,8	68,1	58	35,4	46,4
Zyklus 3	122/337	36,7	84,1	23	14,0	69,7
Zyklus 4	81/337	24,4	69,8	15	9,1	83,3
Zyklus 5	56/337	16,9	86,2	10	6,1	66,7
Zyklus 6	36/337	10,8	67,9	9	5,5	90,0
Zyklus 7	28/337	8,4	93,3	5	3,0	83,3
Zyklus 8	23/337	6,9	85,2	5	3,0	100,0
Zyklus 9	14/337	4,2	66,7	3	1,8	100,0
Zyklus 10	11/337	3,3	68,8	2	1,2	66,7
Zyklus 11	6/337	1,8	60,0	2	1,2	100,0
Zyklus 12	2/337	0,6	40,0	1	0,6	50,0
Zyklus 13	1/337	0,3	50,0	1	0,6	100,0
Zyklus 14	0/337	0	0,0	1	0,6	100,0
Zyklus 15	0/337	0	0,0	1	0,6	100,0
Behandlungs-ende	285/337	85,8	86,9	128	78,0	79,0
Safety-Follow-Up	39/337	11,7	23,2	14	8,5	15,6

a: Anteil der Patienten, die den Fragebogen ausgefüllt haben, im Verhältnis zur Anzahl der Patienten in der ITT-Population (in der jeweiligen Behandlungsgruppe)

b: Anteil der Patienten, die den Fragebogen ausgefüllt haben, im Verhältnis zur Anzahl der Patienten, die sich zum jeweiligen Besuch noch in der Studie befanden (in der jeweiligen Behandlungsgruppe)

c: Anzahl an Patienten, die sich zum jeweiligen Besuch noch in der Studie befanden (in der jeweiligen Behandlungsgruppe)

BSC: Best Supportive Care; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; ITT: Intention to treat; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; QLQ-STO22: Quality of Life Questionnaire-Magen 22

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-31: Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung in der Symptomatik (EORTC QLQ-C30) um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

EORTC QLQ-C30 Skala	Trifluridin/Tipiracil+BSC		Placebo+BSC		Trifluridin/ Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC
	n/N (%)	Median in Monaten[c] [95%-KI]	n/N (%)	Median in Monaten[c] [95%-KI]	HR [95%-KI], p-Wert[d]
Symptomatik EORTC QLQ-C30; Verschlechterung ≥10 Punkte					
Fatigue	290/337 (86,1)	2,4 [2,1; 3,3]	131/170 (77,1)	2,0 [1,3; 2,5]	0,8680 [0,6013; 1,2530], 0,4420
Fatigue Sensitivitäts-analyse[a]	260/290 (89,7)	2,3 [2,1; 3,0]	119/131 (90,8)	1,9 [1,3; 2,3]	0,8302 [0,6643; 1,0375], 0,0968
Fatigue Sensitivitäts-analyse[b]	276/290 (95,2)	2,0 [1,8; 2,1]	129/131 (98,5)	1,7 [1,3; 1,9]	**0,6517 [0,5250; 0,8090], <0,0001**
Übelkeit und Erbrechen	290/337 (86,1)	6,7 [3,8; NE]	131/170 (77,1)	NE [3,0; NE]	1,1691 [0,8151; 1,6768], 0,3864
Übelkeit und Erbrechen Sensitivitäts-analyse[a]	253/290 (87,2)	3,2 [2,6; 3,8]	114/131 (87,0)	3,0 [2,3; 3,7]	0,9526 [0,7594; 1,1950], 0,6751
Übelkeit und Erbrechen Sensitivitäts-analyse[b]	278/290 (95,9)	2,1 [2,0; 2,1]	128/131 (97,7)	1,9 [1,8; 2,0]	**0,7471 [0,6026; 0,9263], 0,0067**
Schmerzen	291/337 (86,4)	6,8 [4,0; 10,9]	131/170 (77,1)	2,5 [1,7; NE]	0,7573 [0,5286; 1,0848], 0,1249
Schmerzen Sensitivitäts-analyse[a]	253/291 (86,9)	3,4 [2,9; 3,9]	119/131 (90,8)	2,2 [1,7; 2,6]	0,8091 [0,6450; 1,0150], 0,0646
Schmerzen Sensitivitäts-analyse[b]	276/291 (94,8)	2,1 [2,0; 2,3]	129/131 (98,5)	1,8 [1,4; 1,9]	**0,5508 [0,4432; 0,6847], <0,0001**
Dyspnoe	290/337 (86,1)	NE [NE; NE]	131/170 (77,1)	NE [NE; NE]	1,2812 [0,8636; 1,9006], 0,2040
Dyspnoe Sensitivitäts-analyse[a]	229/290 (79,0)	4,2 [3,5; 4,8]	112/131 (85,5)	3,6 [2,7; 4,3]	0,8623 [0,6836; 1,0877], 0,2089

EORTC QLQ-C30 Skala	Trifluridin/Tipiracil+BSC		Placebo+BSC		Trifluridin/ Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC HR [95%-KI], p-Wert[d]
	n/N (%)	Median in Monaten[c] [95%-KI]	n/N (%)	Median in Monaten[c] [95%-KI]	
Dyspnoe Sensitivitäts-analyse[b]	266/290 (91,7)	2,1 [2,1; 2,3]	128/131 (97,7)	1,9 [1,9; 2,0]	**0,6501 [0,5232; 0,8078], <0,0001**
Schlaflosigkeit	287/337 (85,2)	NE [NE; NE]	131/170 (77,1)	NE [4,9; NE]	0,8144 [0,5594; 1,1856], 0,2794
Schlaflosigkeit Sensitivitäts-analyse[a]	237/287 (82,6)	4,2 [3,3; 4,8]	113/131 (86,3)	2,8 [2,2; 3,7]	0,8075 [0,6423; 1,0150], 0,0649
Schlaflosigkeit Sensitivitäts-analyse[b]	268/287 (93,4)	2,1 [2,1; 2,4]	127/131 (96,9)	1,9 [1,8; 2,0]	**0,6385 [0,5139; 0,7932], <0,0001**
Appetitverlust	290/337 (86,1)	7,9 [3,7; NE]	131/170 (77,1)	3,7 [2,1; NE]	0,7626 [0,5368; 1,0834], 0,1259
Appetitverlust Sensitivitäts-analyse[a]	251/290 (86,6)	3,3 [2,8; 3,7]	115/131 (87,8)	2,6 [1,9; 3,1]	0,8382 [0,6695; 1,0495], 0,1204
Appetitverlust Sensitivitäts-analyse[b]	276/290 (95,2)	2,1 [2,0; 2,3]	127/131 (96,9)	1,8 [1,6; 1,9]	**0,6275 [0,5051; 0,7797], <0,0001**
Verstopfung	289/337 (85,8)	NE [11,3; NE]	129/170 (75,9)	NE [NE; NE]	1,0537 [0,6993; 1,5879], 0,8015
Verstopfung Sensitivitäts-analyse[a]	240/289 (83,0)	4,1 [3,6; 4,7]	112/129 (86,8)	3,6 [2,7; 3,9]	0,8581 [0,6813; 1,0808], 0,1909
Verstopfung Sensitivitäts-analyse[b]	278/289 (96,2)	2,1 [2,1; 2,4]	126/129 (97,7)	1,9 [1,9; 2,0]	**0,6617 [0,5321; 0,8230], 0,0001**

EORTC QLQ-C30 Skala	Trifluridin/Tipiracil+BSC		Placebo+BSC		Trifluridin/ Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC HR [95%-KI], p-Wert[d]
	n/N (%)	Median in Monaten[c] [95%-KI]	n/N (%)	Median in Monaten[c] [95%-KI]	
Diarrhö	289/337 (85,8)	NE [NE; NE]	130/170 (76,5)	NE [NE; NE]	1,3221 [0,8256; 2,1173], 0,2418
Diarrhö Sensitivitäts-analyse[a]	236/289 (81,7)	4,5 [3,7; 5,1]	108/130 (83,1)	3,8 [3,1; 5,0]	0,9428 [0,7472; 1,1895], 0,6183
Diarrhö Sensitivitäts-analyse[b]	277/289 (95,8)	2,1 [2,1; 2,4]	126/130 (96,9)	2,0 [1,9; 2,1]	**0,7235 [0,5823; 0,8990], 0,0029**

a: Sensitivitätsanalyse, die Tod als Ereignis berücksichtigt

b: Sensitivitätsanalyse, die Tod und Fortschreiten der Erkrankung als Ereignis berücksichtigt

c: Kaplan-Meier-Schätzung

d: HR und 95%-KI aus Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert aus Log-Rank-Test; jeweils adjustiert bezüglich Region, ECOG-PS zu Studienbeginn und vorheriger Ramucirumab-Behandlung

BSC: Best Supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis (Krankheitsprogression oder Tod); N: Anzahl ausgewerteter Patienten; NE: Nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Bezüglich der Zeit bis zur Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 um mindestens 10 Punkte zeigten sich für keine der Symptomskalen und keines der Einzelsymptome statistisch signifikante Unterschiede zwischen der Therapie mit Trifluridin/Tipiracil+BSC und Placebo+BSC.

Ergänzend wurde als Sensitivitätsanalyse zum einen die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik um mindestens 10 Punkte, die Tod als Ereignis einschließt, sowie die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik um mindestens 10 Punkte, die Tod sowie Fortschreiten der Erkrankung als Ereignisse einschließt, berücksichtigt.

Wie bei der Hauptanalyse zeigten sich in der Sensitivitätsanalyse, die Tod als Ereignis betrachtet, bezüglich der Zeit bis zur Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 um mindestens 10 Punkte bei keiner der Symptomskalen und keinem der Einzelsymptome statistisch signifikante Unterschiede zwischen der Therapie mit Trifluridin/Tipiracil+BSC und Placebo+BSC.

Bei der Sensitivitätsanalyse, die sowohl Tod als auch das Fortschreiten der Erkrankung als Ereignisse berücksichtigt, wiesen sämtliche Einzelsymptome und Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Therapie mit Trifluridin/Tipiracil+BSC gegenüber Placebo+BSC auf.

Die Kaplan-Meier-Kurven der Hauptanalyse für die Zeit bis zur Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 in den Symptomskalen sind in Abbildung 9 bis Abbildung 16 dargestellt.

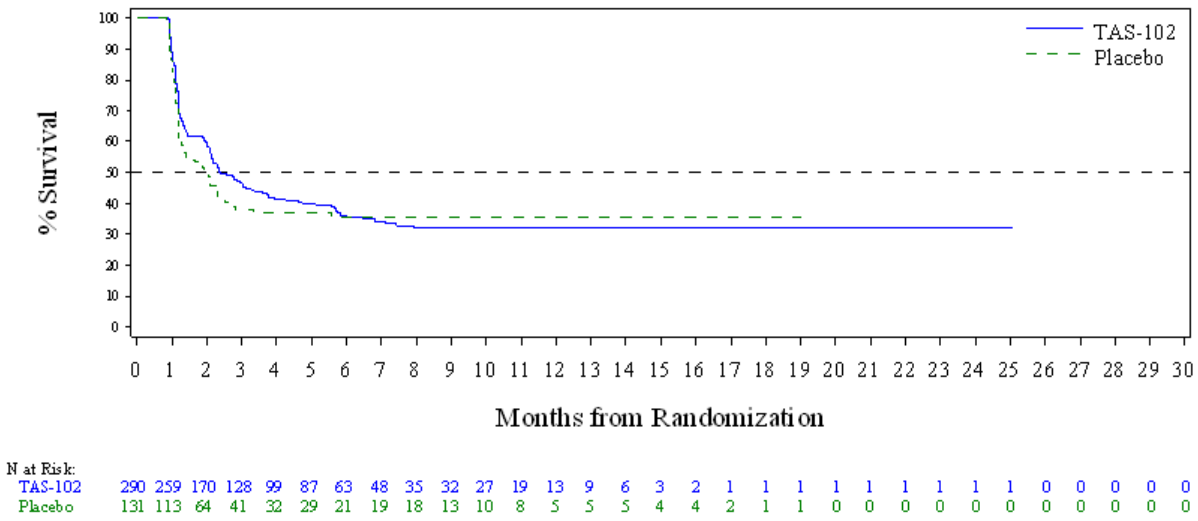


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur Verschlechterung für die Symptomatik „Fatigue“ (EORTC QLQ-C30) um mindestens 10 Punkte (ITT-Population)

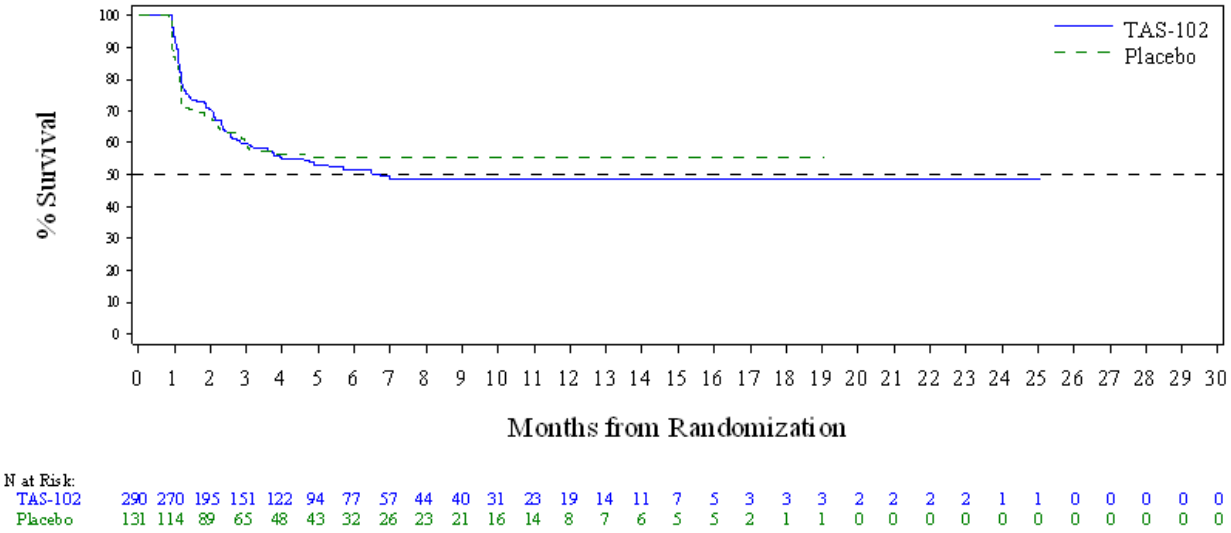


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur Verschlechterung für die Symptomatik „Übelkeit und Erbrechen“ (EORTC QLQ-C30) um mindestens 10 Punkte (ITT-Population)

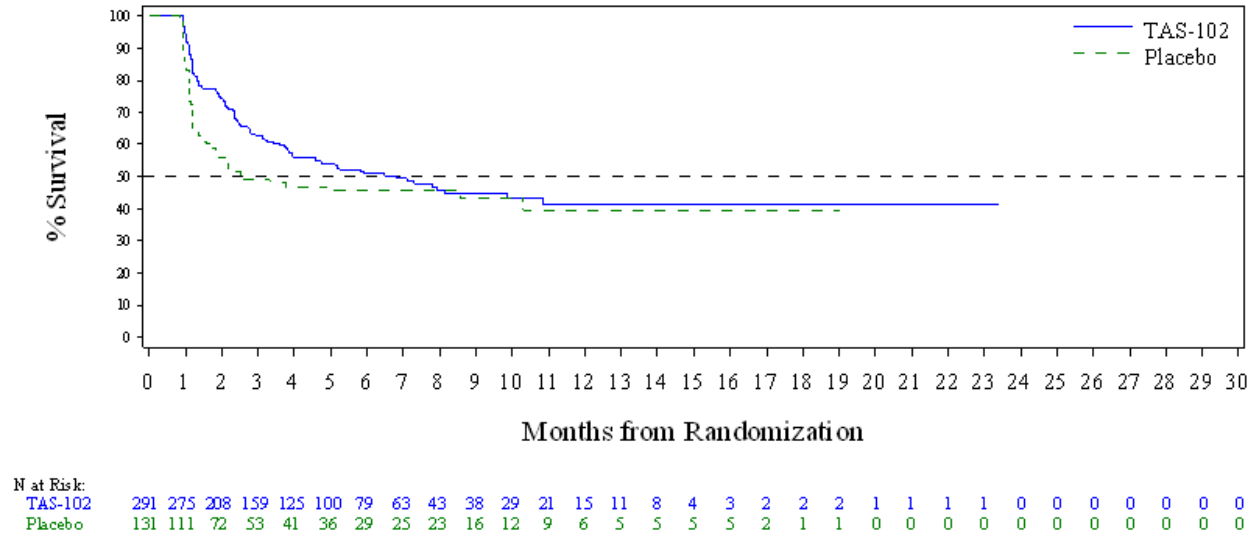


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur Verschlechterung für die Symptomatik „Schmerzen“ (EORTC QLQ-C30) um mindestens 10 Punkte (ITT-Population)

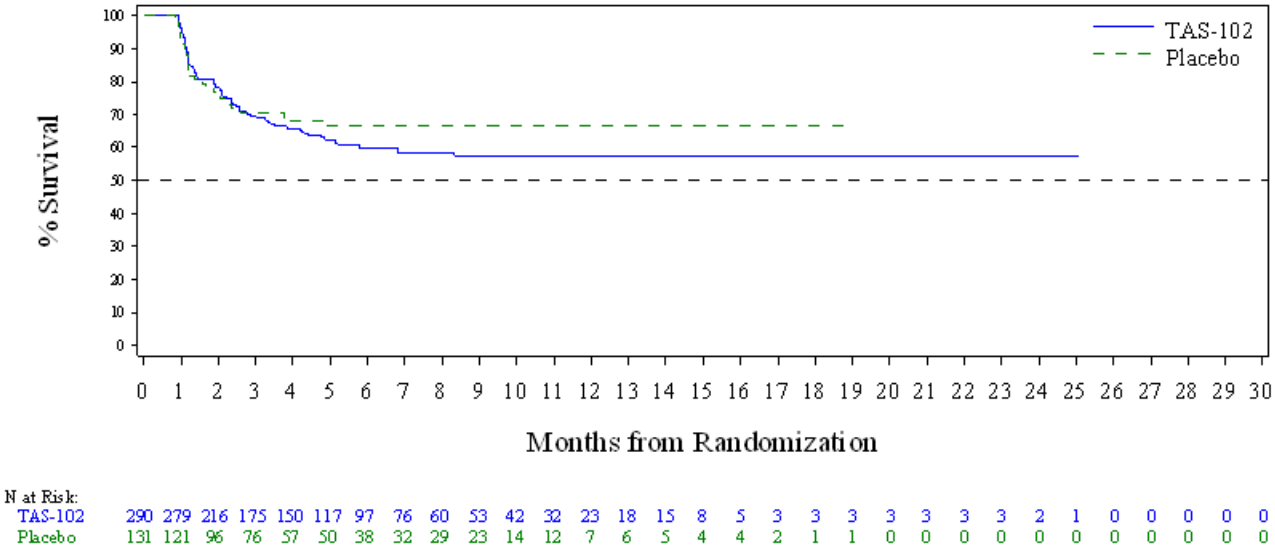


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur Verschlechterung für die Symptomatik „Dyspnoe“ (EORTC QLQ-C30) um mindestens 10 Punkte (ITT-Population)

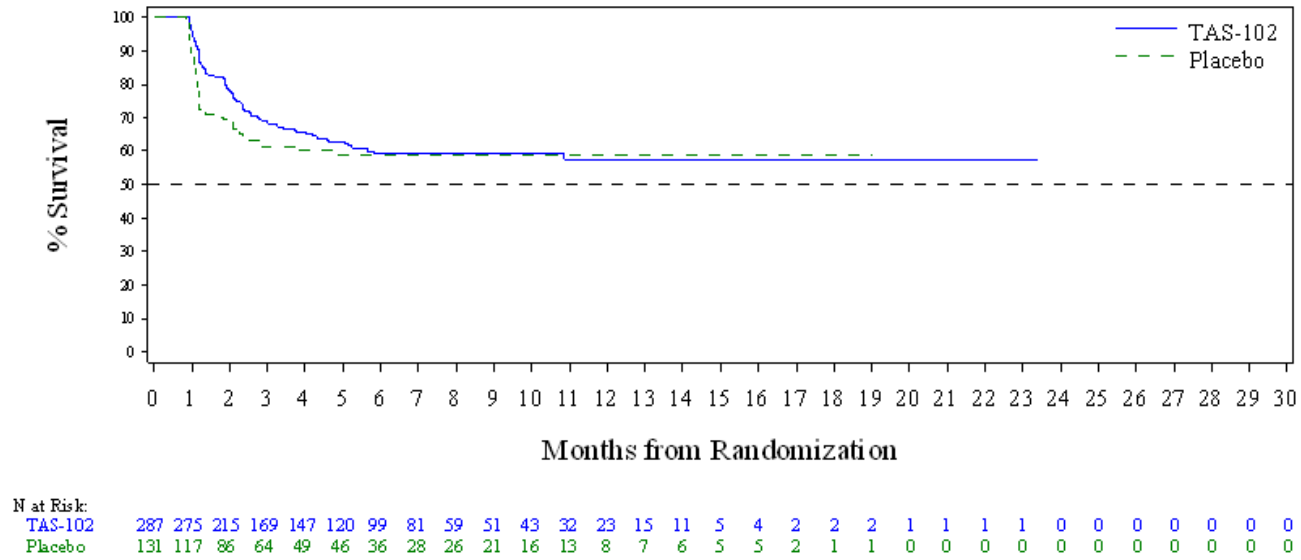


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur Verschlechterung für die Symptomatik „Schlaflosigkeit“ (EORTC QLQ-C30) um mindestens 10 Punkte (ITT-Population)

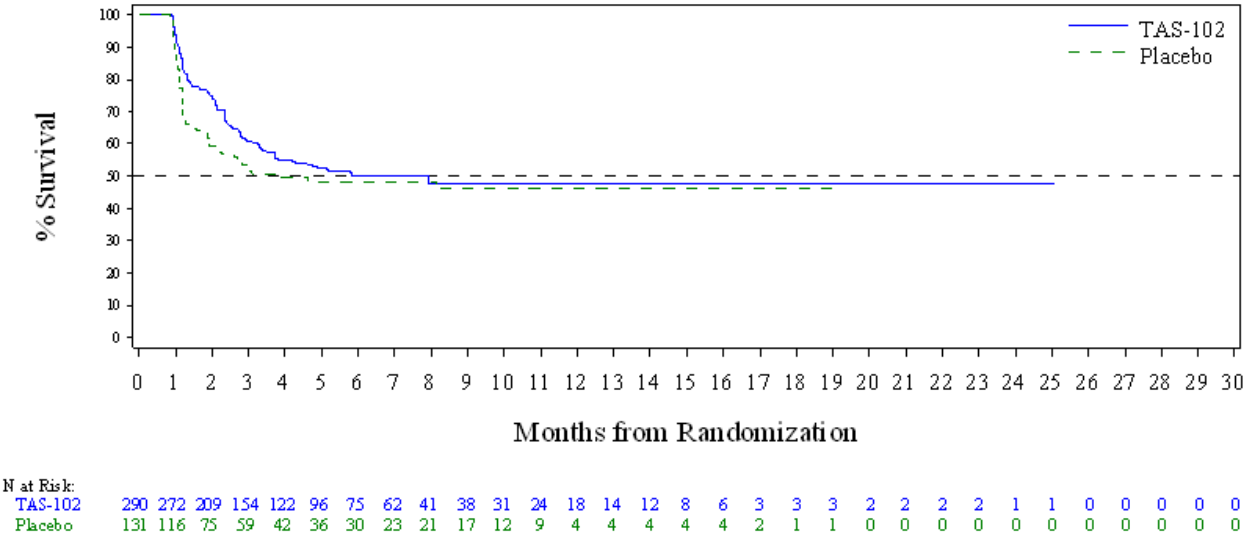


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur Verschlechterung für die Symptomatik „Appetitverlust“ (EORTC QLQ-C30) um mindestens 10 Punkte (ITT-Population)

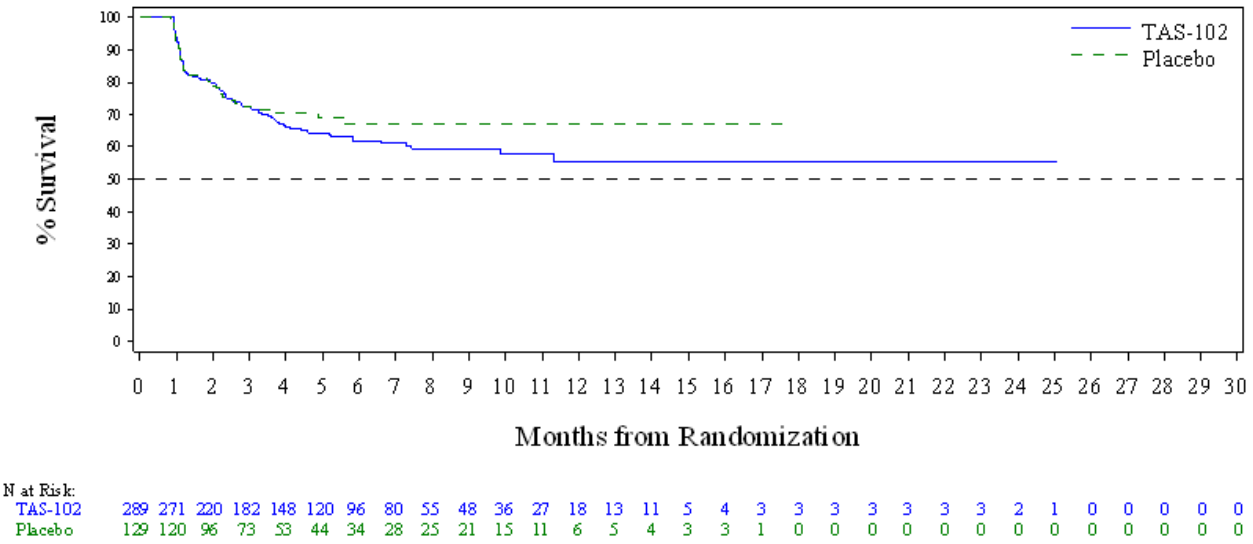


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur Verschlechterung für die Symptomatik „Verstopfung“ (EORTC QLQ-C30) um mindestens 10 Punkte (ITT-Population)

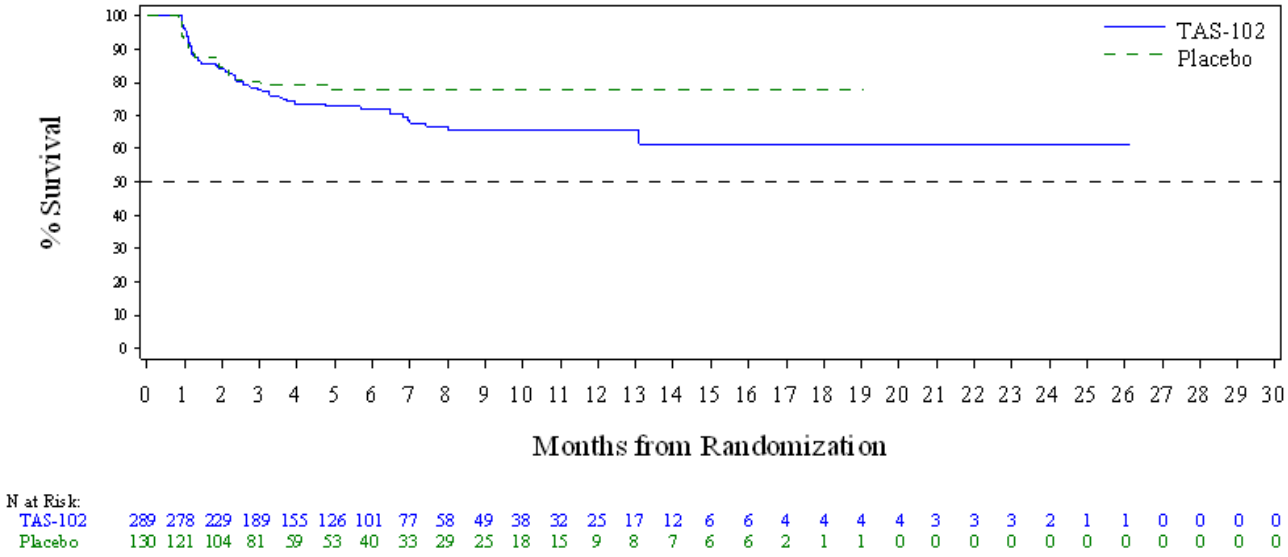


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur Verschlechterung für die Symptomatik „Diarrhö“ (EORTC QLQ-C30) um mindestens 10 Punkte (ITT-Population)

Tabelle 4-32 : Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung in der Symptomatik (EORTC QLQ-STO22) um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

QLQ-STO22 Skala	Trifluridin/Tipiracil+BSC		Placebo+BSC		Trifluridin/ Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC HR [95%-KI], p-Wert[d]
	n/N (%)	Median in Monaten[c] [95%-KI]	n/N (%)	Median in Monaten[c] [95%-KI]	
Symptomatik EORTC QLQ-STO22; Verschlechterung ≥10 Punkte					
Dysphagie	290/337 (86,1)	6,5 [3,3; NE]	129/170 (75,9)	NE [2,8; NE]	1,0660 [0,7450; 1,5255], 0,7239
Dysphagie Sensitivitäts-analyse[a]	246/290 (84,8)	3,2 [2,7; 3,6]	115/129 (89,1)	2,5 [2,2; 3,2]	0,8370 [0,6643; 1,0545], 0,1277
Dysphagie Sensitivitäts-analyse[b]	273/290 (94,8)	2,1 [2,0; 2,2]	127/129 (98,4)	1,9 [1,8; 2,0]	**0,6208 [0,4978; 0,7742], <0,0001**
Ernährungs-einschränkungen	290/337 (86,1)	NE [11,1; NE]	130/170 (76,5)	NE [3,8; NE]	0,7317 [0,4598; 1,1645], 0,1795
Ernährungs-einschränkungen Sensitivitäts-analyse[a]	233/290 (80,3)	4,2 [3,6; 4,7]	113/130 (86,9)	3,2 [2,5; 3,8]	0,8027 [0,6377; 1,0104], 0,0594
Ernährungs-einschränkungen Sensitivitäts-analyse[b]	271/290 (93,4)	2,1 [2,1; 2,4]	128/130 (98,5)	1,9 [1,8; 2,0]	**0,6307 [0,5062; 0,7858], <0,0001**
Gastrointestinale Schmerzen	290/337 (86,1)	NE [8,9; NE]	130/170 (76,5)	NE [2,8; NE]	0,6935 [0,4445; 1,0821], 0,1032
Gastrointestinale Schmerzen Sensitivitäts-analyse[a]	241/290 (83,1)	4,1 [3,5; 4,8]	114/130 (87,7)	2,6 [2,2; 3,6]	**0,7547 [0,5988; 0,9512], 0,0163**
Gastrointestinale Schmerzen Sensitivitäts-analyse[b]	273/290 (94,1)	2,1 [2,1; 2,4]	127/130 (97,7)	1,9 [1,8; 2,0]	**0,5936 [0,4771; 0,7387], <0,0001**
Reflux	290/337 (86,1)	7,1 [2,8; NE]	130/170 (76,5)	NE [2,8; NE]	1,0817 [0,7383; 1,5850], 0,6817
Reflux Sensitivitäts-analyse[a]	244/290 (84,1)	2,9 [2,3; 3,8]	111/130 (85,4)	2,7 [2,2; 3,4]	0,9151 [0,7283; 1,1497], 0,4421
Reflux Sensitivitäts-analyse[b]	277/290 (95,5)	2,0 [1,9; 2,1]	126/130 (96,9)	1,9 [1,8; 1,9]	**0,6997 [0,5633; 0,8691], 0,0010**

QLQ-STO22 Skala	Trifluridin/Tipiracil+BSC		Placebo+BSC		Trifluridin/ Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC HR [95%-KI], p-Wert[d]
	n/N (%)	Median in Monaten[c] [95%-KI]	n/N (%)	Median in Monaten[c] [95%-KI]	
Angst	289/337 (85,8)	8,1 [5,2; NE]	129/170 (75,9)	8,1 [2,4; NE]	1,1726 [0,7697; 1,7862], 0,4559
Angst Sensitivitäts-analyse[a]	248/289 (85,8)	3,3 [2,7; 4,1]	114/129 (88,4)	2,5 [2,1; 3,1]	0,8179 [0,6523; 1,0256], 0,0793
Angst Sensitivitäts-analyse[b]	276/289 (95,5)	2,1 [2,0; 2,1]	128/129 (99,2)	1,9 [1,7; 1,9]	**0,5876 [0,4722; 0,7311], <0,0001**
Trockener Mund	289/337 (85,8)	NE [6,5; NE]	130/170 (76,5)	NE [5,3; NE]	1,0353 [0,7182; 1,4923], 0,8498
Trockener Mund Sensitivitäts-analyse[a]	241/289 (83,4)	3,6 [3,1; 4,1]	112/130 (86,2)	3,1 [2,4; 3,8]	0,8866 [0,7050; 1,1148], 0,2997
Trockener Mund Sensitivitäts-analyse[b]	271/289 (93,8)	2,1 [2,0; 2,2]	127/130 (97,7)	1,9 [1,9; 2,0]	**0,6621 [0,5326; 0,8230], 0,0001**
Körperbild	283/337 (84,0)	NE [NE; NE]	130/170 (76,5)	NE [NE; NE]	1,2588 [0,7786; 2,0353], 0,3437
Körperbild Sensitivitäts-analyse[a]	232/283 (82,0)	4,4 [3,7; 4,9]	108/130 (83,1)	3,8 [3,1; 5,0]	0,9592 [0,7596; 1,2112], 0,7269
Körperbild Sensitivitäts-analyse[b]	267/283 (94,3)	2,1 [2,0; 2,3]	126/130 (96,9)	2,0 [1,9; 2,1]	**0,7491 [0,6022; 0,9319], 0,0080**
Haarverlust	290/337 (86,1)	NE [NE; NE]	130/170 (76,5)	NE [NE; NE]	1,9927 [0,9963; 3,9856], 0,0462
Haarverlust Sensitivitäts-analyse[a]	230/290 (79,3)	4,8 [4,3; 5,6]	109/130 (83,8)	3,8 [3,4; 5,1]	0,8916 [0,7052; 1,1272], 0,3358
Haarverlust Sensitivitäts-analyse[b]	270/290 (93,1)	2,3 [2,1; 2,8]	127/130 (97,7)	1,9 [1,9; 2,0]	**0,6031 [0,4840; 0,7515], <0,0001**
Geschmacks-verlust	289/337 (85,8)	NE [8,0; NE]	130/170 (76,5)	NE [NE; NE]	1,2094 [0,8115; 1,8024], 0,3440
Geschmacks-verlust Sensitivitäts-analyse[a]	246/289 (85,1)	3,9 [3,3; 4,5]	111/130 (85,4)	3,6 [2,5; 3,8]	0,9467 [0,7543; 1,1882], 0,6344

QLQ-STO22 Skala	Trifluridin/Tipiracil+BSC		Placebo+BSC		Trifluridin/ Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC HR [95%-KI], p-Wert[d]
	n/N (%)	Median in Monaten[c] [95%-KI]	n/N (%)	Median in Monaten[c] [95%-KI]	
Geschmacks-verlust Sensitivitäts-analyse[b]	275/289 (95,2)	2,1 [2,0; 2,3]	126/130 (96,9)	1,9 [1,9; 2,0]	**0,7034 [0,5658; 0,8744], 0,0012**

a: Sensitivitätsanalyse, die Tod als Ereignis berücksichtigt

b: Sensitivitätsanalyse, die Tod und Fortschreiten der Erkrankung als Ereignis berücksichtigt

c: Kaplan-Meier-Schätzung

d: HR und 95%-KI aus Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert aus Log-Rank-Test; jeweils adjustiert bezüglich Region, ECOG-PS zu Studienbeginn und vorheriger Ramucirumab Behandlung

BSC: Best Supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis (Krankheitsprogression oder Tod); N: Anzahl ausgewerteter Patienten; NE: Nicht erreicht; QLQ-STO22: Quality of Life Questionnaire-Magen 22; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Betrachtet man die Zeit bis zur Verschlechterung des EORTC QLQ-STO22 um mindestens 10 Punkte, so zeigte sich ein ähnliches Bild wie bei der Analyse des EORTC QLQ-C30: Für keine der Symptomskalen und keines der Einzelsymptome zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Therapie mit Trifluridin/Tipiracil+BSC und Placebo+BSC. Der Gruppenvergleich für das Symptom Haarverlust zeigte im Log-Rank-Test einen p-Wert von 0,0462; das Konfidenzintervall für das HR aus dem stratifizierten Cox-Modell beinhaltet jedoch den Nulleffekt (also 1), weshalb kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied angenommen wird.

Ergänzend wurde als Sensitivitätsanalyse zum einen die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik um mindestens 10 Punkte, die Tod als Ereignis einschließt, sowie die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik um mindestens 10 Punkte, die Tod sowie Fortschreiten der Erkrankung als Ereignisse einschließt, berücksichtigt. Die Analyse, die den Tod als Ereignis berücksichtigt, wurde von der EMA im Rahmen des Zulassungsverfahrens nachgefordert.

Lediglich für das Symptom „Gastrointestinale Schmerzen“ zeigte sich bei der Sensitivitätsanalyse, die Tod als Ereignis betrachtet, ein statistisch signifikanter Vorteil der Therapie mit Trifluridin/Tipiracil+BSC gegenüber Placebo+BSC (HR [95%-KI]: 0,75 [0,60; 0,95], p=0,0163).

Für die Sensitivitätsanalyse, die sowohl Tod als auch das Fortschreiten der Erkrankung als Ereignisse berücksichtigt, zeigte sich, dass sämtliche Einzelsymptome und Symptomskalen des EORTC QLQ-STO22 einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Therapie mit Trifluridin/Tipiracil+BSC gegenüber Placebo+BSC aufwiesen.

Die Kaplan-Meier-Kurven der Hauptanalyse für die Zeit bis zur Verschlechterung des EORTC QLQ-STO22 in den Symptomskalen sind in Abbildung 17 bis Abbildung 25 dargestellt.

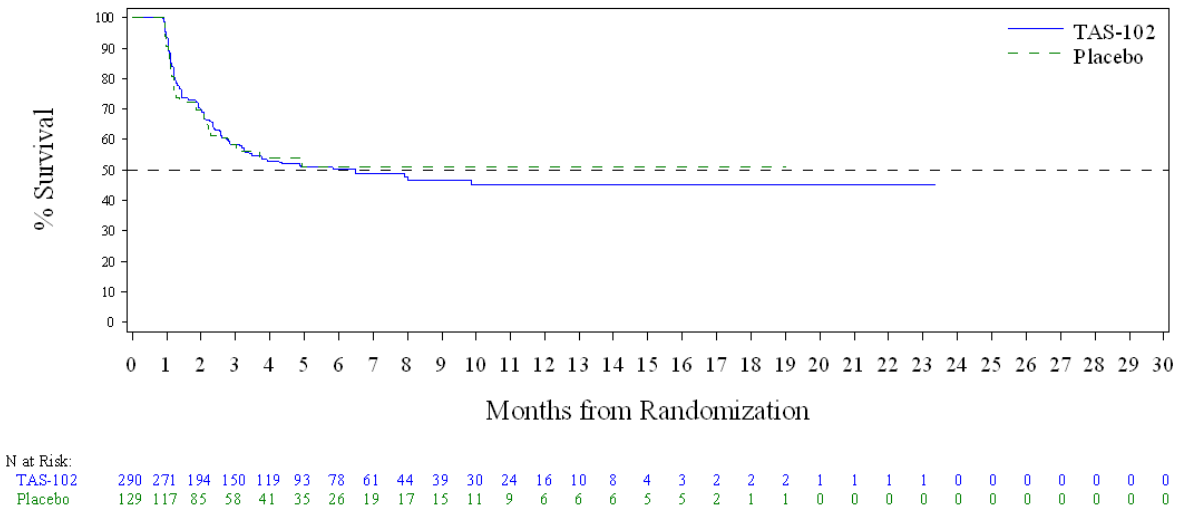


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur Verschlechterung für die Symptomatik „Dysphagie“ (EORTC QLQ-STO22) um mindestens 10 Punkte (ITT-Population)

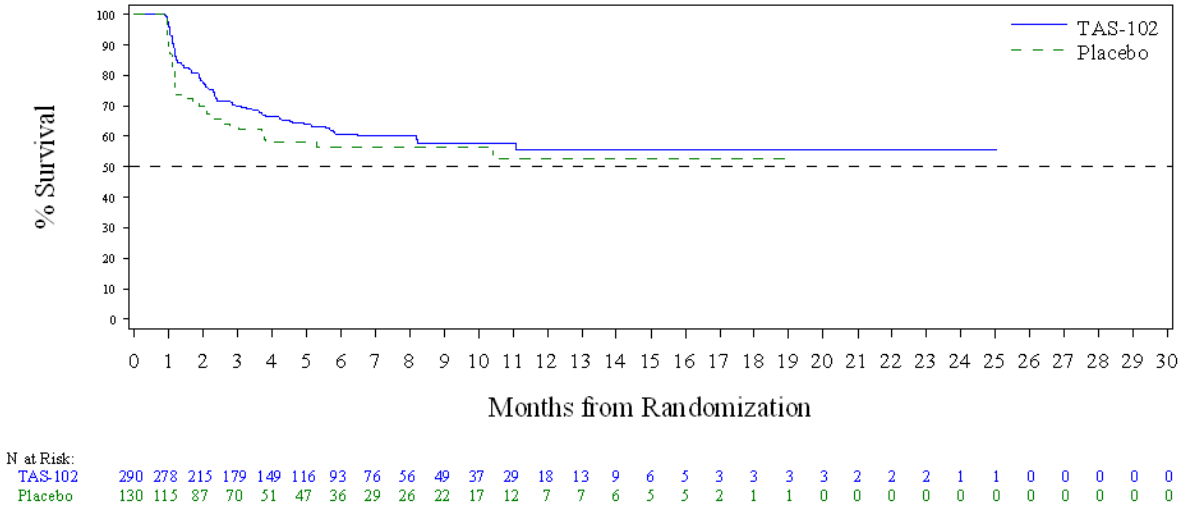


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur Verschlechterung für die Symptomatik „Ernährungseinschränkungen“ (EORTC QLQ-STO22) um mindestens 10 Punkte (ITT-Population)

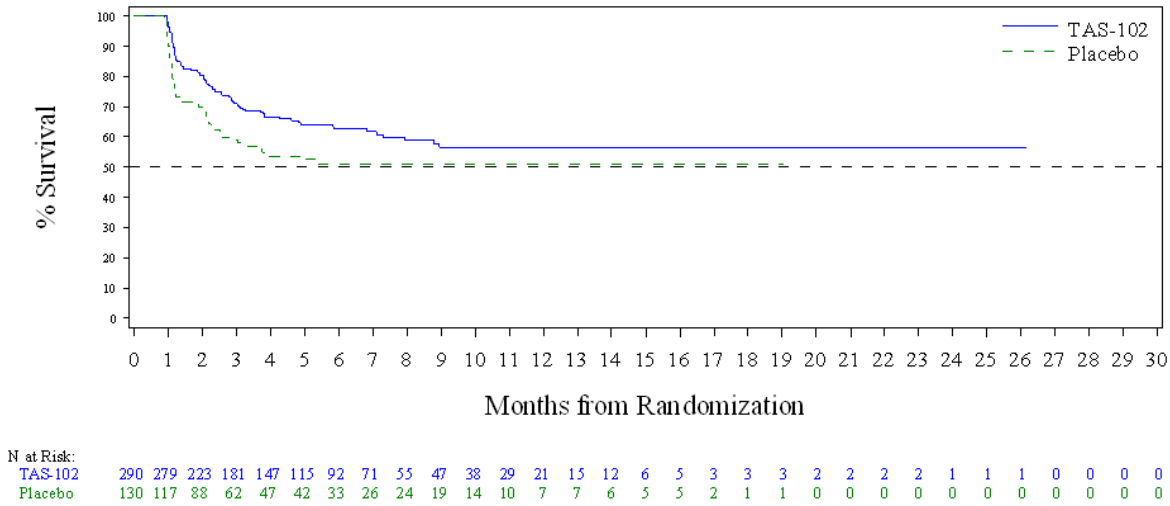


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur Verschlechterung für die Symptomatik „Gastrointestinale Schmerzen“ (EORTC QLQ-STO22) um mindestens 10 Punkte (ITT-Population)

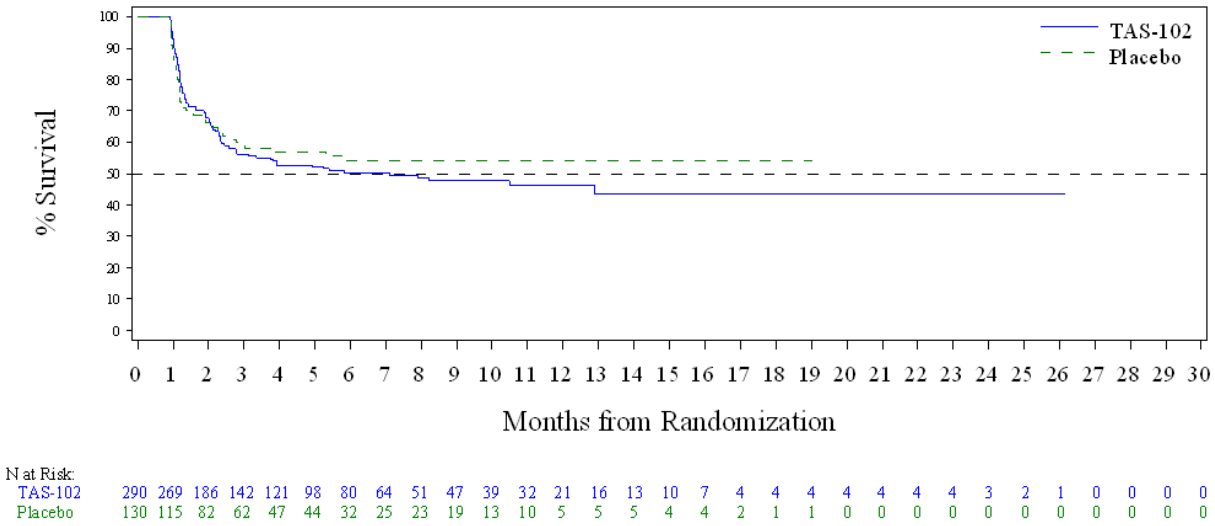


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur Verschlechterung für die Symptomatik „Reflux“ (EORTC QLQ-STO22) um mindestens 10 Punkte (ITT-Population)

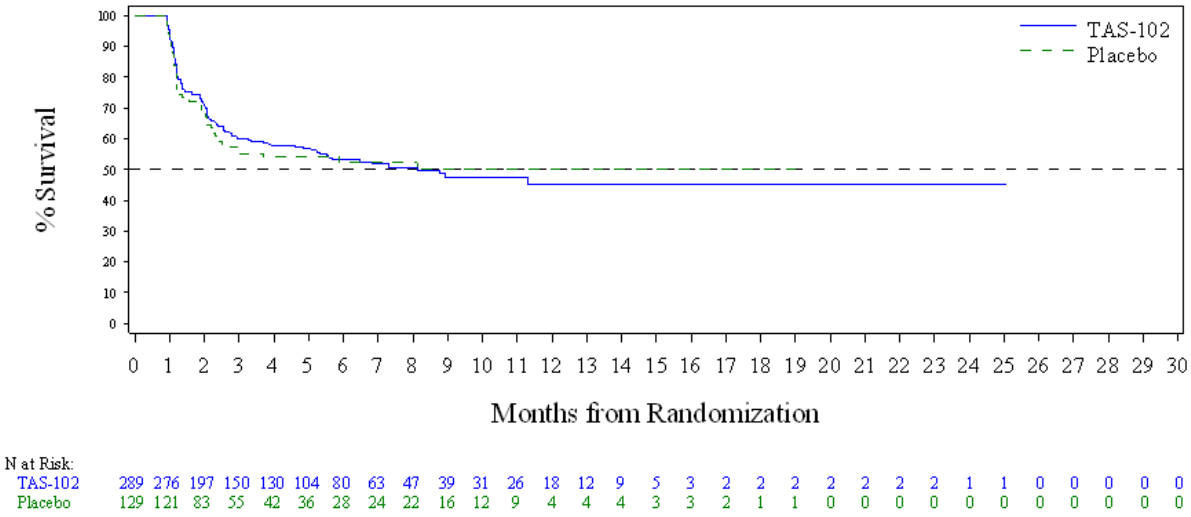


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur Verschlechterung für die Symptomatik „Angst“ (EORTC QLQ-STO22) um mindestens 10 Punkte (ITT-Population)

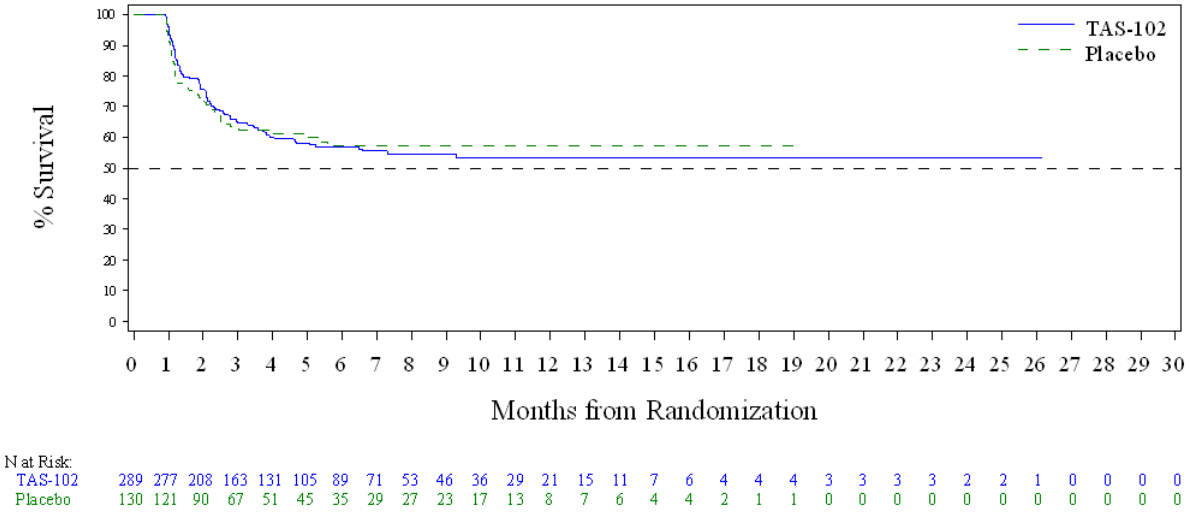


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur Verschlechterung für die Symptomatik „Trockener Mund“ (EORTC QLQ-STO22) um mindestens 10 Punkte (ITT-Population)

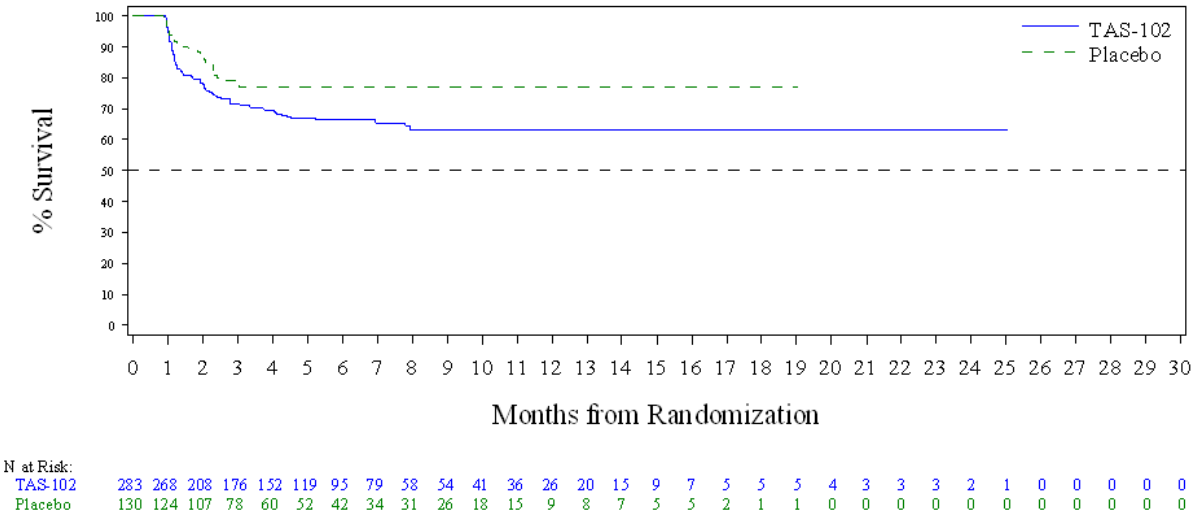


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur Verschlechterung für die Symptomatik „Körperbild“ (EORTC QLQ-STO22) um mindestens 10 Punkte (ITT-Population)

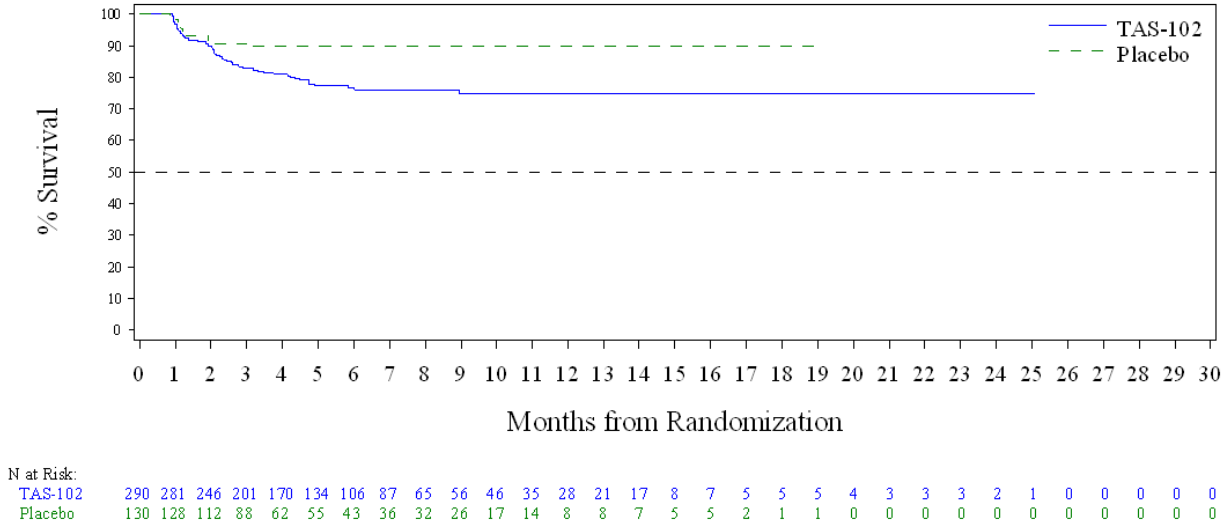


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur Verschlechterung für die Symptomatik „Haarverlust“ (EORTC QLQ-STO22) um mindestens 10 Punkte (ITT-Population)

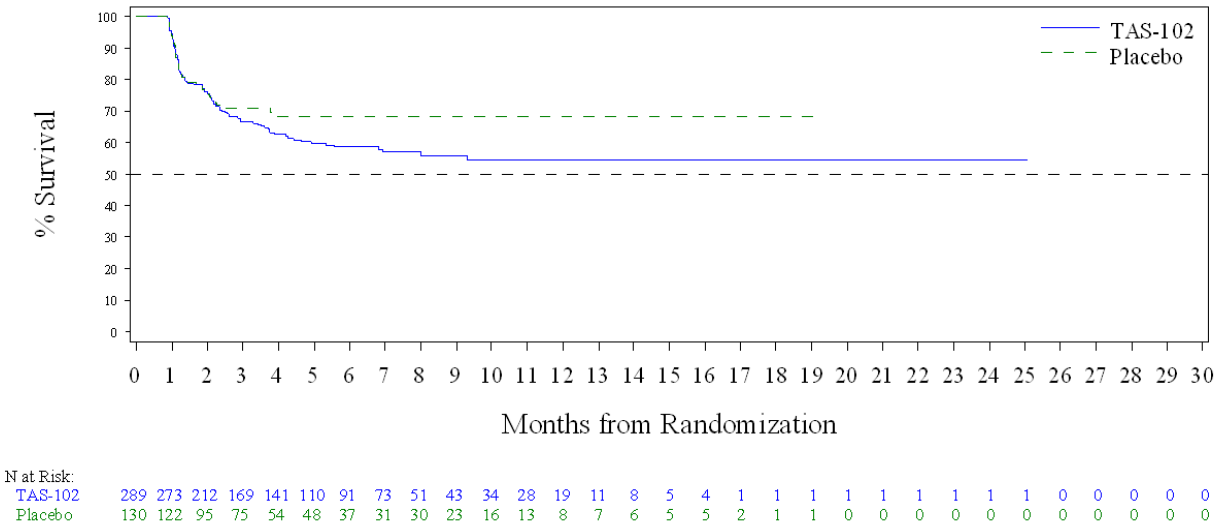


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur Verschlechterung für die Symptomatik „Geschmacksverlust“ (EORTC QLQ-STO22) um mindestens 10 Punkte (ITT-Population)

Tabelle 4-33: Ergebnisse für die mittlere Veränderung (Mittelwertdifferenzen (MWD); Hedges‘ g) auf Basis von MMRM der Symptomatik (EORTC QLQ-C30) aus RCT (ITT-Population)

EORTC QLQ-C30 Skalen	Trifluridin/Tipiracil+BSC				Placebo+BSC				Trifluridin/Tipiracil+BSC vs. Placebo+BSC
	Anzahl der Patienten[a]	Baseline MW (SD)	Änderung zur Baseline (SD)	LS-Means (SE)	Anzahl der Patienten[a]	Baseline MW (SD)	Änderung zur Baseline (SD)	LS-Means (SE)	MWD [95%-KI] Hedges' g [95%-KI]
EORTC QLQ-C30; Änderung gegenüber dem Ausgangswert (MMRM)									
Fatigue	285	40,8 (24,2)	5,1 (19,2)	-0,3 (2,4)	125	42,2 (27,3)	9,0 (22,5)	0,7 (2,6)	-0,95 [-7,84; 5,94] -0,03 [-0,24; 0,18]
Übelkeit und Erbrechen	285	16,3 (23,5)	5,4 (20,8)	6,7 (2,0)	125	13,3 (19,3)	5,1 (17,7)	6,7 (2,2)	0,06 [-5,72; 5,83] 0,00 [-0,21; 0,21]
Schmerz	286	27,0 (27,2)	0,0 (23,8)	5,5 (2,3)	125	31,9 (29,3)	6,7 (24,6)	13,2 (2,9)	-7,67 [-15,00; -0,35] -0,21 [-0,42; 0,00]
Dyspnoe	284	19,4 (25,3)	4,5 (25,0)	2,5 (2,4)	125	17,9 (27,9)	3,2 (23,0)	-0,7 (2,5)	3,12 [-3,62; 9,85] 0,09 [-0,12; 0,30]
Schlaflosigkeit	281	24,9 (28,7)	0,7 (25,2)	4,8 (2,4)	124	28,2 (32,7)	7,0 (30,4)	8,5 (3,2)	-3,74 [-11,58; 4,11] -0,10 [-0,31; 0,11]
Appetitlosigkeit	285	30,1 (30,6)	3,7 (28,4)	6,4 (2,8)	124	34,1 (34,1)	12,9 (27,8)	12,9 (3,6)	-6,48 [-15,44; 2,48] -0,14 [-0,35; 0,07]
Verstopfung	283	17,7 (27,3)	4,2 (24,9)	4,1 (2,4)	123	19,0 (29,6)	3,0 (24,5)	5,4 (3,1)	-1,27 [-8,90; 6,36] -0,03 [-0,24; 0,18]
Diarrhö	285	13,2 (22,6)	0,2 (23,2)	1,7 (1,8)	124	7,8 (16,5)	-0,8 (21,4)	-1,3 (2,1)	2,98 [-2,46; 8,42] 0,10 [-0,11; 0,31]

EORTC QLQ-C30 Skalen	Trifluridin/Tipiracil+BSC				Placebo+BSC				Trifluridin/Tipiracil+BSC vs. Placebo+BSC
	Anzahl der Patienten[a]	Baseline MW (SD)	Änderung zur Baseline (SD)	LS-Means (SE)	Anzahl der Patienten[a]	Baseline MW (SD)	Änderung zur Baseline (SD)	LS-Means (SE)	MWD [95%-KI] Hedges' g [95%-KI]
a: Anzahl der in die Analyse einbezogenen Patienten (Baseline-Visite und mindestens eine Post-Baseline-Visite) BSC: Best Supportive Care; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler									

Für die Analysen der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 auf Basis der MMRM lagen keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungen vor. Die Ergebnisse gehen einher mit denen der Ereigniszeitanalysen und deren Sensitivitätsanalysen.

Tabelle 4-34: Ergebnisse für die mittlere Veränderung (Mittelwertdifferenzen (MWD); Hedges‘ g) auf Basis von MMRM (EORTC QLQ-STO22) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

EORTC QLQ-STO22 Skala	Trifluridin/Tipiracil+BSC				Placebo+BSC				Trifluridin/Tipiracil+BSC vs. Placebo+BSC
	Anzahl der Patienten[a]	Baseline MW (SD)	Änderung zur Baseline (SD)	LS-Means (SE)	Anzahl der Patienten[a]	Baseline MW (SD)	Änderung zur Baseline (SD)	LS-Means (SE)	MWD [95%-KI] Hedges' g [95%-KI]
EORTC QLQ-STO22 – Symptomskalen									
Dysphagie	285	12,4 (18,1)	1,6 (16,5)	3,7 (1,6)	123	11,4 (15,7)	3,2 (12,8)	5,0 (1,7)	-1,32 [-5,95; 3,32] -0,05 [-0,26; 0,16]
Ernährungseinschränkungen	285	23,3 (22,5)	3,5 (17,5)	8,1 (1,8)	124	24,5 (23,3)	6,6 (17,9)	10,8 (2,2)	-2,70 [-8,20; 2,80] -0,09 [-0,30; 0,12]
Gastrointestinale Schmerzen	285	23,4 (20,5)	1,1 (19,9)	4,0 (1,7)	124	26,7 (24,0)	6,9 (17,1)	10,0 (2,2)	-6,03 [-11,52; -0,54] -0,22 [-0,43; -0,01]
Reflux	285	16,9 (19,6)	3,5 (17,4)	4,2 (1,6)	124	15,2 (19,6)	2,5 (16,1)	4,0 (2,0)	0,19 [-4,87; 5,25] 0,01 [-0,20; 0,22]
Angst	284	39,4 (24,6)	-2,0 (20,4)	0,6 (2,0)	123	42,6 (28,6)	0,4 (21,1)	4,3 (2,5)	-3,72 [-10,08; 2,63] -0,11 [-0,32; 0,10]
Trockener Mund	284	24,4 (28,1)	4,0 (26,4)	3,7 (2,6)	124	25,8 (29,4)	6,5 (26,1)	4,8 (3,0)	-1,10 [-8,88; 6,68] -0,03 [-0,24; 0,18]
Körperbild	279	26,8 (28,8)	0,1 (29,9)	3,6 (2,6)	124	26,1 (31,7)	-5,4 (25,6)	1,1 (3,1)	2,51 [-5,37; 10,39] 0,06 [-0,15; 0,27]
Haarverlust	284	15,6 (25,9)	-10,6 (28,7)	-10,5 (3,3)	124	10,3 (22,3)	-14,9 (28,1)	-14,4 (3,6)	3,82 [-5,77; 13,42] 0,07 [-0,14; 0,28]

EORTC QLQ-STO22 Skala	Trifluridin/Tipiracil+BSC				Placebo+BSC				Trifluridin/Tipiracil+BSC vs. Placebo+BSC
	Anzahl der Patienten[a]	Baseline MW (SD)	Änderung zur Baseline (SD)	LS-Means (SE)	Anzahl der Patienten[a]	Baseline MW (SD)	Änderung zur Baseline (SD)	LS-Means (SE)	MWD [95%-KI] Hedges' g [95%-KI]
Geschmacksverlust	283	21,2 (27,3)	3,2 (23,7)	3,6 (2,3)	124	16,1 (25,0)	2,2 (23,9)	1,8 (2,9)	1,81 [-5,40; 9,02] 0,05 [-0,16; 0,26]

a: Anzahl der in die Analyse einbezogenen Patienten (Baseline-Visite und mindestens eine Post-Baseline-Visite)

BSC: Best Supportive Care; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; QLQ-STO22: Quality of Life Questionnaire-Magen 22; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

Für die Analysen der Symptomskalen des EORTC QLQ-STO22 auf Basis der MMRM lagen keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungen vor. Die Ergebnisse gehen einher mit denen der Ereigniszeitanalysen und deren Sensitivitätsanalysen.

In der nachfolgenden Tabelle 4-35 sind die statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vor- und Nachteile von Trifluridin/Tipiracil bei der Symptomatik zusammengefasst.

Tabelle 4-35: Zusammenfassung der statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekte zur Symptomatik (ITT-Population)

	Ereigniszeitanalysen			**MMRM**
	Hauptanalyse	**Sensitivitäts-analyse (Tod als Ereignis)**	**Sensitiväts-analyse (Tod und PD als Ereignis)**	
EORTC QLQ-C30				
Fatigue	Kein Effekt	Kein Effekt	**Vorteil**	Kein Effekt
Übelkeit und Erbrechen	Kein Effekt	Kein Effekt	**Vorteil**	Kein Effekt
Schmerzen	Kein Effekt	Kein Effekt	**Vorteil**	Kein Effekt
Dyspnoe	Kein Effekt	Kein Effekt	**Vorteil**	Kein Effekt
Schlaflosigkeit	Kein Effekt	Kein Effekt	**Vorteil**	Kein Effekt
Appetitverlust	Kein Effekt	Kein Effekt	**Vorteil**	Kein Effekt
Verstopfung	Kein Effekt	Kein Effekt	**Vorteil**	Kein Effekt
Diarrhö	Kein Effekt	Kein Effekt	**Vorteil**	Kein Effekt
EORTC QLQ-STO22				
Dysphagie	Kein Effekt	Kein Effekt	**Vorteil**	Kein Effekt
Ernährungs-einschränkungen	Kein Effekt	Kein Effekt	**Vorteil**	Kein Effekt
Gastrointestinale Schmerzen	Kein Effekt	**Vorteil**	**Vorteil**	Kein Effekt
Reflux	Kein Effekt	Kein Effekt	**Vorteil**	Kein Effekt
Angst	Kein Effekt	Kein Effekt	**Vorteil**	Kein Effekt
Trockener Mund	Kein Effekt	Kein Effekt	**Vorteil**	Kein Effekt
Körperbild	Kein Effekt	Kein Effekt	**Vorteil**	Kein Effekt
Haarverlust	Kein Effekt	Kein Effekt	**Vorteil**	Kein Effekt
Geschmacksverlust	Kein Effekt	Kein Effekt	**Vorteil**	Kein Effekt

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; QLQ-STO22: Quality of Life Questionnaire-Magen 22; PD: Progression der Erkrankung

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum

einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung nur eine einzige Studie betrachtet wird, werden keine Meta-Analysen präsentiert. Eine allgemeine Erörterung zur Übertragbarkeit der Studiengegebenheiten auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 enthalten.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die deutsche S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs empfiehlt die Erfragung der Patientensicht während des Krankheitsverlaufs, um frühzeitig Symptome sowie Problembereiche und Nebenwirkungen der Therapie zu identifizieren. Als Instrument hierfür werden unter anderem der EORTC QLQ-C30 und der für Patienten mit Magenkarzinom spezifische EORTC QLQ-STO22 aufgeführt (Leitlinienprogramm Onkologie, 2012). Die zur Symptomeinschätzung verwendeten Fragebögen stellen standardisierte und international vergleichbare Fragebögen dar. Die Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-STO22) sind daher auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Unterschiede zwischen europäischen (EU-Länder) und asiatischen Patienten sowie mögliche Differenzen im Versorgungsalltag in unterschiedlichen Teilen der Welt werden durch die Betrachtung der für den deutschen Versorgungsalltag besonsders relevanten EU-Subgruppe berücksichtigt. Diese Unterschiede zeigen sich hier bei den Symptomen Schmerz und Ernährungseinschränkungen: Bei Patienten aus EU-Mitgliedstaaten ergab sich ein signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für Trifluridin/Tipiracil+BSC (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2.4).

4.3.1.3.1.5 Gesundheitszustand – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-36: Operationalisierung des Endpunkts Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥2

Studie	Operationalisierung
TAGS	Die Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS auf einen Wert von 2 oder mehr wurde als die Zeit zwischen Randomisierung und Datum der erstmaligen Dokumentation eines ECOG-PS von ≥2 definiert. Patienten, die während der Studie zu keiner Zeit einen ECOG-PS von ≥2 erreichten, wurden zum letzten Zeitpunkt der ECOG-Erhebung während der Studie zensiert. Ergänzend wurde folgende Sensitivitätsanalyse betrachtet und dargestellt: Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS auf einen Wert von 2 oder mehr ohne Berücksichtigung der Todesfälle (ECOG-PS=5) während der OS Follow-up-Periode, d. h. es wurden ausschließlich ECOG-Bewertungen, die während der Behandlung erhoben wurden, zur Analyse verwendet. <u>Methodik:</u> Die Auswertung erfolgt als Ereigniszeitanalyse anhand eines Cox-Regressionsmodells (Hazard Ratio) und eines Log-Rank-Tests (p-Wert) jeweils mit Stratifizierung nach Region (Japan versus Rest der Welt), dem ECOG-Performancestatus (0 versus 1) sowie einer Vorbehandlung mit Ramucirumab (ja versus nein). Zur Bestimmung der medianen Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥2 werden Kaplan-Meier-Schätzer herangezogen. Als Analysepopulation wird der maßgeblichen Analyse die ITT-Population zugrunde gelegt.
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ITT: Intention to treat	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥2 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TAGS	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥2 war ein sekundärer Endpunkt der Studie TAGS. Die Analyse dieses Endpunkts wurde auf der ITT-Population mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Für den Gruppenvergleich wurde ein stratifizierter Log-Rank-Test verwendet, wobei die Stratifizierung nach den bereits bei der Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren erfolgte. Für die Studie TAGS umfassten diese die Region (Japan versus Rest der Welt), ECOG-PS (0 versus 1) sowie vorherige Behandlung mit Ramucirumab (ja versus nein). Das HR wurde mit einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell geschätzt. Die Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥2 wurde für jeden Behandlungsarm mit Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Die Verblindung des Endpunkterhebers ist durch das doppelblinde Design der Studie gewährleistet. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥2 wird demnach für die Studie TAGS als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-38: Ergebnisse für Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Endpunkt	**Trifluridin/Tipiracil+BSC**		**Placebo+BSC**		**Trifluridin/ Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC**
	n/N (%)	**Mediane Überlebenszeit in Monaten[b] [95%-KI]**	**n/N (%)**	**Mediane Überlebenszeit in Monaten[b] [95%-KI]**	**HR [95%-KI], p-Wert[c]**
Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥2	264/337 (78,3)	4,3 [3,7; 4,7]	145/170 (85,3)	2,3 [2,0; 2,8]	**0,6926 [0,5616; 0,8542], 0,0005**
Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥2 Sensitivitäts-analyse[a]	123/337 (36,5)	5,5 [4,4; 6,9]	80/170 (47,1)	2,2 [1,9; 3,0]	**0,5393 [0,4035; 0,7208], <0,0001**

a: Beobachtungen während der Behandlungsperiode; ohne Berücksichtigung von Todesfällen während des Follow-up des Gesamtüberlebens

b: Kaplan-Meier-Schätzung

c: HR und 95%-KI aus Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert aus Log-Rank-Test; jeweils adjustiert bezüglich Region, ECOG-PS zu Studienbeginn und vorheriger Ramucirumab Behandlung

BSC: Best Supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis „unzensiert"; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Für die ITT-Population lag die mittlere Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS auf ≥2 bei 4,3 Monaten im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm und 2,3 Monaten im Placebo+BSC-Arm. Der

Unterschied war statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 0,69 [0,56; 0,85], p=0,0005). Als Sensitivitätsanalyse wurde die mittlere Zeit bis zum ECOG-PS ≥2 während des Behandlungszeitraums analysiert, wobei Todesfälle während des Follow-up des Gesamtüberlebens nicht berücksichtigt wurden (ECOG-PS=5). Auch hier war der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 0,54 [0,40; 0,72], p<0,0001). Die mittlere Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS auf ≥2 betrug 5,5 Monate im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm und 2,2 Monate im Placebo+BSC-Arm.

Die Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥2 ist in Abbildung 26 dargestellt und zeigt den Vorteil der Trifluridin/Tipiracil+BSC gegenüber Placebo+BSC durch die frühe und andauernde Separierung der Kurven.

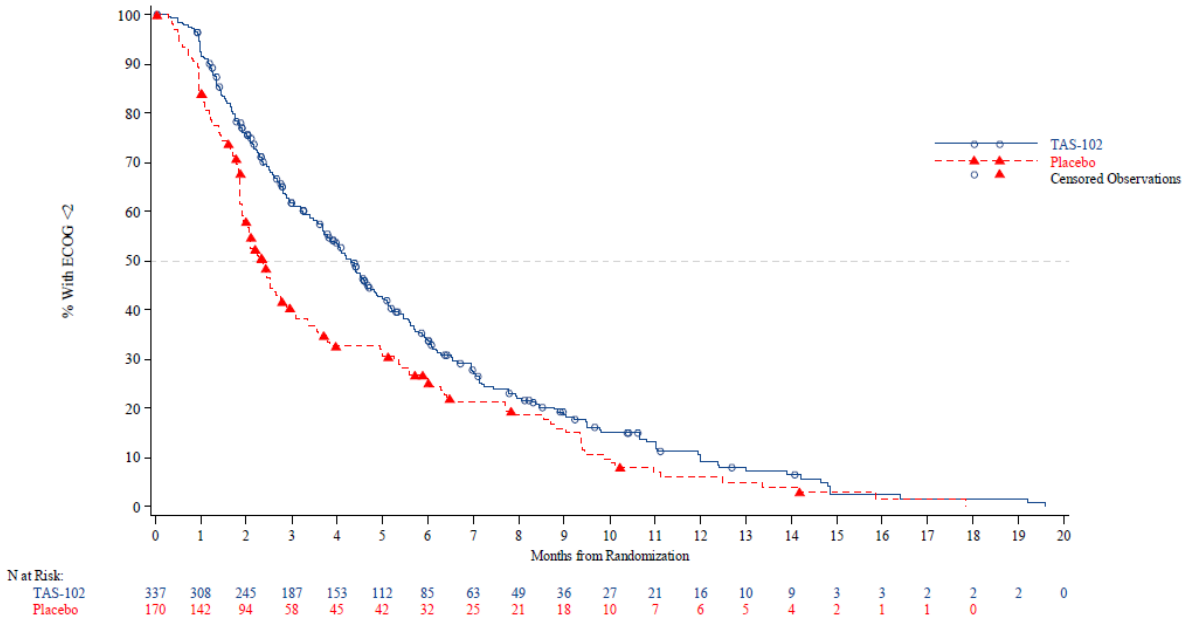


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥2 (ITT-Population)

Ein ähnliches Bild zeigt sich für die Sensitivitätsanalyse des Endpunkts Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥2, die nur Ereignisse während der Behandlungsperiode berücksichtigt. Die Kaplan-Meier-Kurve für diesen Endpunkt befindet sich in Abbildung 27.

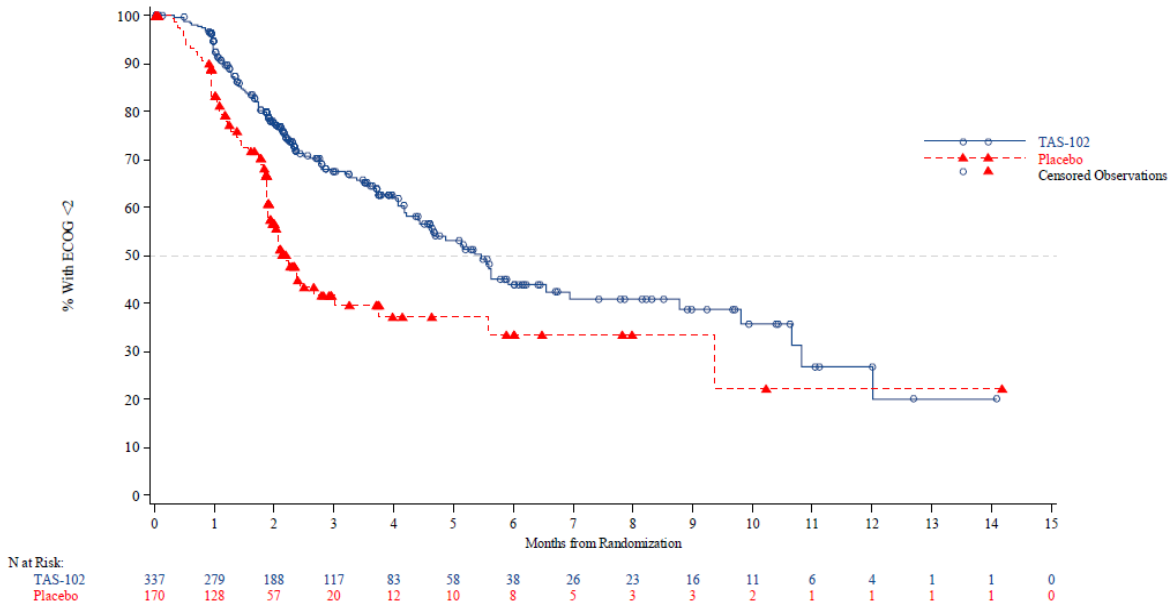


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥2 (während der Behandlungsperiode) (ITT-Population)

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung nur eine einzige Studie betrachtet wird, werden keine Meta-Analysen präsentiert. Eine allgemeine Erörterung zur Übertragbarkeit der Studiengegebenheiten auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 enthalten.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Durch den ECOG-PS werden zur Einschätzung des allgemeinen Gesundheitszustands grundlegende Aktivitäten des täglichen Lebens wie körperliche Aktivität, Arbeitsfähigkeit, Gehfähigkeit und Selbstversorgung beurteilt. In der klinischen Praxis erfolgt die Einstufung der Patienten mittels des ECOG-PS regelmäßig und wird zudem als Kriterium bei der Wahl der Therapie mit herangezogen. Die Erhebung des ECOG-PS ist folglich für den deutschen Versorgungskontext relevant und die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Unterschiede zwischen europäischen und asiatischen Patienten sowie mögliche Differenzen im Versorgungsalltag in unterschiedlichen Teilen der Welt werden durch die Betrachtung der EU-Subgruppe berücksichtigt (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2.5).

4.3.1.3.1.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) - RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-39: Operationalisierung des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität)

Studie	Operationalisierung
TAGS	Da bei der vorliegenden Erkrankung das Therapieziel primär eine Verzögerung des Fortschreitens der Erkrankung ist und Unterschiede in den Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen vorliegen, stellen Responderanalysen als Zeit bis zur Verschlechterung die für die Nutzenbewertung geeignetste Operationalisierung dar. Als klinisch und methodisch sinnvolle Operationalisierung für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde die Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 bzw. 5 Punkte betrachtet. Die hier maßgebliche Analyse stellt die Verschlechterung der Lebensqualität um 10 Punkte dar. Um eine symmetrische Betrachtung sicherzustellen und den Empfehlungen des G-BA aus dem Beratungsgespräch zu entsprechen wurde ergänzend die Zeit bis zur Verbesserung um 10 Punkte ausgewertet (siehe Anhang 4-G). Ergänzend wurden folgende Sensitivitätsanalysen zur Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität um mindestens 10 Punkte dargestellt: • Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität um mindestens 10 Punkte, die Tod als Ereignis berücksichtigt • Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität um mindestens 10 Punkte, die Tod sowie Fortschreiten der Erkrankung als Ereignis berücksichtigt Daneben werden stetige Analysen der Veränderungen der Scorewerte gegenüber dem Wert zu Studienbeginn auf Basis eines gemischten Modells mit Messwiederholungen (MMRM) betrachtet. <u>Methodik:</u> Die Auswertung der Verschlechterung der Lebensqualität erfolgt als Ereigniszeitanalyse anhand eines Cox-Regressionsmodells (Hazard Ratio) und eines Log-Rank-Tests (p-Wert) unter Berücksichtigung des Baseline-Werts des EORTC QLQ-C30-Scores, dem Land und Primärtumortyp). Patienten ohne Verschlechterung der EORTC QLQ-C30-Werte werden am Ende der Studie, zum Stichtag oder zum Sterbedatum zensiert. Zur Bestimmung der medianen Überlebensdauer werden Kaplan-Meier-Schätzer herangezogen. Als Analysepopulation wird der maßgeblichen Analyse die ITT-Population zugrunde gelegt. Ergebnisse zur Verbesserung der Lebensqualität um mindestens 10 Punkte, sowie die Ergebnisse zur Veränderung der Lebensqualität um mindestens 5 Punkte werden in Anhang 4-G berichtet. Die Kaplan-Meier-Plots der Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität um 10 Punkte werden im Anhang 4-G dargestellt. Es wurden sowohl Ereigniszeitanalysen als auch die Änderung der Lebensqualität über den Beobachtungszeitraum mit Hilfe mittlerer Differenzen mit einem MMRM berechnet. Die klinische Relevanz wird wie vom IQWiG vorgeschlagen anhand von standardisierten Mittelwertdifferenzen (Hedges‘ g) beurteilt. Dabei wird eine Irrelevanzschwelle von 0,2 verwendet (IQWiG, 2017). Eine negative Veränderung gegenüber Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung und somit bedeutet ein negativer Effektschätzer einen Vorteil für Trifluridin/Tipiracil+BSC. Zusätzlich wurden jeweils standardisierte mittlere Differenzen (SMD) inkl. 95%-KI in Form von Hedges’ g zur Beurteilung der klinischen Relevanz der mittleren Differenz dargestellt.

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-40: Bewertung von gesundheitsbezogener Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TAGS	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Nein	Hoch

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; ITT: Intention to treat; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Der EORTC QLQ-C30 ist ein krebsspezifischer, validierter Patientenfragebogen zur Untersuchung der Symptomatik und Lebensqualität anhand 15 Symptomskalen, die jeweils einen Wertebereich von 0 bis 100 haben. Ein höherer Wert bei den Funktionsskalen und der globalen Skala für den Gesundheitszustand deutet auf eine höhere Lebensqualität hin. Die Patienten sollten die Fragebögen innerhalb von sieben Tagen vor der Randomisierung sowie vor der Dosisverabreichung an Tag 1 der Zyklen ≥2 und beim 30-tägigen Safety-Follow-up ausfüllen, falls dies nicht bereits zuvor innerhalb der letzten vier Wochen geschehen ist.

Es wurde die Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität seit Studienbeginn in den Skalen des EORTC QLQ-C30 um mindestens 10 Punkte sowie der mittlere Behandlungseffekt der Veränderungen zu Baseline über die Zeit für den EORTC QLQ-C30 dargestellt. Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten nach dem ITT-Prinzip ein. Die Verblindung des Endpunkterhebers ist durch das doppelblinde Design der Studie gewährleistet. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm füllten 86,9% und im Placebo+BSC-Arm 78,2% der Patienten der ITT-Population mindestens einen Fragebogen des EORTC QLQ-C30 aus. Die relative Rücklaufquote war für die ersten acht Zyklen, gemessen am Anteil der Patienten, die sich zum jeweiligen Besuch noch in der Studie befanden, hoch (über 80% in beiden Behandlungsarmen).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Rücklaufquoten zum EORTC QLQ-C30 sind im Abschnitt 4.3.1.3.1.4 dargestellt.

Tabelle 4-41: Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

QLQ-C30 Skala	**Trifluridin/Tipiracil+BSC**		**Placebo+BSC**		**Trifluridin/ Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC HR [95%-KI], p-Wert[d]**
	n/N (%)	**Median in Monaten[c] [95%-KI]**	**n/N (%)**	**Median in Monaten[a] [95%-KI]**	
Lebensqualität EORTC QLQ-C30; Verschlechterung ≥10 Punkte					
Globaler Gesundheitsstatus	288/337 (85,5)	5,6 [3,8; NE]	130/170 (76,5)	4,6 [2,2; NE]	0,9661 [0,6350; 1,4698], 0,8709
Globaler Gesundheitsstatus Sensitivitäts-analyse[a]	250/288 (86,8)	3,2 [2,8; 3,8]	113/130 (86,9)	2,3 [2,1; 3,4]	0,9238 [0,7358; 1,1597], 0,4911
Globaler Gesundheitsstatus Sensitivitäts-analyse[b]	277/288 (96,2)	2,1 [2,1; 2,3]	126/130 (96,9)	1,9 [1,8; 1,9]	**0,6484 [0,5212; 0,8067], <0,0001**
Körperliche Funktion	291/337 (86,4)	4,9 [3,3; 7,9]	131/170 (77,1)	NE [5,6; NE]	**1,8363 [1,1737; 2,8729], 0,0066**
Körperliche Funktion Sensitivitäts-analyse[a]	249/291 (85,6)	3,3 [2,7; 3,7]	112/131 (85,5)	3,1 [2,4; 4,0]	1,0132 [0,8052; 1,2750], 0,9101
Körperliche Funktion Sensitivitäts-analyse[b]	279/291 (95,9)	2,1 [2,0; 2,2]	128/131 (97,7)	1,9 [1,8; 2,0]	**0,7133 [0,5744; 0,8857], 0,0018**
Rollenfunktion	291/337 (86,4)	3,0 [2,3; 3,8]	131/170	2,2 [1,7; NE]	0,9952 [0,7171; 1,3811], 0,9766
Rollenfunktion Sensitivitäts-analyse[a]	263/291 (90,4)	2,6 [2,2; 3,0]	115/131 (87,8)	2,1 [1,6; 2,5]	0,9866 [0,7877; 1,2359], 0,9063
Rollenfunktion Sensitivitäts-analyse[b]	278/291 (95,5)	2,0 [1,9; 2,1]	129/131 (98,5)	1,8 [1,3; 1,9]	**0,6175 [0,4967; 0,7676], <0,0001**
Emotionale Funktion	289/337 (85,8)	NE [7,1; NE]	130/170 (76,5)	NE [NE; NE]	1,3304 [0,8578; 2,0633], 0,1973

QLQ-C30 Skala	Trifluridin/Tipiracil+BSC		Placebo+BSC		Trifluridin/ Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC
	n/N (%)	Median in Monaten[c] [95%-KI]	n/N (%)	Median in Monaten[a] [95%-KI]	HR [95%-KI], p-Wert[d]
Lebensqualität EORTC QLQ-C30; Verschlechterung ≥10 Punkte					
Emotionale Funktion Sensitivitäts-analyse[a]	238/289 (82,4)	3,6 [3,2; 4,4]	114/130 (87,7)	3,3 [2,5; 3,8]	0,8892 [0,7066; 1,1191], 0,3144
Emotionale Funktion Sensitivitäts-analyse[b]	274/289 (94,8)	2,1 [2,1; 2,4]	126/130 (96,9)	2,0 [1,9; 2,1]	**0,6561 [0,5272; 0,8166], 0,0001**
Kognitive Funktion	289/337 (85,8)	NE [6,9; NE]	130/170 (76,5)	NE [5,6; NE]	1,4021 [0,9550; 2,0585], 0,0811
Kognitive Funktion Sensitivitäts-analyse[a]	243/289 (84,1)	3,6 [3,0; 4,4]	114/130 (87,7)	3,1 [2,4; 3,9]	0,9187 [0,7294; 1,1573], 0,4693
Kognitive Funktion Sensitivitäts-analyse[b]	273/289 (94,5)	2,1 [2,0; 2,3]	127/130 (97,7)	2,0 [1,9; 2,1]	**0,7136 [0,5737; 0,8876], 0,0020**
Soziale Funktion	289/337 (85,8)	6,5 [3,9; NE]	130/170 (76,5)	NE [2,5; NE]	1,0084 [0,7097; 1,4329], 0,9624
Soziale Funktion Sensitivitäts-analyse[a]	244/289 (84,4)	3,6 [3,1; 4,1]	113/130 (86,9)	2,5 [2,2; 3,6]	0,9248 [0,7357; 1,1626], 0,5005
Soziale Funktion Sensitivitäts-analyse[b]	269/289 (93,1)	2,1 [2,1; 2,4]	127/130 (97,7)	1,9 [1,8; 1,9]	**0,6182 [0,4967; 0,7695], <0,0001**

a: Sensitivitätsanalyse, die Tod als Ereignis berücksichtigt

b: Sensitivitätsanalyse, die Tod und Fortschreiten der Erkrankung als Ereignis berücksichtigt

c: Kaplan-Meier-Schätzung

d: HR und 95%-KI aus Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert aus Log-Rank-Test; jeweils adjustiert bezüglich Region, ECOG-PS zu Studienbeginn und vorheriger Ramucirumab Behandlung

BSC: Best Supportive Care; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis (Krankheitsprogression oder Tod); N: Anzahl ausgewerteter Patienten; NE: Nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Die Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 war in der Gesamtpopulation für Patienten im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm in fast allen Skalen vergleichbar mit dem Placebo+BSC-Arm. Bezüglich der Zeit bis zur Verschlechterung der körperlichen Funktion um mindestens 10 Punkte zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den

Behandlungsgruppen zuungunsten von Trifluridin/Tipiracil+BSC (HR [95%-KI]: 1,84 [1,17; 2,87], p=0,0066). Die Analyse der EU-Subgruppe dagegen ergab jedoch keinen Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2.6).

Ergänzend wurde als Sensitivitätsanalyse zum einen die Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität um mindestens 10 Punkte, die Tod als Ereignis einschließt, sowie die Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität um mindestens 10 Punkte, die Tod sowie Fortschreiten der Erkrankung als Ereignis einschließt, berücksichtigt.

Im Vergleich zur Hauptanalyse zeigten sich für die Sensitivitätsanalyse, die Tod als Ereignis betrachtet, bezüglich der Zeit bis zur Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 um mindestens 10 Punkte keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Therapie mit Trifluridin/Tipiracil+BSC und Placebo+BSC.

Bei der Sensitivitätsanalyse, die sowohl Tod als auch das Fortschreiten der Erkrankung als Ereignis berücksichtigt, wiesen sämtliche Lebensqualitätsskalen des EORTC QLQ-C30 einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Therapie mit Trifluridin/Tipiracil+BSC und Placebo+BSC auf.

Die Kaplan-Meier-Kurven der Hauptanalyse für die Zeit bis zur Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 in der Lebensqualität sind in Abbildung 28 bis Abbildung 33 dargestellt.

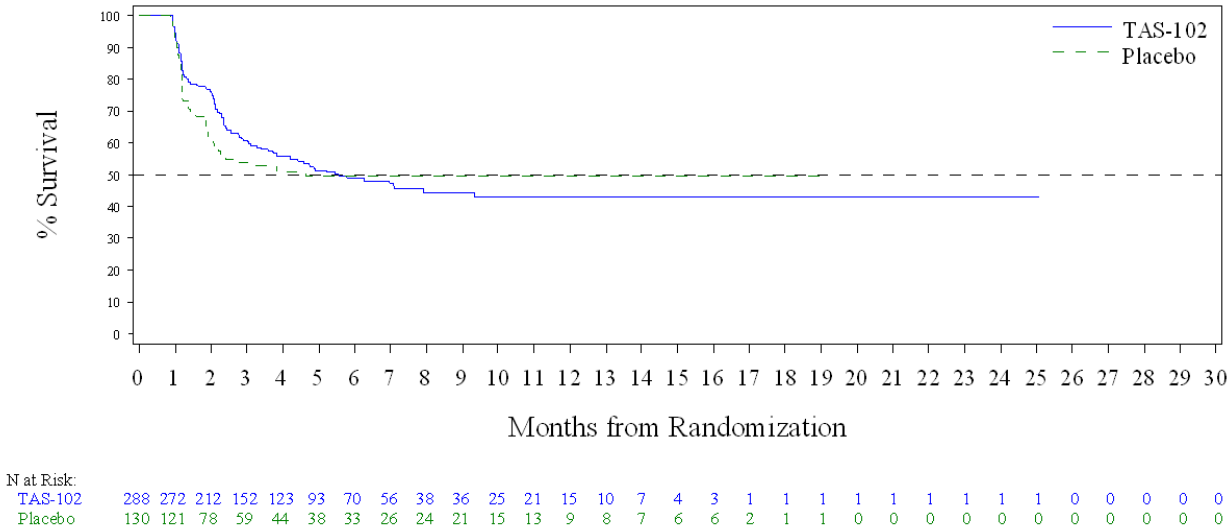


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) für den „Globalen Gesundheitsstatus“ um mindestens 10 Punkte (ITT-Population)

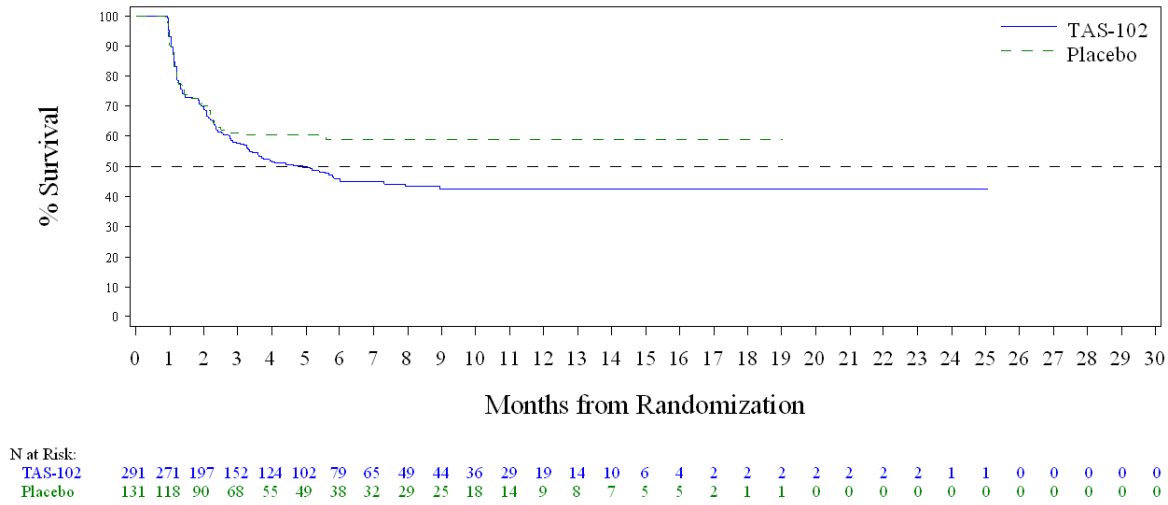


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) für die „Körperliche Funktion“ um mindestens 10 Punkte (ITT-Population)

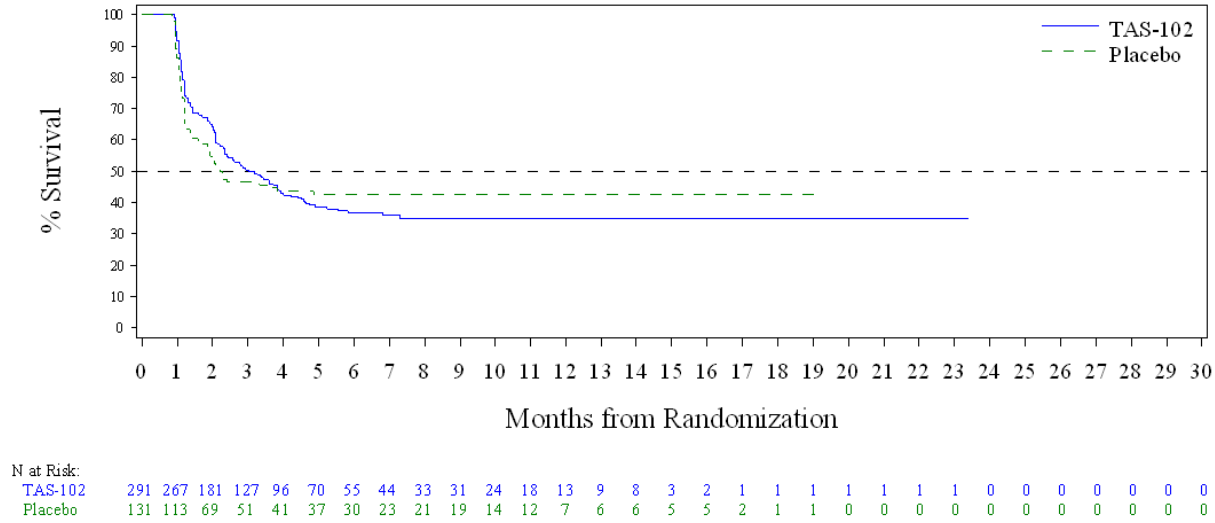


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) für die „Rollenfunktion“ um mindestens 10 Punkte (ITT-Population)

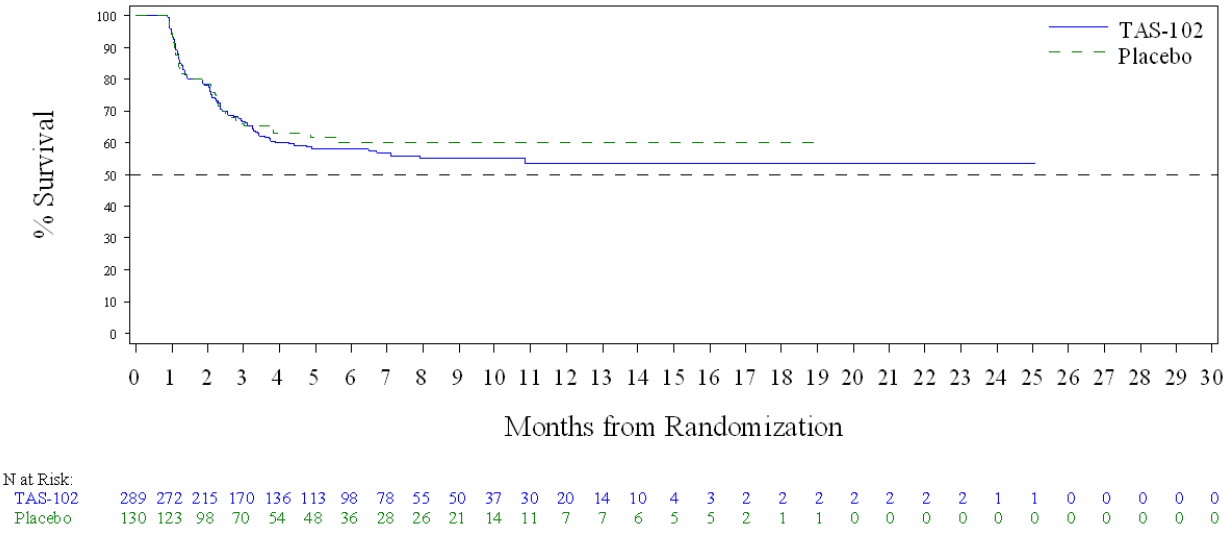


Abbildung 31: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) für die „Emotionale Funktion“ um mindestens 10 Punkte (ITT-Population)

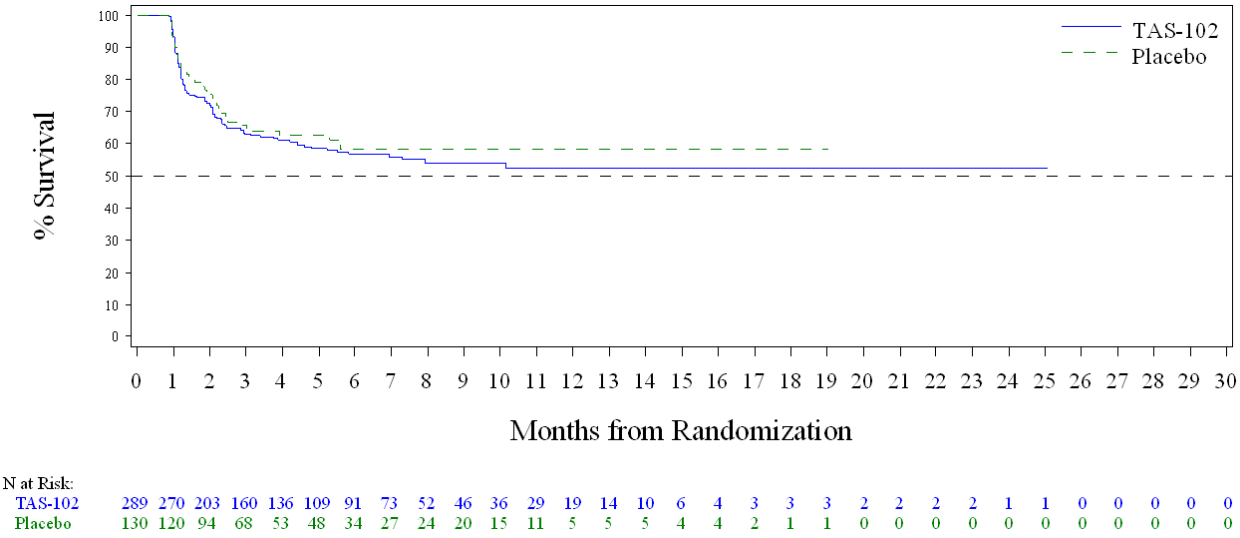


Abbildung 32: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) für die „Kognitive Funktion“ um mindestens 10 Punkte (ITT-Population)

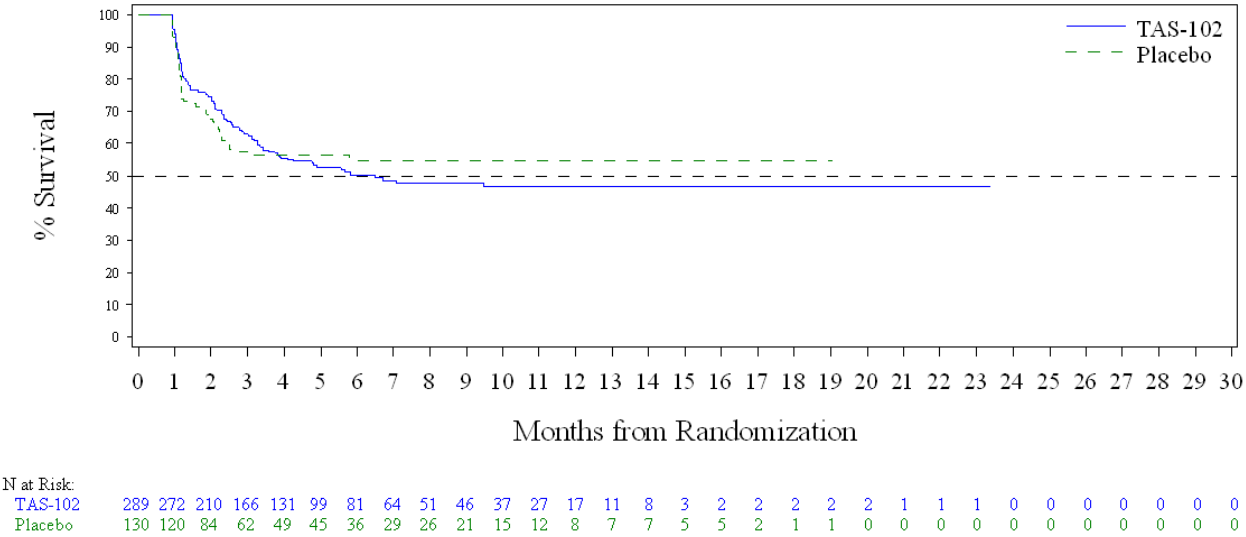


Abbildung 33: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) für die „Soziale Funktion“ um mindestens 10 Punkte (ITT-Population)

Tabelle 4-42: Ergebnisse für die mittlere Veränderung (Mittelwertdifferenzen (MWD); Hedges‘ g) auf Basis von MMRM (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

EORTC QLQ-C30	Trifluridin/Tipiracil+BSC				Placebo+BSC				Trifluridin/Tipiracil+BSC vs. Placebo+BSC
	Anzahl der Patienten[a]	Baseline MW (SD)	Änderung zur Baseline (SD)	LS-Means (SE)	Anzahl der Patienten[a]	Baseline MW (SD)	Änderung zur Baseline (SD)	LS-Means (SE)	MWD [95%-KI] Hedges' g [95%-KI]
EORTC QLQ-C30 – Lebensqualität									
Globaler Gesundheitsstatus	284	55,7 (20,8)	-3,3 (18,1)	-5,7 (3,0)	124	55,0 (23,2)	-5,0 (21,7)	-7,2 (3,4)	1,51 [-7,46; 10,48] 0,03 [-0,18; 0,24]
Körperliche Funktion	286	71,8 (21,7)	-4,9 (15,4)	-8,3 (2,7)	125	73,5 (24,3)	-6,6 (16,4)	-9,4 (2,9)	1,11 [-6,67; 8,88] 0,03 [-0,18; 0,24]
Rollenfunktion	286	71,2 (29,2)	-6,4 (22,4)	-14,2 (2,5)	125	70,4 (30,9)	-10,3 (27,3)	-16,3 (3,2)	2,10 [-5,89; 10,10] 0,05 [-0,16; 0,26]
Emotionale Funktion	285	77,3 (20,5)	-0,2 (17,6)	-2,8 (1,8)	124	78,6 (21,2)	-1,9 (18,1)	-3,5 (2,2)	0,70 [-4,77; 6,18] 0,02 [-0,19; 0,23]
Kognitive Funktion	285	83,6 (20,3)	-1,4 (18,3)	0,4 (1,8)	124	86,0 (18,5)	-1,9 (16,8)	2,8 (1,9)	-2,44 [-7,63; 2,76] -0,09 [-0,30; 0,12]
Soziale Funktion	285	77,8 (25,1)	-1,9 (20,9)	-7,1 (2,1)	124	78,6 (26,2)	-3,1 (22,6)	-7,5 (2,7)	0,47 [-6,21; 7,15] 0,01 [-0,20; 0,22]

a: Anzahl der in die Analyse einbezogenen Patienten (Baseline-Visite und mindestens eine Post-Baseline-Visite)

BSC: Best Supportive Care; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

Bei Betrachtung der mittleren Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Vergleich zu Baseline zeigte sich in keiner der Funktionsskalen oder dem globalen Gesundheitszustand ein Behandlungsunterschied, der anhand des Hedges‘ g als klinisch relevant zu werten wäre. Die Ergebnisse gehen einher mit denen der Ereigniszeitanalysen und deren Sensitivitätsanalysen.

In der nachfolgenden Tabelle 4-43 sind die statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vor- und Nachteile von Trifluridin/Tipiracil bei der Symptomatik zusammengefasst.

Tabelle 4-43: Zusammenfassung der statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekte zur Lebensqualität (ITT-Population)

	Ereigniszeitanalysen			**MMRM**
	Hauptanalyse	**Sensitivitäts-analyse (Tod als Ereignis)**	**Sensitiväts-analyse (Tod und PD als Ereignis)**	
EORTC QLQ-C30				
Globaler Gesundheitsstatus	Kein Effekt	Kein Effekt	Vorteil	Kein Effekt
Körperliche Funktion	**Nachteil**[a]	Kein Effekt	Vorteil	Kein Effekt
Rollenfunktion	Kein Effekt	Kein Effekt	Vorteil	Kein Effekt
Emotionale Funktion	Kein Effekt	Kein Effekt	Vorteil	Kein Effekt
Kognitive Funktion	Kein Effekt	Kein Effekt	Vorteil	Kein Effekt
Soziale Funktion	Kein Effekt	Kein Effekt	Vorteil	Kein Effekt

a: Aufgrund der widersprüchlichen Ergebnisse zwischen der Gesamtpopulation und der für den deutschen Versorgungskontext relevanteren Subgruppe der EU-Mitgliedsstaaten bei der Zeit bis zur Verschlechterung und aufgrund des nicht signifikanten Ergebnisses der Sensitivitätsanalyse wird für die Funktionsskala körperliche Funktion kein Zusatznutzen abgeleitet.

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; PD: Progression der Erkrankung; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Da im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung nur eine einzige Studie betrachtet wird, werden keine Meta-Analysen präsentiert. Eine allgemeine Erörterung zur Übertragbarkeit der Studiengegebenheiten auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 enthalten.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die deutsche S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs empfiehlt die Erfragung der Patientensicht während des Krankheitsverlaufs, um frühzeitig Symptome sowie Problembereiche und Nebenwirkungen der Therapie zu identifizieren. Als Instrument hierfür wird unter anderem der EORTC QLQ-C30 aufgeführt (Leitlinienprogramm Onkologie, 2012), welcher einen standardisierten und international vergleichbaren Fragebogen darstellt. Die Ergebnisse für den Endpunkt Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) sind daher prinzipiell auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Unterschiede zwischen europäischen (prädefiniert und EU-Länder) und asiatischen Patienten sowie mögliche Differenzen im Versorgungsalltag in unterschiedlichen Teilen der Welt werden durch die Betrachtung der für den deutschen Versorgungsalltag besonsders relevante EU-Subgruppe berücksichtigt. Diese Unterschiede zeigen sich am Beispiel der körperlichen Funktion (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2.6): Bei Patienten aus den EU-Mitgliedsstaaten war der Unterschied in der Zeit bis zur Verschlechterung der „Körperlichen Funktion“ nicht signifikant (HR [95%-KI]: 1,06 [0,68; 1,64], p=0,4733).

4.3.1.3.1.7 Unerwünschte Ereignisse – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-44: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen

Studie	Operationalisierung
TAGS	Die Analyse der UE basierte auf der Safety-Population. Die Safety-Population oder As-treated Population (AT-Population) ist charakterisiert als alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation während des Behandlungszeitraums erhalten haben. Alle UE, die während oder nach der Behandlung auftraten oder sich während der Behandlungsphase bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation (30-Tage-Safety-Follow-up) verschlechtert haben, wurden dokumentiert. Alle UE, die während der Behandlungsphase und bis 30 Tage nach der letzten Dosis auftraten, sowie UE, die vor Behandlungsstart aufgetreten waren, sich aber während der Behandlungsphase oder innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis verschlechterten, wurden nach MedDRA SOC (Version 20.1) und PT dokumentiert und der Schweregrad gemäß CTCAE Version 4.03 bewertet. UE, die später als 30 Tage nach Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation auftraten, wurden von der Analyse ausgeschlossen, außer das Ereignis war für den Studienabbruch verantwortlich. Die Inzidenz des UE wurde anhand des schwersten CTCAE-Grades berechnet. Darüber hinaus wurden separate Zusammenfassungen von SUE und UE vom CTCAE-Grad 3 und 4 vorgelegt. Sobald ein Patient während eines Zeitraums mehrfach das gleiche UE mit unterschiedlichen Schweregraden hatte, wurde nur das UE mit dem schwersten Grad gezählt. Folgende Ereignisse wurden betrachtet: **Gesamtraten** • UE • SUE • UE vom CTCAE-Grad ≥3 • Therapieabbruch aufgrund eines UE **Häufigste UE** • Häufigste UE (Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem der Behandlungsarme aufgetreten sind), getrennt nach SOC und PT • Häufigste SUE (Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem der Behandlungsarme aufgetreten sind), getrennt nach SOC und PT • Häufigste UE mit CTCAE-Grad ≥3 (Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem der Behandlungsarme aufgetreten sind), getrennt nach SOC und PT • UE, die zu einem Therapieabbruch führen (rein deskriptive Darstellung), getrennt nach SOC und PT, differenziert nach Schweregrad **UE von speziellem Interesse** Folgende UE von speziellem Interesse wurden betrachtet: • Hämatologische Störungen • Gastrointestinale Störungen Methodik: Die Auswertung erfolgt als Ereigniszeitanalyse anhand eines Cox-Regressionsmodells (Hazard Ratio) und eines Log- Rank-Tests (p-Wert) jeweils mit Stratifizierung nach Region (Japan versus Rest der Welt), dem ECOG-PS (0 versus 1) sowie einer Vorbehandlung mit Ramucirumab (ja versus nein). Die Kaplan-Meier-Plots für die dargestellten Analysen nach SOC und PT befinden sich im Anhang 4-G. Als Sensitivitätsanalyse für die Auswertung der Endpunkte zu UE werden Ereignisse ausgeschlossen, die als Progression der Erkrankung

Studie	Operationalisierung
	gesehen werden. In einer weiteren Sensitivitätsanalyse werden solche Ereignisse ausgeschlossen, die als Veränderung von Laborparametern (SOC-Untersuchungen) erfasst wurden. Die Kaplan-Meier-Plots für die dargestellten Sensitivitätsanalysen befinden sich im Anhang 4-G.
AT-Population: As-treated-Population; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TAGS	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Alle UE wurden nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Systemorganklasse (System Organ Class, SOC), Version 20.1) und Preferred Terms (PT) dokumentiert und der Schweregrad gemäß CTCAE Version 4.03 bewertet.

Zu jedem in Tabelle 4-47 gelisteten Endpunkt wurde das HR mit einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell auf Basis der As-treated-Population (AT-Population) geschätzt. Für den Gruppenvergleich wurde ein stratifizierter Log-Rank-Test verwendet, wobei die Stratifizierung nach den bereits bei der Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren erfolgte. Für die Studie TAGS umfassten diese die Region (Japan versus Rest der Welt), ECOG-PS (0 versus 1) sowie vorherige Behandlung mit Ramucirumab (ja versus nein). Außerdem wurde je Behandlungsarm die Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Ereignis dargestellt. Die Verblindung des Endpunkterhebers ist durch das doppelblinde Design der Studie gewährleistet. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder

sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt UE wird demnach für die Studie TAGS als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Gesamtraten

Tabelle 4-46: Übersicht über UE nach SOC und Behandlungsgruppe (≥1,0% in jeder Behandlungsgruppe) (AT-Population)

Systemorganklasse	**Trifluridin/Tipiracil+BSC N=337**	**Placebo+BSC N=170**	**Total N=507**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	213 (63,6)	42 (25,0)	255 (50,7)
Herzerkrankungen	19 (5,7)	9 (5,4)	28 (5,6)
Erkrankungen des Ohrs und des Gehörgangs	6 (1,8)	1 (0,6)	7 (1,4)
Augenerkrankungen	6 (1,8)	0	6 (1,2)
Gastrointestinale Erkrankungen	244 (72,8)	113 (67,3)	357 (71,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verab-reichungsort	198 (59,1)	98 (58,3)	296 (58,8)
Leber- und Gallenerkrankungen	25 (7,5)	10 (6,0)	35 (7,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	78 (23,3)	26 (15,5)	104 (20,7)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	8 (2,4)	6 (3,6)	14 (2,8)
Untersuchungen	145 (43,3)	48 (28,6)	193 (38,4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	153 (45,7)	68 (40,5)	221 (43,9)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	49 (14,6)	21 (12,5)	70 (13,9)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	16 (4,8)	6 (3,6)	22 (4,4)
Erkrankungen des Nervensystems	54 (16,1)	19 (11,3)	73 (14,5)
Psychiatrische Erkrankungen	28 (8,4)	19 (11,3)	47 (9,3)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	18 (5,4)	10 (6,0)	28 (5,6)

Systemorganklasse	**Trifluridin/Tipiracil+BSC N=337**	**Placebo+BSC N=170**	**Total N=507**
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	2 (0,6)	5 (3,0)	7 (1,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	71 (21,2)	33 (19,6)	104 (20,7)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	46 (13,7)	8 (4,8)	54 (10,7)
Gefäßerkrankungen	21 (6,3)	5 (3,0)	26 (5,2)

AT-Population: As-treated-Population; BSC: Best Supportive Care; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis

UE getrennt nach SOC und Behandlungsgruppe sind in Tabelle 4-46 zusammengefasst. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen waren vor allem auf UE der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Trifluridin/Tipiracil+BSC: 63,6%; Placebo+BSC: 25,0%) sowie Untersuchungen zurückzuführen (Trifluridin/Tipiracil+BSC: 43,3%; Placebo: 28,6%).

Tabelle 4-47: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten von UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AT-Population)

Endpunkt	**Trifluridin/Tipiracil+BSC**		**Placebo+BSC**		**Trifluridin/ Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC HR [95%-KI], p-Wert[d]**
	n/N (%)	**Median in Monaten[c] [95%-KI]**	**n/N (%)**	**Median in Monaten[c] [95%-KI]**	
UE	326/335 (97,3)	0,5 [0,4; 0,5]	157/168 (93,5)	0,5 [0,3; 0,5]	**1,27 [1,05; 1,54], 0,0145**
UE Sensitivitäts-analyse[a]	323/335 (96,4)	0,5 [0,4; 0,5]	156/168 (92,9)	0,5 [0,3; 0,5]	**1,25 [1,03; 1,51], 0,0236**
UE Sensitivitäts-analyse[b]	326/335 (97,3)	0,5 [0,4; 0,5]	156/168 (92,9)	0,5 [0,4; 0,5]	**1,29 [1,07; 1,57], 0,0091**
SUE	143/335 (42,7)	4,9 [4,0; 10,7]	70/168 (41,7)	NE [2,5; NE]	0,81 [0,61; 1,08], 0,1523
SUE Sensitivitäts-analyse[a]	141/335 (42,1)	5,4 [4,0; 10,7]	69/168 (41,1)	NE [3,1; NE]	0,81 [0,60; 1,08], 0,1506
SUE Sensitivitäts-analyse[b]	133/335 (39,7)	5,4 [4,3; 11,0]	61/168 (36,3)	NE [5,2; NE]	0,87 [0,64; 1,18], 0,3538
UE vom CTCAE-Grad ≥3	267/335 (79,7)	1,5 [1,3; 1,8]	97/168 (57,7)	1,8 [1,4; 3,1]	**1,40 [1,11; 1,77], 0,0040**

Endpunkt	Trifluridin/Tipiracil+BSC		Placebo+BSC		Trifluridin/ Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC HR [95%-KI], p-Wert[d]
	n/N (%)	Median in Monaten[c] [95%-KI]	n/N (%)	Median in Monaten[c] [95%-KI]	
UE vom CTCAE-Grad ≥3 Sensitivitäts-analyse[a]	244/335 (72,8)	1,9 [1,6; 2,1]	95/168 (56,5)	1,8 [1,5; 3,3]	1,19 [0,94; 1,52], 0,1426
UE vom CTCAE-Grad ≥3 Sensitivitäts-analyse[b]	257/335 (76,7)	1,6 [1,4; 1,9]	88/168 (52,4)	2,3 [1,6; 3,7]	**1,51 [1,18; 1,92], 0,0008**
Therapieabbruch aufgrund eines UE	43/335 (12,8)	NE [11,3; NE]	28/168 (16,7)	NE [NE; NE]	**0,58 [0,36; 0,94], 0,0256**
Therapieabbruch aufgrund eines UE Sensitivitäts-analyse[a]	41/335 (12,2)	NE [11,3; NE]	28/168 (16,7)	NE [NE; NE]	**0,56 [0,34; 0,91], 0,0170**
Therapieabbruch aufgrund eines UE Sensitivitäts-analyse[b]	31/335 (9,3)	NE [NE; NE]	13/168 (7,7)	NE [NE; NE]	0,90 [0,47; 1,74], 0,7550
UE im Zusammenhang mit hämatologischen Störungen	239/335 (71,3)	1,0 [1,0; 1,2]	41/168 (24,4)	4,6 [3,7; NE]	**4,14 [2,96; 5,77], <0,0001**
UE im Zusammenhang mit gastrointestinalen Störungen	184/335 (54,9)	2,0 [1,4; 3,1]	77/168 (45,8)	3,0 [2,1; 9,2]	1,27 [0,97; 1,66], 0,0776

a: Beobachtungen während der Behandlungsperiode; ohne Berücksichtigung von Laborparametern

b: Beobachtungen während der Behandlungsperiode; ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen

c: Kaplan-Meier-Schätzung

d: HR und 95%-KI aus Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert aus Log-Rank-Test; jeweils adjustiert bezüglich Region, ECOG-PS zu Studienbeginn und vorheriger Ramucirumab Behandlung

AT-Population: As-treated-Population; BSC: Best Supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; NE: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

UE traten in beiden Behandlungsgruppen in etwa gleicher Häufigkeit auf (Trifluridin/Tipiracil+BSC: 97,3%; Placebo+BSC: 93,5%). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich der Zeit bis zum Auftreten eines UE war jedoch statistisch signifikant zuungunsten von Trifluridin/Tipiracil+BSC (HR [95%-KI]: 1,27 [1,05; 1,54], p=0,0145). Die beiden Sensitivitätsanalysen, in denen die Zeit bis zum Auftreten eines UE ohne Berücksichtigung der Laborparameter (HR [95%-KI]: 1,25 [1,03; 1,51], p=0,0236) bzw. die

Zeit bis zum Auftreten eines UE ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen (HR [95%-KI]: 1,29 [1,07; 1,57], p=0,0091) betrachtet wurden, lieferten ähnliche Ergebnisse.

Der Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE war zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar (Trifluridin/Tipiracil+BSC: 42,7%; Placebo+BSC: 41,7%). Bei der Analyse der Zeit bis zum ersten SUE zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Therapie mit Trifluridin/Tipiracil+BSC und Placebo+BSC (HR [95%-KI]: 0,81 [0,61; 1,08], p=0,1523). Die beiden Sensitivitätsanalysen, in denen einmal die Zeit bis zum Auftreten eines SUE ohne Berücksichtigung der Laborparameter (HR [95%-KI]: 0,81 [0,60; 1,08], p=0,1506), zum anderen die Zeit bis zum Auftreten eines SUE ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen (HR [95%-KI]: 0,87 [0,64; 1,18], p=0,3538) betrachtet wurden, lieferten ähnliche Ergebnisse.

Für die Zeit bis zum Auftreten eines UE vom CTCAE-Grad ≥3 zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (HR [95%-KI]: 1,40 [1,11; 1,77], p=0,0040). Bei der Analyse dieser UE ohne die Berücksichtigung von Laborparametern wurde dieser Nachteil nicht bestätigt (HR [95%-KI]: 1,19 [0,94; 1,52], p=0,1426).

Bei 12,8% der Patienten im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm und 16,7% der Patienten im Placebo+BSC-Arm kam es im Verlauf der Studie zu Therapieabbrüchen aufgrund von UE. Bei der Analyse der Zeit bis zum Auftreten eines Therapieabbruchs aufgrund eines UE zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Trifluridin/Tipiracil+BSC (HR [95%-KI]: 0,58 [0,36; 0,94], p=0,0256). Die Ergebnisse der Analyse dieser UE ohne die Berücksichtigung von Laborparametern lieferten ähnliche Werte.

Bezüglich der Zeit bis zum Auftreten hämatologischer Störungen zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Der Anteil der Patienten mit mindestens einem UE im Zusammenhang mit hämatologischen Störungen lag im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm mit 71,3% höher als im Placebo+BSC-Arm mit 24,4%. Die Zeit bis zum Auftreten eines solchen UE war unter Placebo+BSC statistisch signifikant länger (HR [95%-KI]: 4,14 [2,96; 5,77], p<0,0001). Hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten eines UE im Zusammenhang mit gastrointestinalen Störungen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (HR [95%-KI]: 1,27 [0,97; 1,66], p=0,0776).

Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Endpunkten der relevanten UE sind in Abbildung 34 bis Abbildung 39 dargestellt.

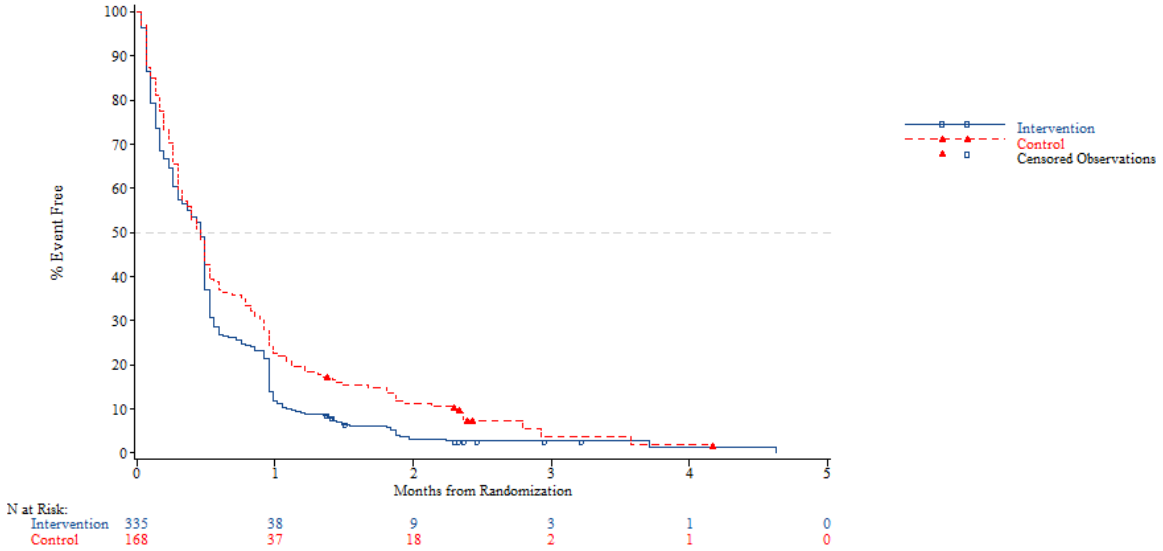


Abbildung 34: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum Auftreten eines UE (AT-Population)

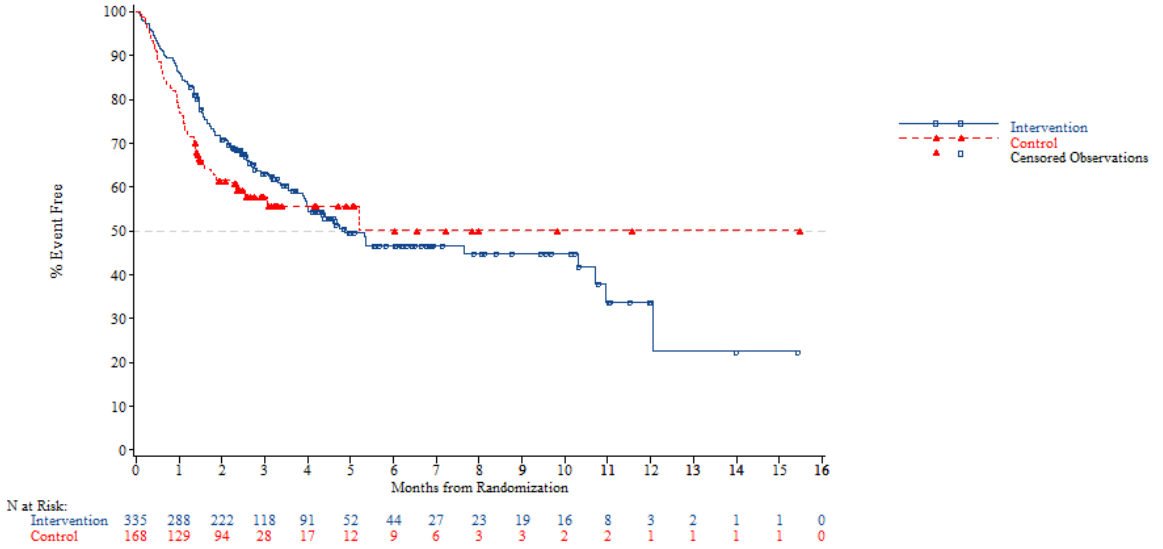


Abbildung 35: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum Auftreten eines SUE (AT-Population)

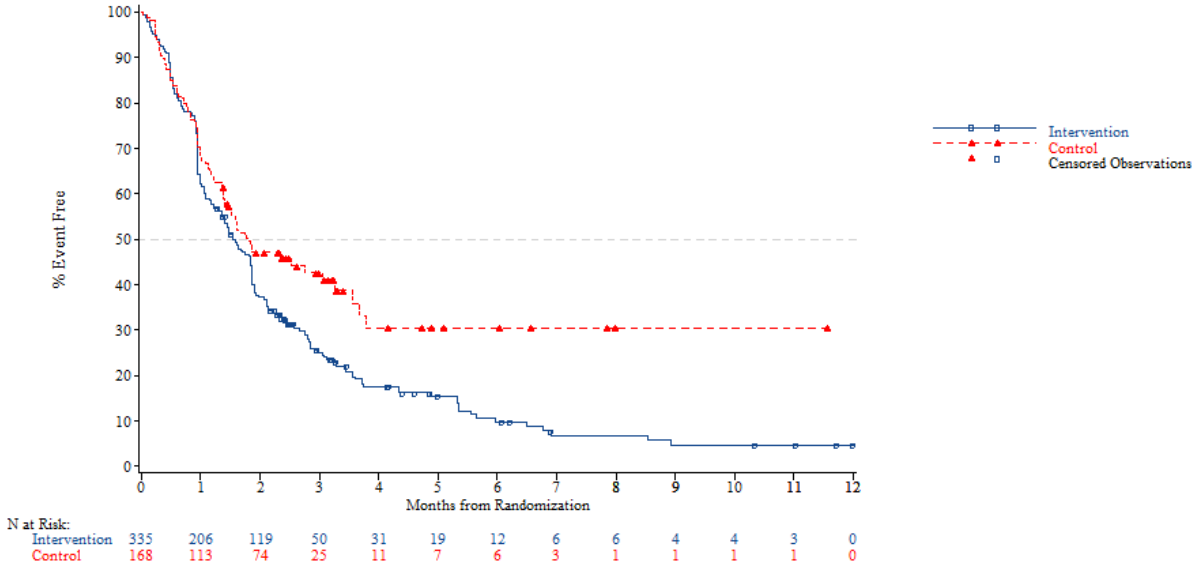


Abbildung 36: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum Auftreten eines UE vom CTCAE-Grad ≥3 (AT-Population)

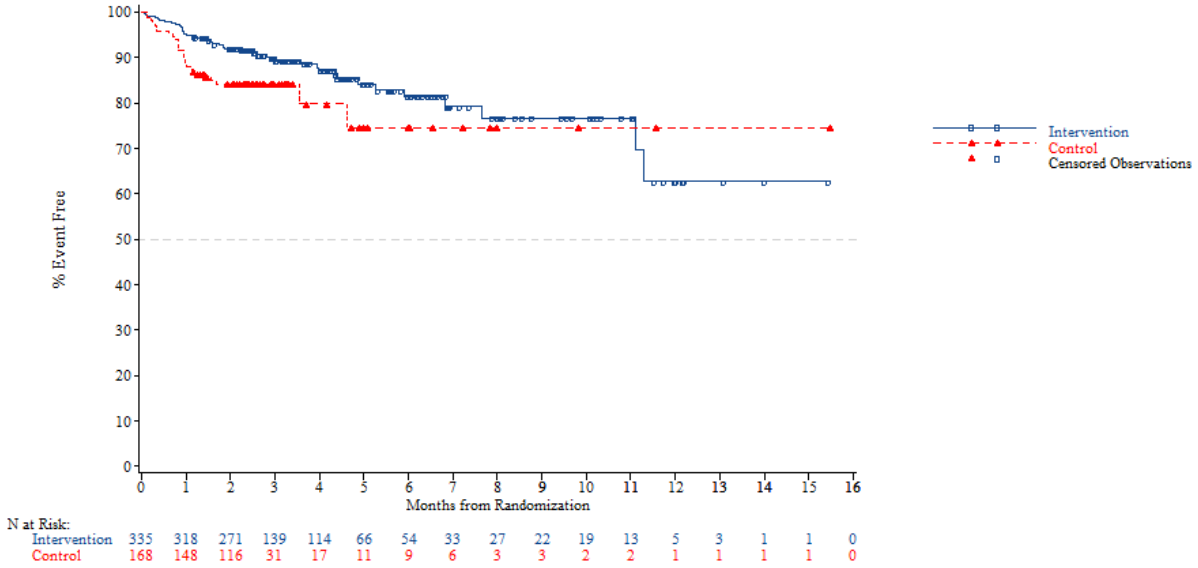


Abbildung 37: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum Auftreten eines Therapieabbruchs aufgrund eines UE (AT-Population)

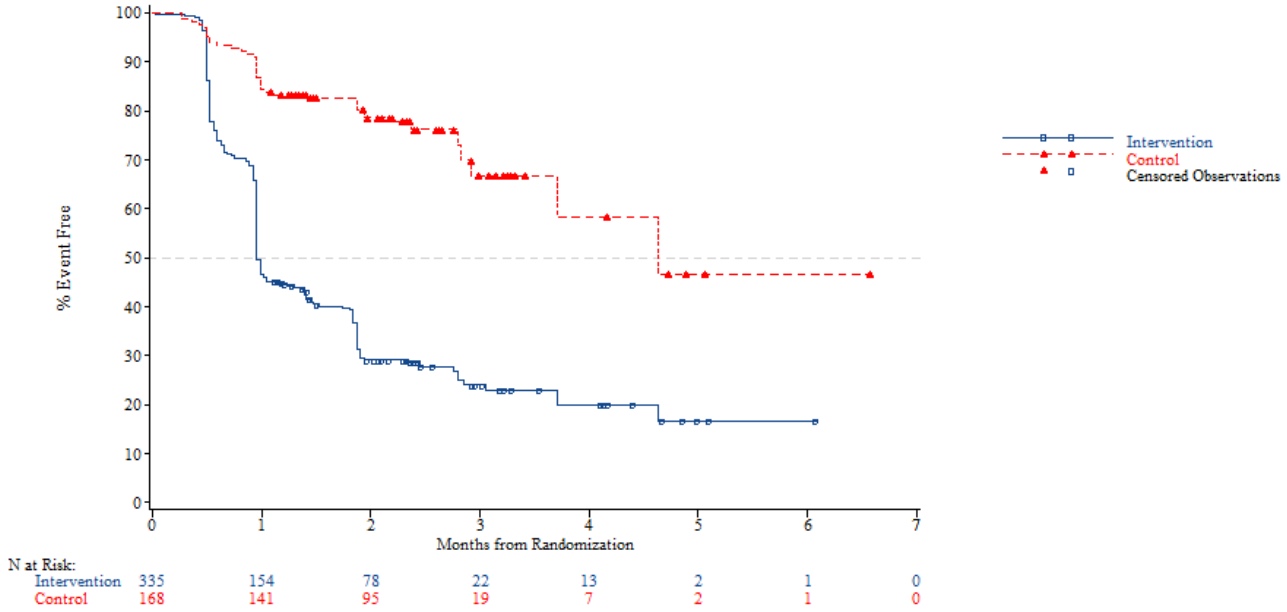


Abbildung 38: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum Auftreten eines UE im Zusammenhang mit hämatologischen Störungen (AT-Population)

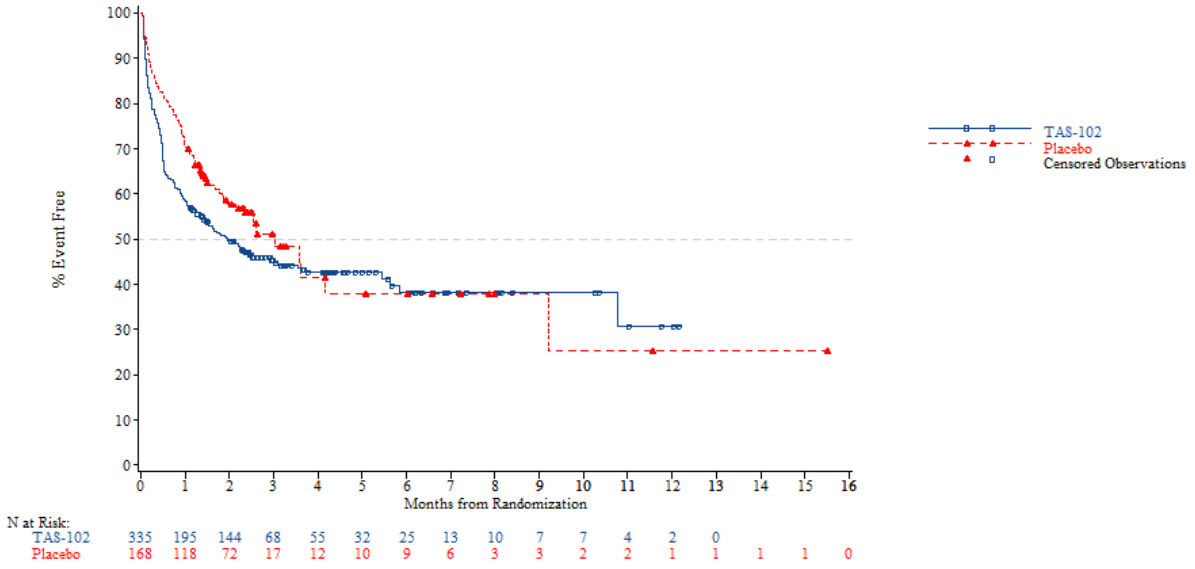


Abbildung 39: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum Auftreten eines UE im Zusammenhang mit gastrointestinalen Störungen (AT-Population)

Häufigste unerwünschte Ereignisse

Häufigste UE, SUE, UE mit CTCAE-Grad ≥3, UE, die zu einem Therapieabbruch führten sowie häufigste UE von speziellem Interesse nach SOC und PT sind in folgenden Tabellen zusammengefasst. Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven befinden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-48: Zeit bis zum Auftreten eines UE nach SOC und PT (Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem der Behandlungsarme aufgetreten sind) (AT-Population)

Endpunkt	Trifluridin/Tipiracil+BSC		Placebo+BSC		Trifluridin/ Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC HR [95%-KI], p-Wert[b]
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate)[a] [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate)[a] [95%-KI]	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
Gesamt	213/335 (63,6)	1,5 [1,0; 1,9]	42/168 (25,0)	8,0 [3,7; 8,0]	**3,23 [2,32; 4,50], <0,0001**
Anämie (PT)	149/335 (44,5)	4,2 [3,7; 6,8]	32/168 (19,0)	NE [3,7; NE]	**2,23 [1,52; 3,27], <0,0001**
Leukopenie (PT)	57/335 (17,0)	NE [NE; NE]	3/168 (1,8)	NE [NE; NE]	**8,61 [2,69; 27,54], <0,0001**
Neutropenie (PT)	129/335 (38,5)	NE [3,3; NE]	6/168 (3,6)	NE [NE; NE]	**12,17 [5,37; 27,60], <0,0001**
Gastrointestinale Störungen					
Gesamt	244/335 (72,8)	0,8 [0,5; 1,0]	113/168 (67,3)	1,2 [0,9; 1,7]	1,16 [0,93; 1,45], 0,1856
Bauchschmerzen (PT)	55/335 (16,4)	NE [NE; NE]	31/168 (18,5)	NE [NE; NE]	0,79 [0,51; 1,23], 0,2911
Verstopfung (PT)	45/335 (13,4)	NE [NE; NE]	25/168 (14,9)	NE [5,2; NE]	0,77 [0,47; 1,26], 0,2898
Diarrhö (PT)	76/335 (22,7)	NE [NE; NE]	24/168 (14,3)	NE [NE; NE]	1,52 [0,96; 2,41], 0,0720
Übelkeit (PT)	124/335 (37,0)	NE [6,1; NE]	53/168 (31,5)	9,2 [3,6; NE]	1,17 [0,84; 1,61], 0,3516
Erbrechen (PT)	83/335 (24,8)	NE [10,8; NE]	34/168 (20,2)	NE [NE; NE]	1,13 [0,75; 1,68], 0,5572
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Gesamt	198/335 (59,1)	2,1 [1,5; 3,1]	98/168 (58,3)	1,8 [1,2; 2,3]	0,92 [0,72; 1,17], 0,4803

Endpunkt	Trifluridin/Tipiracil+BSC		Placebo+BSC		Trifluridin/ Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC HR [95%-KI], p-Wert[b]
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate)[a] [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate)[a] [95%-KI]	
Asthenie (PT)	65/335 (19,4)	NE [10,6; NE]	40/168 (23,8)	9,1 [5,2; NE]	**0,65 [0,43; 0,97], 0,0326**
Erschöpfung (PT)	89/335 (26,6)	NE [11,3; NE]	35/168 (20,8)	9,2 [9,2; NE]	1,19 [0,80; 1,77], 0,3785
Allgemeiner Gesundheitszustand (PT)	23/335 (6,9)	NE [NE; NE]	17/168 (10,1)	NE [NE; NE]	0,54 [0,29; 1,02], 0,0541
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Gesamt	78/335 (23,3)	11,6 [8,6; NE]	26/168 (15,5)	NE [NE; NE]	1,23 [0,78; 1,92], 0,3684
Untersuchungen					
Gesamt	145/335 (43,3)	3,8 [2,9; NE]	48/168 (28,6)	6,5 [2,9; NE]	**1,51 [1,09; 2,10], 0,0128**
Verminderte Neutrophilenzahl (PT)	51/335 (15,2)	NE [NE; NE]	1/168 (0,6)	NE [NE; NE]	**25,05 [3,46; 181,23], <0,0001**
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
Gesamt	153/335 (45,7)	3,6 [2,8; NE]	68/168 (40,5)	3,6 [3,0; 6,5]	1,01 [0,76; 1,35], 0,9329
Verminderter Appetit (PT)	115/335 (34,3)	NE [10,7; NE]	52/168 (31,0)	7,3 [3,6; NE]	1,00 [0,72; 1,39], 0,9858
Erkrankungen des Bewegungsapparates und des Bindegewebes					
Gesamt	49/335 (14,6)	NE [NE; NE]	21/168 (12,5)	NE [NE; NE]	1,01 [0,61; 1,70], 0,9554
Erkrankungen des Nervensystems					
Gesamt	54/335 (16,1)	NE [NE; NE]	19/168 (11,3)	NE [NE; NE]	1,23 [0,72; 2,08], 0,4491
Psychische Störungen					
Gesamt	28/335 (8,4)	NE [NE; NE]	19/168 (11,3)	NE [NE; NE]	0,59 [0,33; 1,07], 0,0776
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					
Gesamt	18/335 (5,4)	NE [NE; NE]	10/168 (6,0)	NE [NE; NE]	0,78 [0,36; 1,69], 0,5244

Endpunkt	Trifluridin/Tipiracil+BSC		Placebo+BSC		Trifluridin/ Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC HR [95%-KI], p-Wert[b]
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate)[a] [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate)[a] [95%-KI]	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums					
Gesamt	71/335 (21,2)	13,8 [13,8; NE]	33/168 (19,6)	9,2 [9,2; NE]	0,87 [0,57; 1,32], 0,5164
Dyspnoe (PT)	24/335 (7,2)	13,8 [13,8; NE]	17/168 (10,1)	NE [9,2; NE]	**0,52 [0,27; 0,98], 0,0388**
Haut- und Unterhauterkrankungen					
Gesamt	46/335 (13,7)	12,5 [12,5; NE]	8/168 (4,8)	NE [NE; NE]	**2,57 [1,21; 5,46], 0,0110**

a: Kaplan-Meier-Schätzung

b: HR und 95%-KI aus Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert aus Log-Rank-Test; jeweils adjustiert bezüglich Region, ECOG-PS zu Studienbeginn und vorheriger Ramucirumab Behandlung

AT-Population: As-treated-Population; BSC: Best Supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; NE: Nicht erreicht; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis

Die Ereigniszeitanalysen der häufigsten UE (Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem der Behandlungsarme aufgetreten sind) zeigten bei den SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 3,23 [2,32; 4,50], p<0,0001). Der beobachtete Unterschied beruhte vor allem auf den UE Anämie (HR [95%-KI]: 2,23 [1,52; 3,27], p<0,0001), Leukopenie (HR [95%-KI]: 8,61 [2,69; 27,54], p<0,0001) und Neutropenie (HR [95%-KI]: 12,17 [5,37; 27,60], p<0,0001).

In der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort lag bei dem UE Asthenie ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Trifluridin/Tipiracil+BSC vor (HR [95%-KI]: 0,65 [0,43; 0,97], p=0,0326).

In der SOC Untersuchungen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 1,51 [1,09; 2,10], p=0,0128). Der beobachtete Unterschied beruhte vor allem auf dem UE verminderte Neutrophilenzahl (HR [95%-KI]: 25,05 [3,46; 181,23], p<0,0001).

Das UE Dyspnoe in der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums kam statistisch signifikant weniger häufig im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm vor als im Placebo+BSC-Arm (HR [95%-KI]: 0,52 [0,27; 0,98], p=0,0388).

In der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 2,57 [1,21; 5,46], p=0,0110). Dieser Unterschied war auf die SOC begrenzt; für keines der häufigsten UE

innerhalb dieser SOC lag ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor.

Tabelle 4-49: Zeit bis zum Auftreten eines SUE nach SOC und PT (Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem der Behandlungsarme aufgetreten sind) (AT-Population)

Endpunkt	Trifluridin/Tipiracil+BSC		Placebo+BSC		Trifluridin/ Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC HR [95%-KI], p-Wert[b]
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate)[a] [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate)[a] [95%-KI]	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
Gesamt	25/335 (7,5)	NE [NE; NE]	4/168 (2,4)	NE [NE; NE]	2,23 [0,77; 6,48], 0,1303
Gastrointestinale Störungen					
Gesamt	55/335 (16,4)	NE [12,1; NE]	31/168 (18,5)	NE [NE; NE]	0,76 [0,49; 1,19], 0,2278
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Gesamt	28/335 (8,4)	NE [NE; NE]	21/168 (12,5)	NE [NE; NE]	**0,53 [0,30; 0,94], 0,0274**
Allgemeiner Gesundheitszustand (PT)	21/335 (6,3)	NE [NE; NE]	15/168 (8,9)	NE [NE; NE]	0,55 [0,28; 1,07], 0,0760
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Gesamt	20/335 (6,0)	NE [NE; NE]	9/168 (5,4)	NE [NE; NE]	0,98 [0,44; 2,16], 0,9595
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
Gesamt	18/335 (5,4)	NE [NE; NE]	7/168 (4,2)	NE [NE; NE]	1,01 [0,42; 2,44], 0,9868

a: Kaplan-Meier-Schätzung

b: HR und 95%-KI aus Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert aus Log-Rank-Test; jeweils adjustiert bezüglich Region, ECOG-PS zu Studienbeginn und vorheriger Ramucirumab Behandlung

AT-Population: As-treated-Population; BSC: Best Supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; NE: Nicht erreicht; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Die Ereigniszeitanalysen der häufigsten SUE (Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem der Behandlungsarme aufgetreten sind) zeigten bei der SOC Allgemeine

Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Trifluridin/Tipiracil+BSC (HR [95%-KI]: 0,53 [0,30; 0,94], p=0,0274). Dieser Unterschied war auf die SOC begrenzt; für keines der häufigsten SUE innerhalb dieser SOC lag ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor.

Tabelle 4-50: Zeit bis zum Auftreten eines UE vom CTCAE-Grad ≥3 nach SOC und PT (Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem der Behandlungsarme aufgetreten sind) (AT-Population)

Endpunkt	Trifluridin/Tipiracil+BSC		Placebo+BSC		Trifluridin/ Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC HR [95%-KI], p-Wert [b]
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate)[a] [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate)[a] [95%-KI]	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
Gesamt	137/335 (40,9)	4,0 [3,3; 6,3]	16/168 (9,5)	NE [NE; NE]	**4,11 [2,45; 6,91], <0,0001**
Anämie (PT)	63/335 (18,8)	NE [9,9; NE]	13/168 (7,7)	NE [NE; NE]	**1,83 [1,00; 3,35], 0,0458**
Leukopenie (PT)	23/335 (6,9)	NE [NE; NE]	0/168 (0,0)	NE [NE; NE]	**n. b. [0,00; n. b.], 0,0021**
Neutropenie (PT)	78/335 (23,3)	NE [8,6; NE]	0/168 (0,0)	NE [NE; NE]	**n. b. [0,00; n. b.], <0,0001**
Gastrointestinale Störungen					
Gesamt	70/335 (20,9)	NE [12,1; NE]	48/168 (28,6)	NE [NE; NE]	**0,61 [0,42; 0,89], 0,0089**
Bauchschmerzen (PT)	14/335 (4,2)	NE [NE; NE]	15/168 (8,9)	NE [NE; NE]	**0,36 [0,17; 0,75], 0,0047**
Aszites (PT)	12/335 (3,6)	NE [NE; NE]	11/168 (6,5)	NE [NE; NE]	0,47 [0,21; 1,08], 0,0697
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Gesamt	59/335 (17,6)	NE [NE; NE]	36/168 (21,4)	9,1 [9,1; NE]	**0,64 [0,42; 0,98], 0,0369**
Asthenie (PT)	16/335 (4,8)	NE [NE; NE]	11/168 (6,5)	NE [9,1; NE]	0,49 [0,22; 1,08], 0,0716
Erschöpfung (PT)	23/335 (6,9)	NE [NE; NE]	10/168 (6,0)	NE [9,2; NE]	0,90 [0,42; 1,92], 0,7903
Allgemeiner Gesundheitszustand (PT)	22/335 (6,6)	NE [NE; NE]	15/168 (8,9)	NE [NE; NE]	0,58 [0,30; 1,14], 0,1090

Endpunkt	Trifluridin/Tipiracil+BSC		Placebo+BSC		Trifluridin/ Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC HR [95%-KI], p-Wert [b]
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate)[a] [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate)[a] [95%-KI]	
Untersuchungen					
Gesamt	73/335 (21,8)	NE [NE; NE]	11/168 (6,5)	NE [NE; NE]	**2,97 [1,57; 5,62], 0,0004**
Verminderte Neutrophilenzahl (PT)	38/335 (11,3)	NE [NE; NE]	0/168 (0,0)	NE [NE; NE]	**n. b. [0,00; n. b.], <0,0001**
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
Gesamt	40/335 (11,9)	NE [NE; NE]	22/168 (13,1)	NE [NE; NE]	0,70 [0,41; 1,19], 0,1892
Verminderter Appetit (PT)	29/335 (8,7)	NE [NE; NE]	11/168 (6,5)	NE [NE; NE]	1,04 [0,51; 2,09], 0,9229
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums					
Gesamt	23/335 (6,9)	NE [NE; NE]	9/168 (5,4)	NE [NE; NE]	1,06 [0,49; 2,31], 0,8808

a: Kaplan-Meier-Schätzung

b: HR und 95%-KI aus Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert aus Log-Rank-Test; jeweils adjustiert bezüglich Region, ECOG-PS zu Studienbeginn und vorheriger Ramucirumab Behandlung

AT-Population: As-treated-Population; BSC: Best Supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b.: Nicht berechenbar; NE: Nicht erreicht; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis

Die Ereigniszeitanalysen der häufigsten UE vom CTCAE-Grad ≥3 (Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem der Behandlungsarme aufgetreten sind) zeigten bei der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Trifluridin/Tipiracil+BSC (HR [95%-KI]: 4,11 [2,45; 6,91], p<0,0001). Der beobachtete Unterschied beruhte vor allem auf den UE Anämie (HR [95%-KI]: 1,83 [1,00; 3,35], p=0,0458), Leukopenie (HR [95%-KI]: n. b. [0,00; n. b.], p=0,0021) und Neutropenie (HR [95%-KI]: n. b. [0,00; n. b.], p<0,0001).

In der SOC Gastrointestinale Erkrankungen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Trifluridin/Tipiracil+BSC (HR [95%-KI]: 0,61 [0,42; 0,89], p=0,0089). Der beobachtete Unterschied beruhte vor allem auf dem UE Bauchschmerzen (HR [95%-KI]: 0,36 [0,17; 0,75], p=0,0047).

In der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Trifluridin/Tipiracil+BSC (HR [95%-KI]: 0,64 [0,42; 0,98], p=0,0369). Dieser Unterschied

war auf die SOC begrenzt; für keines der häufigsten UE vom CTCAE-Grad ≥3 innerhalb dieser SOC lag ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor.

In der SOC Untersuchungen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Trifluridin/Tipiracil+BSC (HR [95%-KI]: 2,97 [1,57; 5,62], p=0,0004). Innerhalb der SOC lag bei dem UE verminderte Neutrophilenzahl ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Trifluridin/Tipiracil+BSC vor (HR [95%-KI]: n. b. [0,00; n. b.], p<0,0001).

Tabelle 4-51: UE, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC und PT differenziert nach Schweregrad) (AT-Population)

Endpunkt	Trifluridin/Tipiracil+BSC		Placebo+BSC	
	Alle Schweregrade n (%)	CTCAE-Grad ≥3 n (%)	Alle Schweregrade n (%)	CTCAE-Grad ≥3 n (%)
Jegliches UE				
Gesamt	43 (12,8)	36 (10,7)	28 (16,7)	21 (12,5)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				
Gesamt	4 (1,2)	4 (1,2)	1 (0,6)	1 (0,6)
Anämie (PT)	1 (0,3)	1 (0,3)	1 (0,6)	1 (0,6)
Neutropenie (PT)	1 (0,3)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Thrombozytopenie (PT)	3 (0,9)	3 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Herzerkrankungen				
Gesamt	1 (0,3)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Akutes Koronarsyndrom (PT)	1 (0,3)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gastrointestinale Störungen				
Gesamt	15 (4,5)	13 (3,9)	11 (6,5)	9 (5,4)
Blähungen (PT)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,6)
Bauchschmerzen (PT)	1 (0,3)	1 (0,3)	1 (0,6)	1 (0,6)
Oberbauchschmerzen (PT)	2 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Aszites (PT)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,2)	1 (0,6)
Diarrhö (PT)	2 (0,6)	1 (0,3)	1 (0,6)	1 (0,6)
Dysphagie (PT)	2 (0,6)	2 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Magenblutung (PT)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,6)
Blutendes Magengeschwür (PT)	1 (0,3)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gastrointestinale Blutung (PT)	1 (0,3)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)

Endpunkt	Trifluridin/Tipiracil+BSC		Placebo+BSC	
	Alle Schweregrade n (%)	CTCAE-Grad ≥3 n (%)	Alle Schweregrade n (%)	CTCAE-Grad ≥3 n (%)
Gastrointestinale Obstruktion (PT)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,6)
Ileus (PT)	1 (0,3)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Darmverschluss (PT)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,6)
Übelkeit (PT)	2 (0,6)	2 (0,6)	2 (1,2)	1 (0,6)
Magenobstruktion (PT)	1 (0,3)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Blutung im oberen Magen-Darm-Trakt (PT)	1 (0,3)	1 (0,3)	1 (0,6)	1 (0,6)
Erbrechen (PT)	2 (0,6)	2 (0,6)	2 (1,2)	1 (0,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
Gesamt	8 (2,4)	6 (1,8)	10 (6,0)	7 (4,2)
Asthenie (PT)	1 (0,3)	0 (0,0)	2 (1,2)	2 (1,2)
Krankheitsprogression (PT)	1 (0,3)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erschöpfung (PT)	2 (0,6)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Allgemeiner Gesundheitszustand (PT)	4 (1,2)	4 (1,2)	4 (2,4)	3 (1,8)
Unwohlsein (PT)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,8)	1 (0,6)
Verringerter Leistungsstatus (PT)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,6)
Leber- und Gallenerkrankungen				
Gesamt	2 (0,6)	2 (0,6)	1 (0,6)	1 (0,6)
Leberversagen (PT)	1 (0,3)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hyperbilirubinanämie (PT)	1 (0,3)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gelbsucht (PT)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
Gesamt	4 (1,2)	3 (0,9)	2 (1,2)	0 (0,0)
Grippe (PT)	1 (0,3)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Neutropenische Sepsis (PT)	2 (0,6)	2 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Bakterielle Peritonitis (PT)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)
Infektion der Atemwege (PT)	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)
Sepsis (PT)	1 (0,3)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)

Endpunkt	Trifluridin/Tipiracil+BSC		Placebo+BSC	
	Alle Schweregrade n (%)	CTCAE-Grad ≥3 n (%)	Alle Schweregrade n (%)	CTCAE-Grad ≥3 n (%)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen				
Gesamt	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,6)
Brustwirbelbrüche (PT)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,6)
Untersuchungen				
Gesamt	4 (1,2)	2 (0,6)	1 (0,6)	1 (0,6)
Erhöhtes konjugiertes Bilirubin (PT)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,6)
Erhöhte Blutbilirubinwerte (PT)	2 (0,6)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erhöhtes unkonjugiertes Blutbilirubin (PT)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erhöhte Blutkreatininwerte (PT)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erhöhte Blutkaliumwerte (PT)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erhöhte Leberenzymwerte (PT)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erhöhtes INR (PT)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Abnormale Vitalkapazität (PT)	1 (0,3)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				
Gesamt	5 (1,5)	3 (0,9)	5 (3,0)	5 (3,0)
Kachexie (PT)	2 (0,6)	1 (0,3)	1 (0,6)	1 (0,6)
Verminderter Appetit (PT)	2 (0,6)	2 (0,6)	3 (1,8)	3 (1,8)
Austrocknung (PT)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,6)
Hyperurikämie (PT)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)				
Gesamt	1 (0,3)	1 (0,3)	1 (0,6)	1 (0,6)
ZNS-Metastasen (PT)	1 (0,3)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Tumorblutung (PT)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,6)
Metastasierter Ureterkrebs (PT)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,6)
Erkrankungen des Nervensystems				
Gesamt	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schlaganfall (PT)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Endpunkt	Trifluridin/Tipiracil+BSC		Placebo+BSC	
	Alle Schweregrade n (%)	CTCAE-Grad ≥3 n (%)	Alle Schweregrade n (%)	CTCAE-Grad ≥3 n (%)
Psychiatrische Erkrankungen				
Gesamt	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Drogenmissbrauch (PT)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Thorax und Mediastinums				
Gesamt	4 (1,2)	3 (0,9)	2 (1,2)	1 (0,6)
Pleuralerguss (PT)	1 (0,3)	1 (0,3)	1 (0,6)	1 (0,6)
Pleuritis (PT)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Lungenembolie (PT)	2 (0,6)	2 (0,6)	1 (0,6)	0 (0,0)
Gefäßerkrankungen				
Gesamt	1 (0,3)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Lymphödem (PT)	1 (0,3)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)

BSC: Best Supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PT: Preferred Term

Bei 12,8% der Patienten im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm und 16,7% der Patienten im Placebo+BSC-Arm kam es im Verlauf der Studie zu Therapieabbrüchen aufgrund von UE. Diese waren in beiden Behandlungsgruppen meist vom CTCAE-Grad ≥3. Es gab keine Häufung von PT, die zum Abbruch führten. Die häufigste SOC mit UE, die zum Therapieabbruch führten, war in beiden Behandlungsgruppen gastrointestinale Erkrankungen.

UE von speziellem Interesse

Hämatologische Störungen (UE aus den SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems sowie Untersuchungen) und gastrointestinale Störungen (UE aus der SOC gastrointestinale Erkrankungen) sind in Tabelle 4-52 zusammengefasst. Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven befinden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-52: Häufigste UE von speziellem Interesse nach SOC und PT (AT-Population)

Endpunkt	Trifluridin/Tipiracil+BSC		Placebo+BSC		Trifluridin/ Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC
	n/N (%)	Median in Monaten[a] [95%-KI]	n/N (%)	Median in Monaten[a] [95%-KI]	HR [95%-KI], p-Wert[b]
Hämatologische Störungen: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) und Untersuchungen (SOC)					
Gesamt	239/335 (71,3)	1,0 [1,0; 1,2]	41/168 (24,4)	4,6 [3,7; NE]	**4,14 [2,96; 5,77], <0,0001**

Endpunkt	Trifluridin/Tipiracil+BSC		Placebo+BSC		Trifluridin/ Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC HR [95%-KI], p-Wert[b]
	n/N (%)	Median in Monaten[a] [95%-KI]	n/N (%)	Median in Monaten[a] [95%-KI]	
Hämatologische Störungen: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
Gesamt	212/335 (63,3)	1,5 [1,0; 1,9]	40/168 (23,8)	8,0 [3,7; 8,0]	**3,39 [2,42; 4,76], <0,0001**
Anämie (PT)	149/335 (44,5)	4,2 [3,7; 6,8]	32/168 (19,0)	NE [3,7; NE]	**2,23 [1,52; 3,27], <0,0001**
Knochemark-insuffizienz (PT)	1/335 (0,3)	NE [NE; NE]	0/168 (0,0)	NE [NE; NE]	n. b. [0,00; n. b.], 0,5054
Febrile Neutropenie (PT)	6/335 (1,8)	NE [NE; NE]	0/168 (0,0)	NE [NE; NE]	n. b. [0,00; n. b.], 0,1981
Leukopenie (PT)	57/335 (17,0)	NE [NE; NE]	3/168 (1,8)	NE [NE; NE]	**8,61 [2,69; 27,54], <0,0001**
Lymphopenie (PT)	20/335 (6,0)	NE [NE; NE]	8/168 (4,8)	8,0 [7,8; 10,2]	0,99 [0,43; 2,29], 0,9869
Neutropenie (PT)	129/335 (38,5)	NE [3,3; NE]	6/168 (3,6)	NE [NE; NE]	**12,17 [5,37; 27,60], <0,0001**
Panzytopenie (PT)	7/335 (2,1)	NE [NE; NE]	0/168 (0,0)	NE [NE; NE]	n. b. [0,00; n. b.], 0,1131
Thrombozytopenie (PT)	33/335 (9,9)	NE [NE; NE]	2/168 (1,2)	NE [NE; NE]	**7,42 [1,78; 31,03], 0,0013**
Hämatologische Störungen: Untersuchungen					
Gesamt	80/335 (23,9)	NE [NE; NE]	7/168 (4,2)	NE [NE; NE]	**5,79 [2,67; 12,54], <0,0001**
Verminderte Hämatokrit-konzentration (PT)	1/335 (0,3)	NE [NE; NE]	0/168 (0,0)	NE [NE; NE]	n. b. [0,00; n. b.], 0,5056
Verminderte Hämoglobin-konzentration (PT)	2/335 (0,6)	NE [NE; NE]	0/168 (0,0)	NE [NE; NE]	n. b. [0,00; n. b.], 0,3307
Verminderte Lymphozytenzahl (PT)	2/335 (0,6)	NE [NE; NE]	0/168 (0,0)	NE [NE; NE]	n. b. [0,00; n. b.], 0,3307
Verminderte Neutrophilenzahl (PT)	51/335 (15,2)	NE [NE; NE]	1/168 (0,6)	NE [NE; NE]	**25,05 [3,46; 181,23], <0,0001**
Verminderte Thrombozytenzahl (PT)	28/335 (8,4)	NE [NE; NE]	6/168 (3,6)	NE [NE; NE]	1,99 [0,82; 4,83], 0,1227
Verminderte Zahl roter Blutkörperchen (PT)	2/335 (0,6)	NE [NE; NE]	0/168 (0,0)	NE [NE; NE]	n. b. [0,00; n. b.], 0,4431

Endpunkt	Trifluridin/Tipiracil+BSC		Placebo+BSC		Trifluridin/ Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC HR [95%-KI], p-Wert[b]
	n/N (%)	Median in Monaten[a] [95%-KI]	n/N (%)	Median in Monaten[a] [95%-KI]	
Verminderte Zahl weißer Blutkörperchen (PT)	23/335 (6,9)	NE [NE; NE]	0/168 (0,0)	NE [NE; NE]	**n. b. [0,00; n. b.] 0,0009**
Gastrointestinale Störungen: Gastrointestinale Erkrankungen					
Gesamt	184/335 (54,9)	2,0 [1,4; 3,1]	77/168 (45,8)	3,0 [2,1; 9,2]	1,27 [0,97; 1,66], 0,0776
Diarrhö (PT)	76/335 (22,7)	NE [NE; NE]	24/168 (14,3)	NE [NE; NE]	1,52 [0,96; 2,41], 0,0720
Übelkeit (PT)	124/335 (37,0)	NE [6,1; NE]	53/168 (31,5)	9,2 [3,6; NE]	1,17 [0,84; 1,61], 0,3516
Erbrechen (PT)	83/335 (24,8)	NE [10,8; NE]	34/168 (20,2)	NE [NE; NE]	1,13 [0,75; 1,68], 0,5572

a: Kaplan-Meier-Schätzung

b: HR und 95%-KI aus Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert aus Log-Rank-Test; jeweils adjustiert bezüglich Region, ECOG-PS zu Studienbeginn und vorheriger Ramucirumab Behandlung

AT-Population: As-treated-Population; BSC: Best Supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b.: Nicht berechenbar; NE: Nicht erreicht; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis

UE im Zusammenhang mit hämatologischen Störungen aus der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems sowie der SOC Untersuchungen kamen insgesamt in 71,3% der Patienten im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm und 24,4% der Patienten im Placebo+BSC-Arm vor. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zuungunsten von Trifluridin/Tipiracil+BSC (HR [95%-KI]: 4,14 [2,96; 5,77], p<0,0001). Bei Betrachtung der einzelnen SOC zeigte sich sowohl bei Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (HR [95%-KI]: 3,39 [2,42; 4,76], p<0,0001) als auch bei Untersuchungen (HR [95%-KI]: 5,79 [2,67; 12,54], p<0,0001) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von Trifluridin/Tipiracil+BSC. Innerhalb der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems beruhte der beobachtete Unterschied vor allem auf den UE Anämie, Leukopenie, Neutropenie und Thrombozytopenie. Der beobachtete Unterschied innerhalb der SOC Untersuchungen beruhte vor allem auf den UE verminderte Neutrophilenzahl und verminderte Zahl weißer Blutkörperchen.

UE im Zusammenhang mit gastrointestinalen Störungen kamen in 54,9% der Patienten im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm und 45,8% der Patienten im Placebo+BSC-Arm vor. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 1,27 [0,97; 1,66], p=0,0776).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ

zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Da im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung nur eine einzige Studie betrachtet wird, werden keine Meta-Analysen präsentiert. Eine allgemeine Erörterung zur Übertragbarkeit der Studiengegebenheiten auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.2.1.1 enthalten.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Erfassung von Nebenwirkungen stellt auch im klinischen Alltag einen wichtigen Aspekt der ärztlichen Behandlung und Therapieüberwachung dar. Von einer prinzipiellen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext kann somit ausgegangen werden. Unterschiede zwischen europäischen (EU-Länder) und asiatischen Patienten sowie mögliche Differenzen im Versorgungsalltag in unterschiedlichen Teilen der Welt werden durch die Betrachtung der für den deutschen Versorgungsalltag besonders relevanten EU-Subgruppe berücksichtigt. Diese Ergebnisse bestätigen zum Teil die Ergebnisse zur Gesamtpopulation, zeigen jedoch bei der Zeit bis zum Auftreten eines UE und eines UE vom CTCAE-Grad ≥3 anders als in der Gesamtpopulation keinen Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Bei den SUE zeigte sich anders als in der Gesamtpopulation in der Subgruppe der EU-Mitgliedsstaaten ein statistisch signifikanter Vorteil für Trifluridin/Tipiracil+BSC im Vergleich zur BSC-Gruppe (HR [95%-KI]: 0,60 [0,42; 0.87], p=0,0066, siehe Abschnitt 4.3.1.3.2.7).

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Ziel der Subgruppenanalyse ist es, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Wie das IQWiG in den Allgemeinen Methoden (Version 5.0) erwähnt, sind Interpretationen aus Subgruppenanalysen oft mit großer Unsicherheit behaftet (IQWiG, 2017). Dies betrifft insbesondere post hoc durchgeführte Subgruppenanalysen. Daher sollten diese Analysen prinzipiell vorsichtig interpretiert werden.

Für die vorliegende Studie werden für die 33 Endpunkte je 20 Subgruppenanalysen betrachtet. Dies ergibt 33*20=660 medizinisch zu beurteilende Einzeltests, die post hoc nicht auf multiples Testen adjustiert werden können.

Dementsprechend ergeben sich für die 660 Einzeltests schätzungsweise 33 (660*0,05) zu erwartende falsch-positive Ergebnisse des Interaktionstests. Das Problem der Multiplizität in randomisierten Studien ist in der klinischen Forschung bekannt (Bender et al., 2007).

Die vorliegenden Subgruppenanalysen der Studie TAGS haben aus statistischer Sicht einen rein explorativen Charakter und sollten ohne medizinische oder andere Rationale nicht im Sinne einer konfirmatorischen Analyse interpretiert werden.

Für welche Endpunkte Subgruppenanalysen geplant bzw. post hoc durchgeführt wurden, ist in Tabelle 4-53 zusammengefasst.

Tabelle 4-53: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

	Geschlecht	Alter	Region	ECOG-PS	Ramucirumab Vorbeh.	Irinotecam Vorbeh	Taxan Vorbeh	Immuntherapie Vorbeh	Anzahl Vorbehandlung	Zeit seit Diagnose	Gastrektomie	Lokalisation	Differenzierung	Peritonealmetastasen	Lebermetastasen	Lungenmetastasen	Anzahl betr. Organe	Messbare Erkrankung	Histolog. Subtyp	HER2-Status
OS	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
PFS	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Tumoran-sprechen	○	○	●	●	●	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Symptomatik	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Gesundheits-zustand	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
QoL	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
UE	○	○	●	●	●	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

● A priori geplante Subgruppenanalyse; ○ post hoc durchgeführte Subgruppenanalysen

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HER2: Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; QoL: Quality of Life; UE: Unerwünschtes Ereignis

Eine Übersicht über die p-Werte für alle Interaktionstests ist in Tabelle 4-55 bis Tabelle 4-60 zu finden. Bei identifizierten potenziellen Effektmodifikationen (p-Wert des Interaktionstests <0,05) erfolgte eine separate Darstellung der Ergebnisse nach Subgruppen. Da nur eine RCT vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Es werden die im Studienbericht präsentierten Subgruppenauswertungen für die Endpunkte Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben berichtet. Neben dem Tumoransprechen wurden zusätzlich für die Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustands gemessen mittels des ECOG-PS auf einen ECOG-PS ≥2 und Endpunkte zur Symptomatik bzw. gesundheitsbezogener Lebensqualität (Verschlechterung und Verbesserung der Symptom-/ Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-STO22) Interaktionstests im Rahmen des Cox-Regressionsmodells mit Behandlung, Subgruppe und der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariablen post hoc berechnet.

Wie oben bereits erwähnt, war die in Abschnitt 4.2.5.5 geforderte Subgruppe nach Krankheitsschwere bzw. -stadium nicht für sinnvoll betrachtet, da die betrachteten Patienten bereits im fortgeschrittenen Stadium ihrer Krebserkrankung behandelt werden und somit nur diese Subgruppe betrachtet wird. Ebenso werden Zentrums- und Ländereffekte nicht präsentiert, da in den einzelnen Ländern zum Teil sehr geringe Patientenzahlen beobachtet wurden. Stattdessen werden die Subgruppenergebnisse hinsichtlich der Region für alle Endpunkte präsentiert. Das Subgruppenmerkmal „Region“ wurde in der Studie TAGS für

mehrere unterschiedliche Operationalisierungen untersucht. Die für die Randomisierung verwendete Stratifizierung Japan versus Rest der Welt (Merkmal: Region 1) wurde in der vorliegenden Nutzenbewertung ebenso betrachtet wie Europa versus USA versus Japan (Merkmal: Region 2). Die präspezifizierte Subgruppenanalyse „Region 3“ wird sowohl aufgrund der geringen Patientenzahl für die Region „USA“ und die damit verbundene statistische Unsicherheit beim Testen wie auch aufgrund der geringen Relevanz für den deutschen Versorgungskontext im Folgenden im Rahmen von Subgruppenanalysen nicht weiter betrachtet.

Da die ursprünglich verwendete Definition von „Europa“ mit Israel, der Türkei, Russland und Weißrussland auch Länder einschloss, die keine EU-Mitgliedsstaaten sind, forderte die EMA im Zulassungsverfahren Zahlen und Analysen für Patienten nach, die in Zentren aus Mitgliedsstaaten der Europäischen Union eingeschlossen wurden (Merkmal: Region 4; EU-Mitgliedsstaaten versus Rest der Welt). Wegen der Bedeutung für die hier relevante europäische Zulassung und deutsche Nutzenbewertung in Bezug auf eine anzunehmend bessere Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext werden Ergebnisse dieser von der EMA nachgeforderten Subgruppe unabhängig vom Ergebnis des entsprechenden Interaktionstests zusätzlich dargestellt.

Eine Übersicht über die statistisch signfikanten Interaktionstests für die Subgruppeneffekte für die von der EMA post hoc geforderten Subgruppenanalysen für die Region 4 findet sich in Tabelle 4-54.

Tabelle 4-54: Übersicht statistisch signifikanter Interaktionstests für die Subgruppeneffekte der von der EMA post hoc geforderten Subgruppenanalyse Region 4 – Ereigniszeitanalysen

Endpunkt	**Trifluridin/Tipiracil+BSC**		**Placebo+BSC**		**Trifluridin/ Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC HR [95%-KI], p-Wert[b]**
	n/N (%)	**Median in Monaten[a] [95%-KI]**	**n/N (%)**	**Median in Monaten[a] [95%-KI]**	
EORTC QLQ-STO22 – Ernährungseinschränkungen, p-Wert=0,0423					
EU-Mitgliedsstaaten	53/144 (36,8)	NE [NE; NE]	35/67 (52,2)	3,7 [1,8; NE]	**0,55 [0,35; 0,88]; 0,1152**
Rest der Welt	55/146 (37,7)	NE [NE; NE]	19/63 (30,2)	NE [NE; NE]	1,20 [0,68; 2,09]; 0,7888
EORTC QLQ-C30 – Körperliche Funktion, p-Wert=0,0277					
EU-Mitgliedsstaaten	74/145 (51,0)	4,9 [3,1; NE]	33/68 (48,5)	5,6 [2,2; NE]	1,06 [0,68; 1,64], 0,4733
Rest der Welt	79/146 (54,1)	5,1 [2,4; 7,3]	19/63 (30,2)	NE [NE; NE]	**2,42 [1,41; 4,15], 0,0024**
Zeit bis zum Eintreten eines UE, p-Wert=0,0020					
EU-Mitgliedsstaaten	172/179 (96,1)	0,4 [0,3; 0,5]	92/96 (95,8)	0,3 [0,3; 0,5]	0,95 [0,74; 1,23], 0,6964

Endpunkt	Trifluridin/Tipiracil+BSC		Placebo+BSC		Trifluridin/ Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC HR [95%-KI], p-Wert[b]
	n/N (%)	Median in Monaten[a] [95%-KI]	n/N (%)	Median in Monaten[a] [95%-KI]	
Rest der Welt	154/156 (98,7)	0,5 [0,4; 0,5]	65/72 (90,3)	0,8 [0,5; 1,0]	**1,97 [1,45; 2,68], <0,0001**
Zeit bis zum Eintreten eines SUE, p-Wert=0,0216					
EU-Mitgliedsstaaten	79/179 (44,1)	4,6 [3,8; 10,7]	49/96 (51,0)	2,5 [1,4; NE]	**0,60 [0,42; 0.87]; 0,0066**
Rest der Welt	64/156 (41,0)	5,4 [3,9; 12,1]	21/72 (29,2)	NE [NE; NE]	1,26 [0,77; 2,07]; 0,3515
Zeit bis zum Eintreten eines UE vom CTCAE-Grad ≥3, p-Wert=0,0202					
EU-Mitgliedsstaaten	143/179 (79,9)	1,5 [1,2; 1,9]	62/96 (64,6)	1,4 [1,0; 2,3]	1,12 [0,83; 1,52], 0,4525
Rest der Welt	124/156 (79,5)	1,6 [1,3; 1,9]	35/73 (48,6)	3,6 [1,6; NE]	**1,99 [1,36; 2,90], 0,0003**

a: Kaplan-Meier-Schätzung

b: HR und 95%-KI aus Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert aus Log-Rank-Test; jeweils adjustiert bezüglich Region, ECOG-PS zu Studienbeginn und vorheriger Ramucirumab Behandlung

BSC: Best Supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; NE: Nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; QLQ-STO22: Quality of Life Questionnaire-Magen 22; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Im Folgenden sind in Tabelle 4-55 bis Tabelle 4-60 zu allen Endpunkten die Interaktions-p-Werte der durchgeführten Subgruppenanalysen dargestellt:

Tabelle 4-55: p-Werte der Interaktionstests für Mortalitäts- und Morbiditätsendpunkte

	OS	PFS	DCR
Geschlecht	0,6040	0,1929	**<0,0001**
Ethnische Zugehörigkeit	**0,0204**	**0,0070**	0,9948
Altersgruppe 1	0,6294	0,2287	**<0,0001**
Altersgruppe 2	0,8520	0,5361	**<0,0001**
Region 1	0,9113	**0,0055**	0,9153
Region 2	0,9758	**0,0147**	**0,0009**
Region 4*	0,1092	0,1056	**0,0010**
ECOG-PS (Baseline)	0,4377	0,7396	0,0854
Vorbehandlung mit Irinotecan	**0,0418**	0,0545	0,0504
Vorbehandlung mit Taxanen	0,1887	0,1397	**<0,0001**
Vorbehandlung mit Ramucirumab	0,3617	0,3287	**<0,0001**
Vorherige Gastrektomie	0,1083	0,2735	**<0,0001**
Anzahl vorheriger Therapien	0,8804	0,9638	**<0,0001**
Tumordifferenzierung	0,2312	0,5123	0,2230
Primäre Lage des Tumors	0,5565	0,4966	**0,0067**
Zeit ab der Diagnose von Metastasen	0,8717	0,4167	**<0,0001**
Peritonealmetastasen	0,4669	0,4396	**<0,0001**
Lebermetastasen	0,9496	0,6377	**<0,0001**
Lungenmetastasen	0,5004	0,7594	**0,0004**
Anzahl der von Metastasen befallenen Organen	0,8683	0,2227	0,0798
Messbare Erkrankung	0,0785	0,4986	0,9964
Histologischer Subtyp	0,3837	**0,0214**	**<0,0001**
HER2-Status	0,5555	**0,0391**	**<0,0001**

*: von der EMA post hoc geforderte Subgruppenanalyse

Region 1: Japan versus ROW; Region 2: USA versus Europa (prädefiniert) versus Japan; Region 4: EU-Mitgliedsstaaten versus Rest der Welt

Altersgruppe 1: <65 Jahre versus ≥65 Jahre; Altersgruppe 2: <65 Jahre versus ≥65 - <75 Jahre versus ≥75 Jahre

DCR: Krankheitskontrollrate; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; HER2: Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; ROW: Rest der Welt

Tabelle 4-56: p-Werte der Interaktionstests für Symptomatik (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte)

	Fatigue	**Übelkeit und Erbrechen**	**Schmerzen**	**Dyspnoe**	**Schlaflosigkeit**	**Appetitverlust**	**Verstopfung**	**Diarrhö**
Geschlecht	0,2095	0,4755	0,7046	0,3224	0,3755	0,0855	0,7681	0,7460
Ethnische Zugehörigkeit	0,2024	0,3611	0,7062	0,0932	0,5267	0,4599	0,5547	0,8315
Altersgruppe 1	0,1240	**0,0327**	0,5924	0,1548	0,6514	0,2176	0,4171	0,8641
Altersgruppe 2	0,1596	0,0966	0,8870	0,3995	0,7198	0,2794	0,6066	0,9317
Region 1	0,8216	0,1172	0,4628	**0,0363**	0,5264	0,2374	0,5952	0,2661
Region 2	0,2533	0,0729	0,3700	**0,0062**	0,1759	0,3628	0,1899	0,3904
Region 4*	0,0950	0,2153	0,0589	0,6341	0,4631	0,1892	0,7185	0,7585
ECOG-PS (Baseline)	0,2939	0,9436	0,1859	0,3523	0,1485	0,6922	0,1602	0,1532
Vorbehandlung mit Irinotecan	0,9119	0,3367	0,7135	0,8541	0,2345	0,4206	0,2300	0,6401
Vorbehandlung mit Taxanen	0,7453	0,4511	0,1622	0,2235	0,3318	0,0616	0,2282	0,6232
Vorbehandlung mit Ramucirumab	0,8202	0,4327	0,4134	0,4576	0,9738	0,5766	0,1332	0,7623
Vorherige Gastrektomie	0,0848	0,2813	0,8932	0,5935	0,5838	0,1145	0,6868	0,5906
Anzahl vorheriger Therapien	0,4249	0,8883	0,4256	0,7095	0,5893	0,2627	0,5318	0,8897
Tumordifferenzierung	0,9997	0,4704	0,6250	0,6829	0,5204	0,8132	0,1054	0,4726
Primäre Lage des Tumors	0,4269	0,4992	0,1571	**0,0462**	0,1027	0,5703	0,1760	0,7475
Zeit ab der Diagnose von Metastasen	0,8786	0,7443	0,4063	0,5822	0,3029	0,4512	0,6378	0,4229
Peritonealmetastasen	0,8697	0,8649	0,5179	0,6078	0,9457	0,0981	0,0611	0,0783

	Fatigue	**Übelkeit und Erbrechen**	**Schmerzen**	**Dyspnoe**	**Schlaflosigkeit**	**Appetitverlust**	**Verstopfung**	**Diarrhö**
Lebermetastasen	0,7251	0,1321	0,5108	0,5028	0,3131	0,5888	0,0634	0,6740
Lungenmetastasen	0,3154	0,4519	0,8811	0,8965	0,4095	0,1449	0,9885	0,6085
Anzahl der von Metastasen befallenen Organen	0,7233	0,9724	0,0803	0,8410	0,5529	0,9823	**0,0076**	0,2493
Messbare Erkrankung	0,8548	0,1503	0,7150	0,9040	0,5529	0,3207	0,6887	0,4549
Histologischer Subtyp	0,8638	0,8130	0,8131	0,6974	0,7188	0,0981	0,4142	0,9580
HER2-Status	0,2423	0,1713	0,0538	0,7353	0,2977	0,6049	0,8049	0,4735

*: von der EMA post hoc geforderte Subgruppenanalyse

Region 1: Japan versus ROW; Region 2: USA versus Europa (prädefiniert) versus Japan; Region 4: EU-Mitgliedsstaaten versus Rest der Welt

Altersgruppe 1: <65 Jahre versus ≥65 Jahre; Altersgruppe 2: <65 Jahre versus ≥65 Jahre - <75 Jahre versus ≥75 Jahre

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; HER2: Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; ROW: Rest der Welt

Tabelle 4-57: p-Werte der Interaktionstests für Symptomatik (EORTC QLQ-STO22, Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte)

	Dysphagie	**Ernährungs-einschränkungen**	**Gastrointestinale Schmerzen**	**Reflux**	**Angst**	**Trockener Mund**	**Körperbild**	**Haar-verlust**	**Geschmacks-verlust**
Geschlecht	0,2787	0,0766	0,0949	0,9565	0,7258	0,4306	0,8926	0,0932	**0,0111**
Ethnische Zugehörigkeit	0,1328	0,7153	0,0778	0,4692	0,0983	**0,0494**	0,2502	0,7617	0,9942
Altersgruppe 1	0,9744	0,9362	**0,0145**	0,9261	0,0962	0,8354	**0,0120**	0,2652	0,6700
Altersgruppe 2	0,9200	0,2425	**0,0445**	0,9772	0,2518	0,9615	0,0507	0,1531	0,2818
Region 1	**0,0429**	0,3110	0,0607	0,9631	0,4190	0,8605	0,4283	0,9861	0,4523
Region 2	0,0888	0,5353	0,0643	0,9924	0,6815	0,8416	0,6835	0,9998	0,8033
Region 4*	0,0747	**0,0423**	0,0706	0,0687	0,1076	0,1498	0,2085	0,2935	0,7037
ECOG-PS (Baseline)	0,3973	0,1630	0,4344	0,1892	0,1257	0,4314	**0,0369**	0,1095	0,8819
Vorbehandlung mit Irinotecan	0,9264	0,0844	0,4223	0,6942	0,2613	0,0701	0,4895	0,4866	0,8208
Vorbehandlung mit Taxanen	0,4636	0,4822	0,6737	0,9939	0,4655	0,9417	0,7219	0,6661	0,3327
Vorbehandlung mit Ramucirumab	0,7110	0,1994	0,2727	0,2000	0,6052	0,5331	0,5804	0,2756	0,9098
Vorherige Gastrektomie	0,8556	0,2228	0,6775	0,3584	0,7613	0,1725	0,5761	0,1299	0,1489
Anzahl vorheriger Therapien	0,9177	0,3003	0,5059	0,8459	0,5959	0,9130	0,0559	0,8409	0,3239
Tumordifferenzierung	0,2715	0,2708	0,3575	0,6769	0,4082	0,0824	0,2611	0,4315	0,6738
Primäre Lage des Tumors	0,3479	0,3098	0,5554	0,4588	0,1251	0,7337	0,6443	0,7582	0,6634
Zeit ab der Diagnose von Metastasen	0,7015	0,2939	0,4719	0,8419	0,9512	0,7732	0,2568	0,7144	0,2700
Peritonealmetastasen	0,8325	0,1068	0,9266	0,4391	0,2801	0,7441	0,5592	0,9480	0,8603

	Dysphagie	**Ernährungs-einschränkungen**	**Gastrointestinale Schmerzen**	**Reflux**	**Angst**	**Trockener Mund**	**Körperbild**	**Haar-verlust**	**Geschmacks-verlust**
Lebermetastasen	0,7739	0,3915	0,3267	0,0526	0,2206	0,8049	0,0732	0,3577	0,9603
Lungenmetastasen	0,0234	0,6927	0,2461	0,7706	0,0706	0,6764	0,6121	0,9467	0,3370
Anzahl der von Metastasen befallenen Organen	0,7298	0,6863	0,3504	0,6638	0,4927	**0,0442**	**0,0364**	0,4195	0,6335
Messbare Erkrankung	0,6484	0,0710	0,6483	**0,0370**	0,9080	0,3026	0,8793	0,8976	0,2305
Histologischer Subtyp	0,1182	0,5957	0,9912	0,9936	0,5016	0,1861	0,9269	0,7902	**0,0228**
HER2-Status	0,3753	0,2902	0,0640	0,3982	0,5648	0,4900	0,7144	0,7310	0,7283

*: von der EMA post hoc geforderte Subgruppenanalyse

Region 1: Japan versus ROW; Region 2: USA versus Europa (prädefiniert) versus Japan; Region 4: EU-Mitgliedsstaaten versus Rest der Welt

Altersgruppe 1: <65 Jahre versus ≥65 Jahre; Altersgruppe 2: <65 Jahre versus ≥65 Jahre - <75 Jahre versus ≥75 Jahre

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; HER2: Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; QLQ-STO22: Quality of Life Questionnaire-Magen 22; ROW: Rest der Welt

Tabelle 4-58: p-Werte der Interaktionstests für Gesundheitszustand (ECOG-PS ≥2)

Subgruppe	**p-Werte der Interaktionstests**
Geschlecht	0,3398
Ethnische Zugehörigkeit	**0,0440**
Altersgruppe 1	0,2661
Altersgruppe 2	0,3930
Region 1	0,1661
Region 2	0,3810
Region 4*	0,0660
ECOG-PS (Baseline)	0,2378
Vorbehandlung mit Irinotecan	**0,0103**
Vorbehandlung mit Taxanen	0,1533
Vorbehandlung mit Ramucirumab	0,5064
Vorherige Gastrektomie	0,5176
Anzahl vorheriger Therapien	0,5342
Tumordifferenzierung	0,4760
Primäre Lage des Tumors	0,7736
Zeit ab der Diagnose von Metastasen	0,1599
Peritonealmetastasen	0,1426
Lebermetastasen	0,5358
Lungenmetastasen	0,1603
Anzahl der von Metastasen befallenen Organen	0,7830
Messbare Erkrankung	0,1615
Histologischer Subtyp	0,7028
HER2-Status	0,6034

*: von der EMA post hoc geforderte Subgruppenanalyse

Region 1: Japan versus ROW; Region 2: USA versus Europa (prädefiniert) versus Japan; Region 4: EU-Mitgliedsstaaten versus Rest der Welt

Altersgruppe 1: <65 Jahre versus ≥65 Jahre; Altersgruppe 2: <65 Jahre versus ≥65 Jahre - <75 Jahre versus ≥75 Jahre

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; HER2: Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; ROW: Rest der Welt

Tabelle 4-59: p-Werte der Interaktionstests für Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte)

	Globaler Gesundheitsstatus	**Körperliche Funktion**	**Rollen-funktion**	**Emotionale Funktion**	**Kognitive Funktion**	**Soziale Funktion**
Geschlecht	0,7233	0,4961	0,1640	0,1159	0,0819	**0,0165**
Ethnische Zugehörigkeit	0,2586	0,6454	0,1457	0,6967	0,3314	0,4342
Altersgruppe 1	0,1953	0,8997	**0,0345**	0,4970	0,9009	0,6579
Altersgruppe 2	0,3396	0,5129	0,0933	0,3853	0,9274	0,6446
Region 1	0,6123	0,3233	0,2990	0,6147	0,0999	0,8842
Region 2	**0,0267**	0,2063	0,1597	0,6251	0,2438	0,9009
Region 4*	0,1202	**0,0277**	0,1085	0,7513	0,5078	0,4701
ECOG-PS (Baseline)	0,3954	0,7868	0,2142	0,0540	0,3116	0,3688
Vorbehandlung mit Irinotecan	0,4372	0,6096	0,4213	0,5104	0,7289	0,9670
Vorbehandlung mit Taxanen	0,7655	0,6184	0,7734	0,6917	0,5826	0,1233
Vorbehandlung mit Ramucirumab	0,8270	0,1581	0,2441	0,8290	0,9323	0,3908
Vorherige Gastrektomie	0,9946	0,0788	0,2415	0,8163	0,5056	0,5375
Anzahl vorheriger Therapien	0,4823	0,5931	0,5283	0,7914	0,2338	**0,0410**
Tumordifferenzierung	0,9136	0,1311	0,5312	0,9701	0,8744	0,7226
Primäre Lage des Tumors	0,2294	0,3034	0,1092	0,2215	0,5418	0,0595
Zeit ab der Diagnose von Metastasen	0,1638	0,3829	0,6560	0,9776	0,5507	0,8899
Peritonealmetastasen	0,9563	0,7691	0,2482	0,1830	0,2566	0,9390
Lebermetastasen	**0,0468**	0,0865	0,8183	0,9920	0,2029	0,2610
Lungenmetastasen	**0,0219**	0,7600	0,3524	0,6061	0,8298	0,5855
Anzahl der von Metastasen befallenen Organen	0,3627	0,8804	0,6048	0,4245	0,3679	0,5125
Messbare Erkrankung	0,8933	0,3073	0,7391	0,0593	**0,0265**	0,6642

	Globaler Gesundheitsstatus	**Körperliche Funktion**	**Rollen-funktion**	**Emotionale Funktion**	**Kognitive Funktion**	**Soziale Funktion**
Histologischer Subtyp	0,6177	0,4732	0,5820	0,8255	0,8349	0,1948
HER2-Status	0,6952	0,3544	0,5007	0,2836	0,8075	0,9414

*: von der EMA post hoc geforderte Subgruppenanalyse

Region 1: Japan versus ROW; Region 2: USA versus Europa (prädefiniert) versus Japan; Region 4: EU-Mitgliedsstaaten versus Rest der Welt

Altersgruppe 1: <65 Jahre versus ≥65 Jahre; Altersgruppe 2: <65 Jahre versus ≥65 Jahre - <75 Jahre versus ≥75 Jahre

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; HER2: Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; ROW: Rest der Welt

Tabelle 4-60: p-Werte der Interaktionstests für UE

	UE (gesamt)	**SUE**	**UE vom CTCAE-Grad ≥3**	**Therapie-abbruch aufgrund eines UE**	**UE von besonderem Interesse (hämato-logische Störungen)**	**UE von besonderem Interesse (gastro-intestinale Störungen)**
Geschlecht	0,0631	0,9580	0,3407	0,8074	0,4164	0,8149
Ethnische Zugehörigkeit	-	-	-	-	-	-
Altersgruppe 1	0,5515	0,9667	0,2626	0,8489	0,1509	0,8832
Altersgruppe 2	0,5560	0,9616	0,5097	0,5787	0,2343	0,9759
Region 1	0,0524	0,7177	0,0559	0,7794	0,1169	0,9902
Region 2	0,1125	0,3153	0,1432	0,9649	0,2919	0,9999
Region 4*	**0,0020**	**0,0216**	**0,0202**	0,2578	0,9107	0,6954
ECOG-PS (Baseline)	0,9007	0,7076	0,2781	0,8918	**0,0062**	0,3621
Vorbehandlung mit Irinotecan	0,6001	0,5463	0,7581	**0,0442**	0,2628	0,0523
Vorbehandlung mit Taxanen	-	-	-	-	-	-
Vorbehandlung mit Ramucirumab	**0,0272**	**0,0448**	0,6646	0,4469	0,6264	0,1652
Vorherige Gastrektomie	0,6276	0,3366	0,7846	0,2984	**0,0008**	0,4344
Anzahl der vorherigen Therapien	0,8301	**0,0166**	0,7122	0,6727	0,8015	0,7615
Tumordifferen-zierung	0,2920	0,7326	0,1561	0,9985	0,1914	0,9029
Primäre Lage des Tumors	0,3139	0,8334	0,4652	0,8982	0,2533	0,3288
Zeit ab der Diagnose von Metastasen	0,9834	0,1935	0,4102	0,4343	0,2338	0,7201
Peritoneal-metastasen	0,6792	0,9164	0,9792	0,6020	0,0614	0,4751
Lebermetastasen	**0,0011**	0,1676	0,0902	0,7407	0,3134	0,3916
Lungenmetastasen	-	-	-	-	-	-
Anzahl der von Metastasen befallenen Organen	0,4829	0,3435	**0,0386**	0,7917	0,1345	0,9208
Messbare Erkrankung	0,5557	0,9354	0,4644	0,2486	0,9893	0,4659

	UE (gesamt)	**SUE**	**UE vom CTCAE-Grad ≥3**	**Therapie-abbruch aufgrund eines UE**	**UE von besonderem Interesse (hämato-logische Störungen)**	**UE von besonderem Interesse (gastro-intestinale Störungen)**
Histologischer Subtyp	0,8189	0,6907	0,7866	0,8447	0,8117	0,9529
HER2-Status	0,0612	0,0757	0,3603	0,4391	0,6222	0,7090

*: von der EMA post hoc geforderte Subgruppenanalyse

Region 1: Japan versus ROW; Region 2: USA versus Europa (prädefiniert) versus Japan; Region 4: EU-Mitgliedsstaaten versus Rest der Welt

Altersgruppe 1: <65 Jahre versus ≥65 Jahre; Altersgruppe 2: <65 Jahre versus ≥65 Jahre - <75 Jahre versus ≥75 Jahre

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; HER2: Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; ROW: Rest der Welt; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

4.3.1.3.2.1 Gesamtüberleben

Tabelle 4-61: Subgruppenergebnisse für Gesamtüberleben

Subgruppenfaktor Ausprägung	Trifluridin/Tipiracil+BSC		Placebo+BSC		Trifluridin/ Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC
	n/N (%)	Median in Monaten[a] [95%-KI]	n/N (%)	Median in Monaten[a] [95%-KI]	HR [95%-KI], p-Wert[b]
Ethnische Zugehörigkeit, p-Wert=0,0204					
Kaukasier/weißer Hautfarbe	174/244 (71,3)	5,3 [4,6; 6,1]	91/113 (80,5)	3,6 [3,1; 5,0]	**0,77 [0,60; 1,00], 0,0465**
Asiatisch/ orientalisch	42/51 (82,4)	6,3 [5,2; 8,4]	27/29 (93,1)	5,6 [3,4; 8,8]	0,77 [0,46; 1,28], 0,3139
Andere	28/42 (66,7)	5,7 [3,1; 8,0]	22/28 (78,6)	2,5 [1,8; 3,2]	**0,37 [0,20; 0,69], 0,0019**
Vorbehandlung mit Irinotecan, p-Wert=0,0418					
Ja	143/183 (78,1)	5,1 [4,3; 6,0]	81/98 (82,7)	3,5 [3,1; 5,1]	0,87 [0,66; 1,15], 0,3224
Nein	101/154 (65,6)	6,0 [5,4; 7,6]	59/72 (81,9)	3,3 [2,5; 4,9]	**0,55 [0,39; 0,76], 0,0004**
Region 4*, p-Wert=0,1092					
EU-Mitgliedsstaaten	130/180 (72,2)	5,5 [4,3; 6,2]	81/97 (83,5)	3,2 [2,4; 3,6]	**0,59 [0,44; 0,78], 0,0002**
Rest der Welt	114/157 (72,6)	6,0 [4,8; 6,9]	59/73 (80,8)	4,9 [3,5; 6,3]	0,83 [0,60; 1.14], 0,2438

*: von der EMA post hoc geforderte Subgruppenanalyse

a: Kaplan-Meier-Schätzung

b: HR und 95%-KI aus Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert aus Log-Rank-Test; jeweils adjustiert bezüglich Region, ECOG-PS zu Studienbeginn und vorheriger Ramucirumab Behandlung

BSC: Best Supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten;

Der in der Gesamtpopulation der Studie TAGS beobachtete Behandlungseffekt auf das Gesamtüberleben zeigte sich konsistent in nahezu allen untersuchten Subgruppen (Abbildung 40).

Für die Merkmale ethnische Zugehörigkeit und Irinotecan Vortherapie ergaben die durchgeführten Interaktionstests potenzielle Effektmodifikationen. Die Ergebnisse für die entsprechenden Subgruppen sind in Tabelle 4-61 zusammengefasst.

Für das Gesamtüberleben zeigte sich bei kaukasischen Patienten ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Trifluridin/Tipiracil+BSC (HR [95%-KI]: 0,77 [0,60; 1,00], p=0,0465). Bei asiatischen Patienten zeigte sich ein Effekt von ähnlicher Größenordnung, der jedoch nicht statistisch signifikant war (HR [95%-KI]: 0,77 [0,46; 1,28], p=0,3139); der Anteil der

asiatischen Patienten an der Gesamtpopulation lag bei etwa 16%. Bei Patienten mit einer „anderen ethnischen Zugehörigkeit“ (Anteil an der Gesamtpopulation ca. 15%) zeigte sich ein größerer statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Placebo+BSC (HR [95%-KI]: 0,37 [0,20; 0,69], p=0,0019). Die Subgruppe der Patienten mit einer „anderen ethnischen Zugehörigkeit“ umfasst schwarze Patienten (0,6%), Patienten ohne Angabe der ethnischen Zugehörigkeit (12,2%, alle diese Patienten stammten aus Frankreich und Portugal) sowie Patienten, die weder Kaukasier/weißer Hautfarbe, asiatisch/orientalisch oder afrikanisch-amerikanisch/schwarzer Hautfarbe waren (1%). Da die Effekte in allen drei Subgruppen in dieselbe Richtung zeigen und da die Subgruppe der „anderen ethnischen Zugehörigkeiten“ zu unbestimmt und heterogen erscheint wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten, die keine vorherige Behandlung mit Irinotecan erhalten haben, zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Trifluridin/Tipiracil+BSC (HR [95%-KI]: 0,55 [0,39; 0,76], p=0,0004). Bei Patienten mit einer vorherigen Irinotecan-Therapie zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben (HR [95%-KI]: 0,87 [0,66; 1,15], p=0,3224). Da der Effekt für Patienten mit vorheriger Behandlung mit Irinotecan in dieselbe Richtung zeigt und nicht statistisch signifikant ist, wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

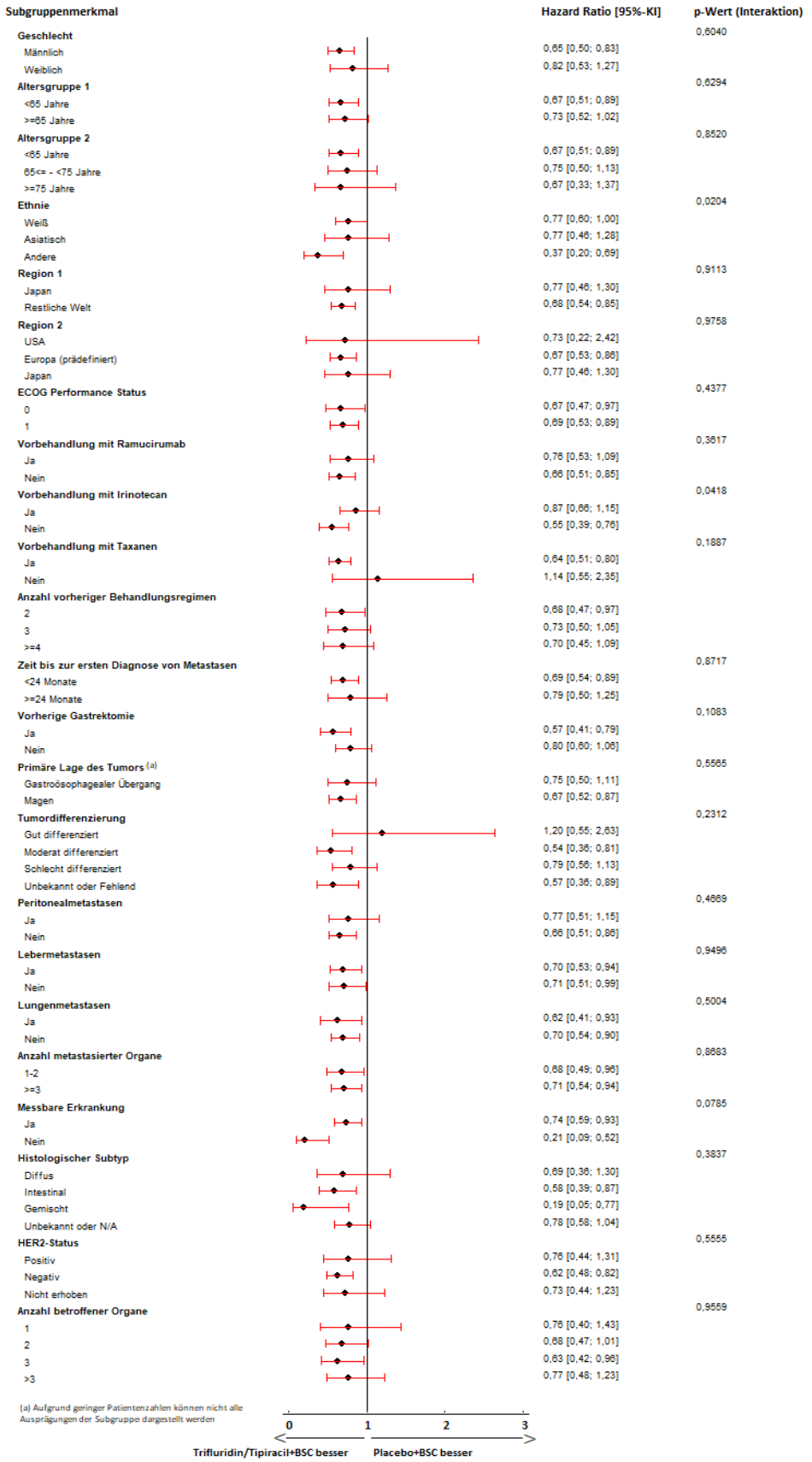


Abbildung 40: Forest-Plot zur Darstellung der Ergebnisse der präspezifizierten Subgruppenanalysen für **Gesamtüberleben** aus der Studie TAGS

Die von der EMA im Zulassungsverfahren nachgeforderte Subgruppenanalyse nach Region 4 (EU-Mitgliedsstaaten versus Rest der Welt, siehe auch Abschnitt 4.2.5.5) ergab keine statistisch signifikante Effektmodifikation (siehe Tabelle 4-61 und Abbildung 41).

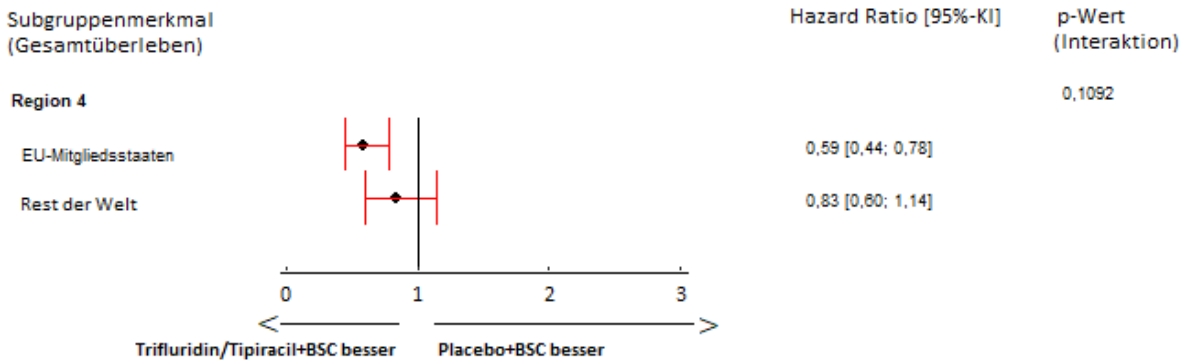


Abbildung 41: Forest-Plot zur Darstellung der Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Region 4 für **Gesamtüberleben** aus der Studie TAGS

4.3.1.3.2.2 Progressionsfreies Überleben

Tabelle 4-62: Subgruppenergebnisse für progressionsfreies Überleben

Subgruppenfaktor Ausprägung	Trifluridin/Tipiracil+BSC		Placebo+BSC		Trifluridin/ Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC
	n/N (%)	Median in Monaten[a] [95%-KI]	n/N (%)	Median in Monaten[a] [95%-KI]	HR [95%-KI], p-Wert[b]
Region 1, p-Wert=0,0055					
Japan	45/46 (97,8)	2,0 [1,9; 2,9]	26/27 (96,3)	1,7 [1,2; 1,8]	**0,33 [0,19; 0,59], 0,0002**
Rest der Welt	242/291 (83,2)	2,0 [1,9; 2,5]	130/143 (90,9)	1,8 [1,8; 1,9]	**0,62 [0,50; 0,77], <0,0001**
Region 2, p-Wert=0,0147					
USA	18/21 (85,7)	1,9 [1,4; 3,3]	5/5 (100,0)	1,8 [1,3; 6,0]	0,84 [0,29; 2,45], 0,7566
Europa (prädefiniert)	224/270 (83,0)	2,0 [1,9; 2,5]	125/138 (90,6)	1,8 [1,8; 1,9]	**0,60 [0,48; 0,75], <0,0001**
Japan	45/46 (97,8)	2,0 [1,9; 2,9]	26/27 (96,3)	1,7 [1,2; 1,8]	**0,33 [0,19; 0,59], 0,0002**
Histologischer Subtyp, p-Wert=0,0214					
Diffus	45/53 (84,9)	2,1 [1,8; 3,4]	19/21 (90,5)	1,7 [1,0; 1,7]	**0,31 [0,16; 0,63], 0,0011**
Intestinal	88/103 (85,4)	2,1 [1,9; 2,9]	49/52 (94,2)	1,8 [1,7; 1,9]	**0,45 [0,30; 0,67], <0,0001**
Gemischt	11/14 (78,6)	2,1 [1,1; 4,2]	7/8 (87,5)	1,8 [1,6; 2,1]	0,39 [0,12; 1,26], 0,1169

Subgruppenfaktor Ausprägung	Trifluridin/Tipiracil+BSC		Placebo+BSC		Trifluridin/ Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC HR [95%-KI], p-Wert[b]
	n/N (%)	Median in Monaten[a] [95%-KI]	n/N (%)	Median in Monaten[a] [95%-KI]	
Unbekannt oder nicht verfügbar	143/167 (85,6)	1,9 [1,9; 2,5]	81/89 (91,0)	1,8 [1,8; 1,9]	**0,72 [0,55; 0,96], 0,0227**
HER2-Status, p-Wert=0,0391					
Positiv	57/67 (85,1)	2,3 [1,9; 3,7]	27/27 (100,0)	1,7 [1,6; 1,8]	**0,47 [0,28; 0,80], 0,0052**
Negativ	176/207 (85,0)	1,9 [1,9; 2,1]	97/106 (91,5)	1,8 [1,7; 1,9]	**0,54 [0,41; 0,70], <0,0001**
Nicht erhoben	53/62 (85,5)	3,7 [2,0; 4,1]	32/37 (86,1)	1,9 [1,7; 3,0]	0,91 [0,57; 1,45], 0,6909
Region 4*, p-Wert=0,1056					
EU-Mitgliedsstaaten	147/180 (81,7)	1,9 [1,9; 2,5]	90/97 (92,8)	1,8 [1,7; 1,9]	**0,46 [0,35; 0,61], <0,0001**
Rest der Welt	140/157 (89,2)	2,1 [1,9; 3,1]	66/73 (90,4)	1,8 [1,7; 1,9]	**0,68 [0,50; 0,92], 0,0137**

*: von der EMA post hoc geforderte Subgruppenanalyse

a: Kaplan-Meier-Schätzung

b: HR und 95%-KI aus Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert aus Log-Rank-Test; jeweils adjustiert bezüglich Region, ECOG-PS zu Studienbeginn und vorheriger Ramucirumab Behandlung

BSC: Best Supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; HER2: Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten;

Wie bei den präspezifizierten Subgruppenanalysen für das Gesamtüberleben zeigen auch die Subgruppenanalysen für das progressionsfreie Überleben konsistent den Vorteil einer Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung gegenüber Placebo+BSC (Abbildung 42).

Für das progressionsfreie Überleben gab es bei der Untersuchung des Merkmals „Region 1“ (Japan versus Rest der Welt) einen Hinweis auf eine Effektmodifikation. Sowohl bei Patienten aus Japan als auch bei Patienten aus anderen Regionen war das progressionsfreie Überleben unter Trifluridin/Tipiracil+BSC gegenüber Placebo+BSC signifikant verlängert (Japan: HR [95%-KI]: 0,33 [0,19; 0,59], p=0,0002 versus Rest der Welt: HR [95%-KI]: 0,62 [0,50; 0,77], p<0,0001). Da die Effekte in den Subgruppen in dieselbe Richtung zeigen, wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Die Untersuchung des Merkmals „Region 2“ (Japan, USA, Europa (prädefiniert)) zeigte ähnliche Ergebnisse: Alle Effekte waren gleichgerichtet und lediglich in ihrer Größenordnung unterschiedlich. Bei Patienten, die in den USA eingeschlossen wurden, war der Effekt aufgrund der geringen Zahl der Patienten (N=21) nicht signifikant (HR [95%-KI]: 0,84 [0,29; 2,45], p=0,7566). Bei Patienten aus Europa (prädefiniert) und Japan zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Placebo+BSC (Europa (prädefiniert): HR [95%-KI]: 0,60 [0,48; 0,75], p<0,0001 versus Japan: HR [95%-KI]: 0,33 [0,19; 0,59], p=0,0002).

Bei der Untersuchung des Merkmals „Histologischer Subtyp“ zeigte sich für alle Ausprägungen ein signifikanter Effekt zugunsten von Trifluridin/Tipiracil+BSC (Diffus: HR [95%-KI]: 0,31 [0,16; 0,63], p=0,0011 versus Intestinal: HR [95%-KI]: 0,45 [0,30; 0,67], p<0,0001 versus Unbekannt oder nicht verfügbar: HR [95%-KI]: 0,72 [0,55; 0,96], p=0,0227). Nur der Effekt bei Patienten mit einem Tumor vom histologischen Subtyp „Gemischt“ war nicht signifikant, was sich vermutlich auf die geringe Zahl der Patienten (N=14) zurückführen lässt (HR [95%-KI]: 0,39 [0,12; 1,26], p=0,1169). Da die Effekte in allen Subgruppen in dieselbe Richtung zeigen, wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Bei der Untersuchung des Merkmals „HER2-Status“ zeigte sich sowohl bei Patienten mit einem HER2-positiven als auch bei Patienten mit HER2-negativem Tumor eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens unter Trifluridin/Tipiracil+BSC gegenüber Placebo+BSC (Positiv: HR [95%-KI]: 0,47 [0,28; 0,80], p=0,0052 versus Negativ: HR [95%-KI]: 0,54 [0,41; 0,70], p<0,0001 versus Nicht erhoben: HR [95%-KI]: 0,91 [0,57; 1,45], p=0,6909). Bei Patienten, bei denen der HER2-Status „Nicht erhoben“ wurde, ist der Effekt von Trifluridin/Tipiracil+BSC gegenüber Placebo+BSC nicht signifikant. Da der Effekt jedoch in dieselbe Richtung zeigt, wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

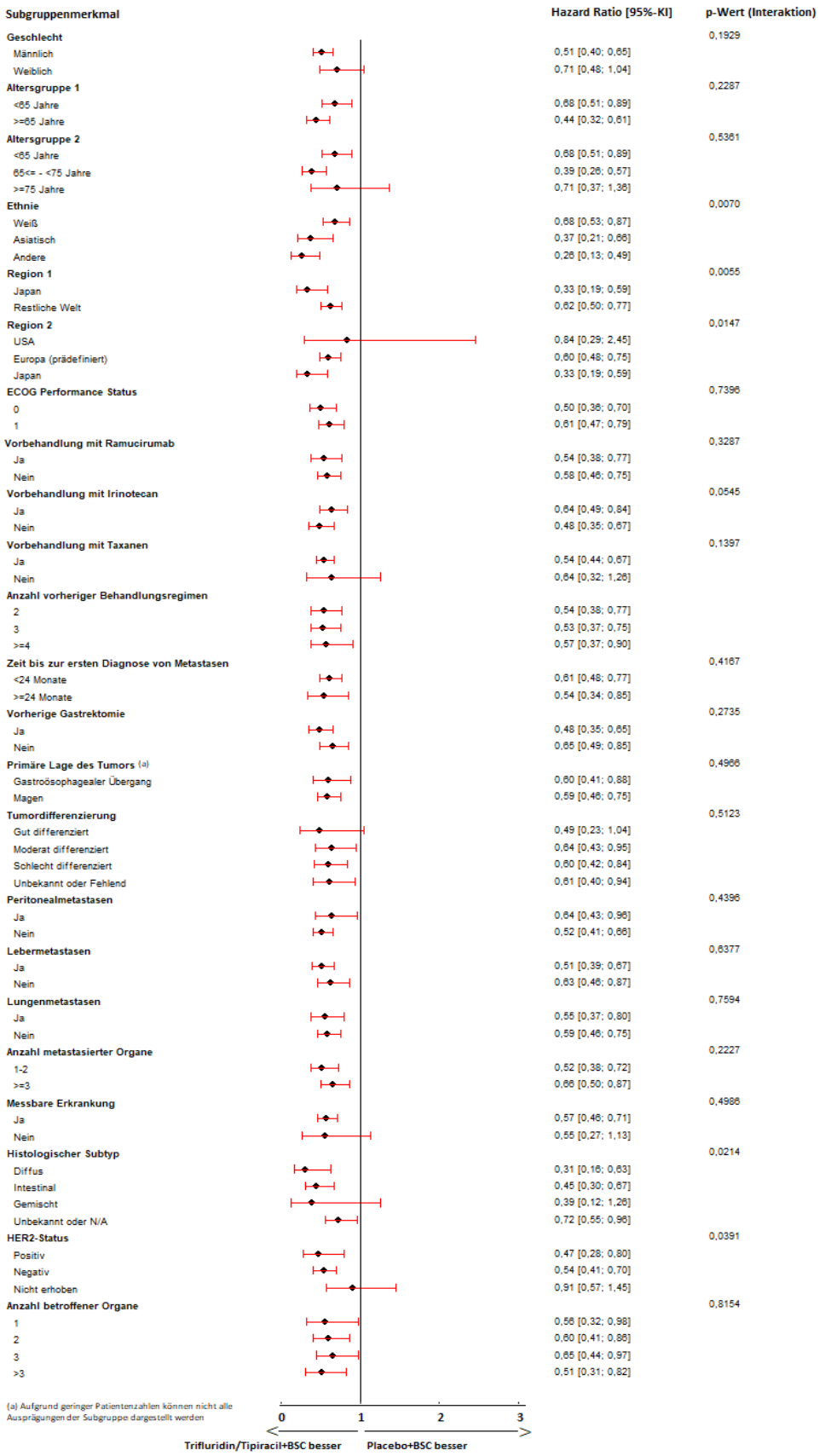


Abbildung 42: Forest-Plot zur Darstellung der Ergebnisse der präspezifizierten Subgruppenanalysen für **progressionsfreies Überleben** aus der Studie TAGS

Die Subgruppenanalyse nach Region 4 ergab keine statistisch signifikante Effektmodifikation (siehe Tabelle 4-62 und Abbildung 43).

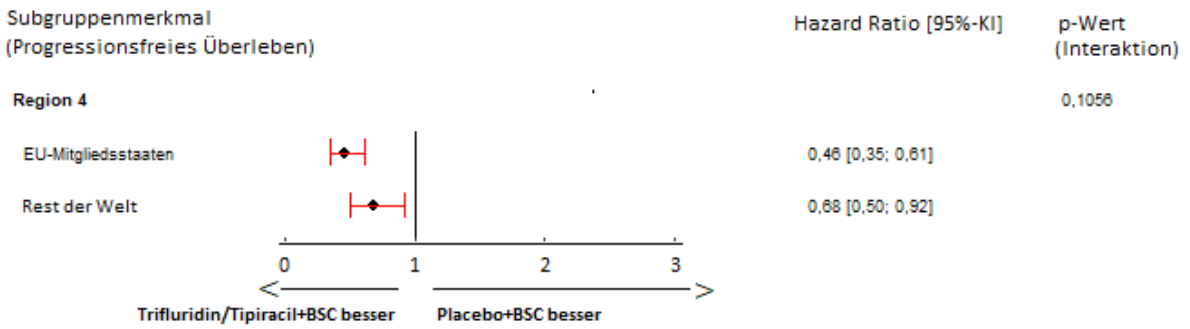


Abbildung 43: Forest-Plot zur Darstellung der Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Region 4 für **progressionsfreies Überleben** aus der Studie TAGS

4.3.1.3.2.3 Tumoransprechen – DCR

Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom haben eine besonders schlechte Prognose, weswegen die Stabilisierung der Erkrankung von hoher Relevanz für den Patienten ist. Dadurch kommt insbesonders der Krankheitskontrollrate eine besonders große Bedeutung zu. Im Folgenden werden daher die Subgruppenergebnisse für die Krankheitskontrollrate dargestellt.

Tabelle 4-63: Subgruppenergebnisse für die Krankheitskontrollrate (DCR)

Subgruppenfaktor Ausprägung	Trifluridin/Tipiracil+BSC		Placebo+BSC		Trifluridin/ Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC OR [95%-KI], p-Wert[a]
	n/N	Prozentualer Anteil (%)	n/N	Prozentualer Anteil (%)	
Geschlecht, p-Wert=<0,0001					
Männlich	92/252	36,5%	10/117	8,5%	**6,15 [3,06; 12,30], <0,0001**
Weiblich	36/85	42,4%	11/53	20,8%	**2,81 [1,27; 6,19], 0,0106**
Altersgruppe 1, p-Wert=<0,0001					
<65 Jahre	64/183	35,0%	14/96	14,6%	**3,15 [1,66; 5,99], 0,0005**
≥65 Jahre	64/154	41,6%	7/74	9,5%	**6,81 [2,93; 15,80], <0,0001**
Altersgruppe 2, p-Wert=<0,0001					
<65 Jahre	64/183	35,0%	14/96	14,6%	**3,15 [1,66; 5,99], 0,0005**

Subgruppenfaktor Ausprägung	Trifluridin/Tipiracil+BSC		Placebo+BSC		Trifluridin/ Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC OR [95%-KI], p-Wert[a]
	n/N	Prozentualer Anteil (%)	n/N	Prozentualer Anteil (%)	
≥65 - <75 Jahre	44/103	42,7%	3/56	5,4%	**13,17 [3,86; 44,90], <0,0001**
≥75 Jahre	20/51	39,2%	4/18	22,2%	2,26 [0,65; 7,84], 0,1999
Region 2, p-Wert=0,0009					
USA	6/21	28,6%	1/5	20,0%	1,60 [0,15; 17,40], 0,6998
Europa (prädefiniert)	107/270	39,6%	20/138	14,5%	**3,87 [2,27; 6,60], <0,0001**
Japan	15/46	32,6%	0/27	0%	n. b. [0,00; 1,30], 0,9436
Vorbehandlung mit Ramucirumab, p-Wert=<0,0001					
Ja	32/114	28,1%	2/55	3,6%	**10,34 [2,38; 44,90], 0,0018**
Nein	96/223	43,0%	19/115	16,5%	**3,82 [2,18; 6,68], <0,0001**
Vorbehandlung mit Taxanen, p-Wert=<0,0001					
Ja	118/311	37,9%	16/148	10,8%	**5,04 [2,86; 8,89], <0,0001**
Nein	10/26	38,5%	5/22	22,7%	2,12 [0,60; 7,58], 0,2455
Anzahl vorheriger Behandlungsregimen, p-Wert=<0,0001					
2	57/126	45,2%	13/64	20,3%	**3,24 [1,60; 6,54], 0,0010**
3	40/134	29,9%	5/60	8,3%	**4,68 [1,74; 12,50], 0,0022**
≥4	31/77	40,3%	3/46	6,5%	**9,66 [2,75; 33,90], 0,0004**
Zeit seit der erstmaligen Diagnose von Metastasen, p-Wert=<0,0001					
<24 Monate	96/247	38,9%	19/131	14,5%	**3,75 [2,16; 6,49], <0,0001**
≥24 Monate	32/90	35,6%	2/39	5,1%	**10,21 [2,31; 45,10], 0,0022**

Subgruppenfaktor Ausprägung	Trifluridin/Tipiracil+BSC		Placebo+BSC		Trifluridin/ Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC OR [95%-KI], p-Wert[a]
	n/N	Prozentualer Anteil (%)	n/N	Prozentualer Anteil (%)	
Vorherige Gastrektomie, p-Wert=<0,0001					
Ja	59/147	40,1%	7/74	9,5%	**6,42 [2,76; 14,90], <0,0001**
Nein	69/190	36,3%	14/96	14,6%	**3,34 [1,76; 6,33], 0,0002**
Primäre Lage des Tumors, p-Wert=0,0067					
Gastroösophagealer Übergang	33/98	33,7%	6/47	12,8%	**3,47 [1,34; 9,00], 0,0106**
Magen	95/239	39,7%	15/121	12,4%	**4,66 [2,56; 8,49], <0,0001**
Peritonealmetastasen, p-Wert=<0,0001					
Ja	26/87	29,9%	8/53	15,1%	2,40 [0,99; 5,79], 0,0517
Nein	102/250	40,8%	13/117	11,1%	**5,51 [2,94; 10,30], <0,0001**
Lebermetastasen, p-Wert=<0,0001					
Ja	67/195	34,4%	5/89	5,6%	**8,79 [3,40; 22,70], <0,0001**
Nein	61/142	43,0%	16/81	19,8%	**3,06 [1,61; 5,80], 0,0006**
Lungenmetastasen, p-Wert=0,0004					
Ja	35/108	32,4%	3/44	6,8%	**6,55 [1,90; 22,60], 0,0030**
Nein	93/229	40,6%	18/126	14,3%	**4,10 [2,33; 7,21], <0,0001**
HER2 Status, p-Wert=<0,0001					
Positiv	25/67	37,3%	1/27	3,7%	**15,48 [1,98; 121,00], 0,0091**
Negativ	69/207	33,3%	7/106	6,6%	**7,07 [3,12; 16,00], <0,0001**
Nicht erhoben	33/62	53,2%	13/37	35,1%	2,10 [0,91; 4,86], 0,0830

Subgruppenfaktor Ausprägung	Trifluridin/Tipiracil+BSC		Placebo+BSC		Trifluridin/ Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC OR [95%-KI], p-Wert[a]
	n/N	Prozentualer Anteil (%)	n/N	Prozentualer Anteil (%)	
Region 4*, p-Wert=0,0010					
EU-Mitgliedsstaaten	67/180	37,2%	6/97	6,2%	**8,99 [3,73; 21,60], <0,0001**
Rest der Welt	61/157	38,9%	15/73	20,5%	**2,46 [1,28; 4,72], 0,0069**

*: von der EMA post hoc geforderte Subgruppenanalyse

a: Logistisches Regressionsmodell (beinhaltet den Effekt der Behandlung, die Subgruppe und die Interaktion zwischen den Effekt der Behandlung und der Subgruppe).

BSC: Best Supportive Care; DCR: Krankeitskontrollrate; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; HER2: Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2;KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b.: Nicht berechenbar; OR: Odds Ratio

Wie bei den präspezifizierten Subgruppenanalysen für das Gesamtüberleben und progressionsfreien Überleben zeigen auch die Subgruppenanalysen für die Krankheitskontrollrate konsistent den Vorteil einer Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung gegenüber Placebo+BSC (Abbildung 44).

Für die Krankheitskontrollrate ergaben sich bei einer Vielzahl der untersuchten Merkmale Hinweise auf unterschiedliche Effekte zwischen den Subgruppen. Für Merkmale, für die der Interaktionstest zum Niveau 0,05 signifikant war, sind die Ergebnisse in Tabelle 4-63 zusammengefasst. Für die Subgruppen „Geschlecht“, „Altersgruppe 1“, „Altersgruppe 2“, „Vorbehandlung mit Ramucirumab“, „Vorbehandlung mit Taxanen“ „Anzahl vorheriger Behandlungsregimen“, „Zeit seit der erstmaligen Diagnose von Metastasen“, „Vorherige Gastrektomie“, „Primäre Lage des Tumors“, „Peritonealmetastasen“, „Lungenmetastasen“, „Lebermetastasen“ und „HER2-Status“ liegen keine Effektmodifikationen innerhalb der Subgruppen vor, da die Odds Ratios aller Subgruppenausprägungen ≥1 sind und so einen Vorteil für die Behandlung mit von Trifluridin/Tipiracil+BSC anzeigen.

Lediglich für „Region 2“ und „Region 4“ ergibt sich ein Hinweis auf unterschiedliche Effekte. Für Patienten, die in Japan und den USA eingeschlossen waren, zeigte sich kein signifikanter Unterschied in den Odds Ratios zwischen den Behandlungsarmen. Für Patienten aus Europa (prädefiniert) war die Chance einer kontrollierten Erkrankung unter Trifluridin/Tipiracil+BSC signifikant höher als unter Placebo+BSC (OR [95%-KI]: 3,87 [2,27; 6,60]; p<0,0001). Da die Zahl der Patienten aus den USA sehr gering ist, lässt sich keine Aussage darüber treffen, ob eine Effektmodifikation zwischen den Subgruppenausprägungen „Europa (präspezifiziert)“ und „USA“ vorliegt.

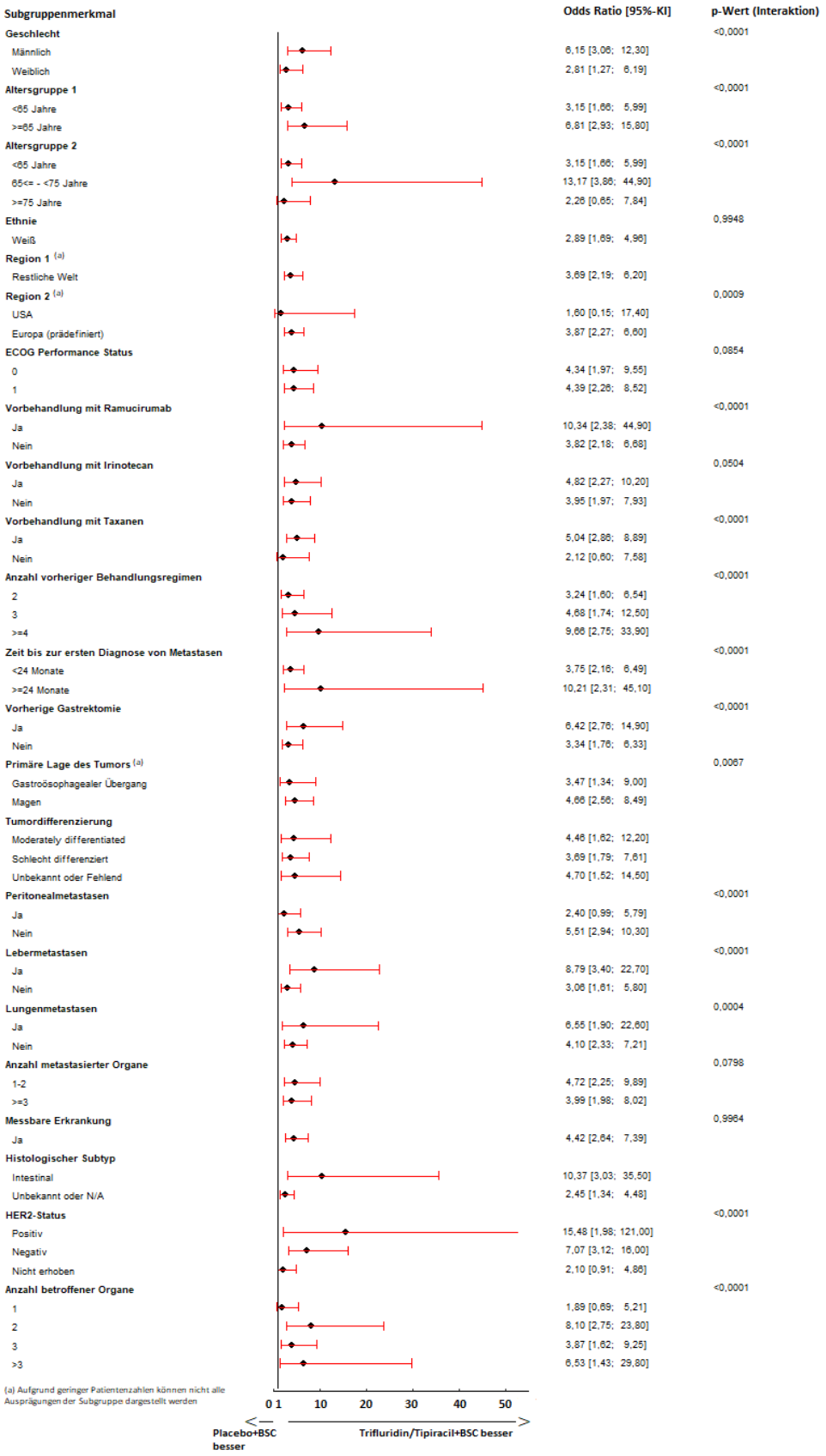


Abbildung 44: Forest-Plot zur Darstellung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die **Krankheitskontrollrate** aus der Studie TAGS

Bei Patienten aus den EU-Mitgliedsstatten war die Chance einer kontrollierten Erkrankung unter Trifluridin/Tipiracil+BSC signifikant und um ein Vielfaches höher als unter Placebo+BSC (OR [95%-KI]: 8,99 [3,73; 21,60], p<0,0001). Vergleicht man die Krankheitskontrollrate der Patienten aus den EU-Mitgliedsstaaten mit der Krankheitskontrollrate der Patienten aus der übrigen Welt so zeigt sich eine Effektmodifikation, die sich in einem deutlichen Unterschied in der Krankheitskontrollrate widerspiegelt (OR [95%-KI]: 2,46 [1,28; 4,72], p=0,0069). Diese Unterschiede im Ansprechen in „Region 2“ und „Region 4“ lassen auf eine Effektmodifikation durch Unterschiede in Tumorbiologie und Versorgungskontext schließen (siehe Tabelle 4-63 und Abbildung 45).

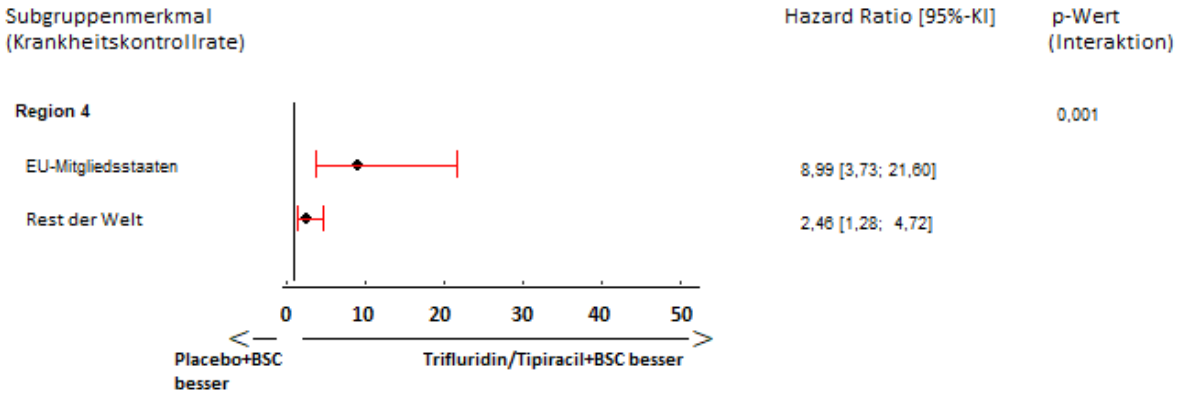


Abbildung 45: Forest-Plot zur Darstellung der Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Region 4 für **Krankheitskontrollrate** aus der Studie TAGS

4.3.1.3.2.4 Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-STO22)

Für die Krankheitssymptomatik zeigte sich in der Hauptanalyse kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daher werden für diesen Endpunkt keine Subgruppenergebnisse für die Ereigniszeitanalysen präsentiert. Für die Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 ergab die Subgruppenanalyse nach Region 4 keine statistisch signifikanten Effektmodifikationen. Gleichzeitig ergab die Analyse der EU-Population beim Symptom Schmerz einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich zu BSC.

Tabelle 4-64: Subgruppenergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) um mindestens 10 Punkte

Subgruppenfaktor Ausprägung EORTC QLQ-C30	Trifluridin/Tipiracil+BSC		Placebo+BSC		Trifluridin/ Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC HR [95%-KI], p-Wert[b]
	n/N (%)	Median in Monaten[a] [95%-KI]	n/N (%)	Median in Monaten[a] [95%-KI]	
Fatigue – Region 4*, p-Wert=0,0950					
EU-Mitgliedsstaaten	92/145 (63,4)	2,4 [2,0; 3,6]	49/68 (72,1)	1,5 [1,2; 2,3]	0,74 [0,51; 1,07]; 0,1449
Rest der Welt	92/145 (63,4)	2,4 [2,1; 4,3]	33/63 (52,4)	2,5 [1,3; NE]	1,20 [0,78; 1,85]; 0,7214
Übelkeit und Erbrechen – Region 4*, p-Wert=0,2153					
EU-Mitgliedsstaaten	70/144 (48,6)	4,7 [2,8; NE]	34/68 (50,0)	3,7 [2,1; NE]	0,85 [0,56; 1.31]; 0,7530
Rest der Welt	65/146 (44,5)	7,0 [3,9; NE]	22/63 (34,9)	NE [NE; NE]	1,34 [0,82; 2,19]; 0,3473
Schmerz – Region 4*, p-Wert=0,0589					
EU-Mitgliedsstaaten	73/145 (50,3)	5,2 [3,3; NE]	42/68 (61,8)	1,8 [1,2; 3,3]	**0,59 [0,40; 0,88]; 0,1015**
Rest der Welt	67/146 (45,9)	7,8 [4,0; NE]	29/63 (46,0)	10,3 [2,5; NE]	1,05 [0,67; 1,65]; 0,6639
Dyspnoe– Region 4*, p-Wert=0,6341					
EU-Mitgliedsstaaten	57/144 (39,6)	NE [NE; NE]	23/68 (33,8)	NE [NE; NE]	1,08 [0,66; 1,76]; 0,7186
Rest der Welt	53/146 (36,3)	NE [NE; NE]	18/63 (28,6)	NE [NE; NE]	1,33 [0,77; 2,31], 0,1520
Schlaflosigkeit – Region 4*, p-Wert=0,4631					
EU-Mitgliedsstaaten	57/143 (39,9)	NE [NE; NE]	30/68 (44,1)	NE [NE; NE]	0,80 [0,51; 1,25], 0,3064
Rest der Welt	51/144 (35,4)	NE [NE; NE]	21/63 (33,3)	NE [NE; NE]	1,00 [0,59; 1,69], 0,6341

Subgruppenfaktor Ausprägung EORTC QLQ-C30	Trifluridin/Tipiracil+BSC		Placebo+BSC		Trifluridin/ Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC HR [95%-KI], p-Wert[b]
	n/N (%)	Median in Monaten[a] [95%-KI]	n/N (%)	Median in Monaten[a] [95%-KI]	
Appetitlosigkeit – Region 4*, p-Wert=0,1892					
EU-Mitgliedsstaaten	71/144 (49,3)	4,7 [2,8; NE]	40/68 (58,8)	2,2 [1,3, 4,6]	0,74 [0,50, 1,09], 0,0772
Rest der Welt	64/146 (43,8)	NE [NE; NE]	26/63 (41,3)	NE [NE; NE]	1,10 [0,69, 1,76], 0,7222
Verstopfung – Region 4*, p-Wert=0,7185					
EU-Mitgliedsstaaten	63/144 (43,8)	9,9 [4,0; NE]	24/66 (36,4)	NE [NE; NE]	1,12 [0,69; 1,79]; 0,6291
Rest der Welt	43/145 (29,7)	NE [NE; NE]	14/63 (22,2)	NE [NE; NE]	1,32 [0,72; 2,42], 0,8205
Diarrhö – Region 4*, p-Wert=0,7585					
EU-Mitgliedsstaaten	47/143 (32,9)	NE [NE; NE]	15/67 (22,4)	NE [NE; NE]	1,55 [0,86; 2,79]; 0,4761
Rest der Welt	35/146 (24,0)	NE [NE; NE]	12/63 (19,0)	NE [NE; NE]	1,33 [0,68; 2,58]; 0,3380

*: von der EMA post hoc geforderte Subgruppenanalyse

a: Kaplan-Meier-Schätzung

b: HR und 95%-KI aus Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert aus Log-Rank-Test; jeweils adjustiert bezüglich Region, ECOG-PS zu Studienbeginn und vorheriger Ramucirumab Behandlung

BSC: Best Supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; NE: Nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik anhand des EORTC QLQ-STO22 ergab sich für das Symptom Ernährungseinschränkungen ein Hinweis auf unterschiedliche Effekte. Für Patienten aus EU-Mitgliedsstaaten zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Trifluridin/Tipiracil+BSC (HR [95%-KI]: 0,55 [0,35; 0,88], p=0,1152). Das Ergebnis des Konfidenzintervalls und das des p-Werts weichen voneinander ab, da das Konfidenzintervall modellbasiert und der p-Wert auf Basis eines Log-Rank-Tests berechnet wurde. Zur Feststellung der statistischen Signifikanz wird das modellbasierte Konfidenzintervall herangezogen. Für Patienten aus der übrigen Welt zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95%-KI]: 1,20 [0,68; 2,09]; p=0,7888). Diese Abweichung der EU- von der Gesamtpopulation stellt eine Effektmodifikation dar. Da ein beträchtlicher Teil der Patienten aus den Nicht-EU-Mitgliedsstaaten aus Japan stammt, lässt sich auf eine Effektmodifikation durch Unterschiede in Tumorbiologie und Versorgungskontext schließen (Bali et al., 2013; Merchant et al., 2014; Lin et al., 2015).

Zudem zeigte der EORTC QLQ-STO22 in der EU-Population abweichend von der ITT-Analyse beim Symptom gastrointestinaler Schmerz einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Trifluridin/Tipiracil+BSC im Vergleich zu BSC.

Tabelle 4-65: Subgruppenergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-STO22) um mindestens 10 Punkte

Subgruppenfaktor Ausprägung EORTC QLQ-STO22	Trifluridin/Tipiracil+BSC		Placebo+BSC		Trifluridin/ Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC HR [95%-KI], p-Wert[b]
	n/N (%)	Median in Monaten[a] [95%-KI]	n/N (%)	Median in Monaten[a] [95%-KI]	
Dysphagie – Region 4*, p-Wert=0,0747					
EU-Mitgliedsstaaten	69/144 (47,9)	7,9 [2,8; NE]	35/66 (53,0)	3,1 [2,1, NE]	0,79 [0,52; 1,20]; 0,8709
Rest der Welt	73/146 (50,0)	5,8 [3,3; NE]	23/63 (36,5)	NE [NE; NE]	1,37 [0,85; 2,22]; 0,4975
Ernährungseinschränkungen – Region 4*, p-Wert=0,0423					
EU-Mitgliedsstaaten	53/144 (36,8)	NE [NE; NE]	35/67 (52,2)	3,7 [1,8; NE]	**0,55 [0,35; 0,88]; 0,1152**
Rest der Welt	55/146 (37,7)	NE [NE; NE]	19/63 (30,2)	NE [NE; NE]	1,20 [0,68; 2,09]; 0,7888
Gastrointestinaler Schmerz – Region 4*, p-Wert=0,0706					
EU-Mitgliedsstaaten	51/144 (35,4)	NE [NE; NE]	36/67 (53,7)	3,3 [1,8; NE]	**0,58 [0,37; 0,92]; 0,0697**
Rest der Welt	55/146 (37,7)	NE [NE; NE]	23/63 (36,5)	NE [NE; NE]	1,09 [0,65; 1,85]; 0,6102
Reflux – Region 4*, p-Wert=0,0687					
EU-Mitgliedsstaaten	80/144 (55,6)	3,9 [2,3; 8,2]	37/67 (55,2)	2,4 [1,2; NE]	0,85 [0,57; 1;28]; 0,4831
Rest der Welt	62/146 (42,5)	NE [NE; NE]	19/63 (30,2)	NE [NE; NE]	1,52 [0,90; 2,58]; 0,1644
Angst – Region 4*, p-Wert=0,1076					
EU-Mitgliedsstaaten	68/143 (47,6)	5,7 [2,8; NE]	34/66 (51,5)	2,4 [1,6; NE]	0,67 [0,43; 1,06]; 0,4240
Rest der Welt	65/146 (44,5)	8,8 [5,2; NE]	24/63 (38,1)	NE [NE; NE]	1,47 [0,88; 2,45]; 0,0642
Trockener Mund – Region 4*, p-Wert=0,1498					
EU-Mitgliedsstaaten	56/144 (38,9)	NE [NE; NE]	31/67 (46,3)	5,6 [2,3; NE]	0,85 [0,54; 1,34]; 0,6702
Rest der Welt	64/145 (44,1)	NE [NE; NE]	20/63 (31,7)	NE [NE; NE]	1,40 [0,84; 2,32]; 0,4939

Subgruppenfaktor Ausprägung EORTC QLQ-STO22	Trifluridin/Tipiracil+BSC		Placebo+BSC		Trifluridin/ Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC HR [95%-KI], p-Wert[b]
	n/N (%)	Median in Monaten[a] [95%-KI]	n/N (%)	Median in Monaten[a] [95%-KI]	
Körperbild – Region 4*, p-Wert=0,2085					
EU-Mitgliedsstaaten	37/138 (26,8)	NE [NE; NE]	16/67 (23,9)	NE [NE; NE]	1,15 [0,64; 2,08]; 0,7483
Rest der Welt	56/146 (38,6)	NE [NE; NE]	12/63 (19,0)	NE [NE; NE]	2,01 [1,07; 3,78]; 0,1235
Haarverlust – Region 4*, p-Wert=0,2935					
EU-Mitgliedsstaaten	34/144 (23,6)	NE [NE; NE]	9/67 (13,4)	NE [NE; NE]	1,53 [0,72; 3,25]; 0,3681
Rest der Welt	28/146 (19,2)	NE [NE; NE]	4/63 (6,3)	NE [NE; NE]	3,10 [1,07; 9,00]; 0,0466
Geschmacksverlust – Region 4*, p-Wert=0,7037					
EU-Mitgliedsstaaten	61/143 (42,7)	NE [NE; NE]	20/67 (29,9)	NE [NE; NE]	1,56 [0,93; 2,61]; 0,4054
Rest der Welt	55/146 (37,7)	NE [NE; NE]	19/63 (30,2)	NE [NE; NE]	1,42 [0,83; 2,43]; 0,6184

*: von der EMA post hoc geforderte Subgruppenanalyse

a: Kaplan-Meier-Schätzung

b: HR und 95%-KI aus Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert aus Log-Rank-Test; jeweils adjustiert bezüglich Region, ECOG-PS zu Studienbeginn und vorheriger Ramucirumab Behandlung

BSC: Best Supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; NE: Nicht erreicht; QLQ-STO22: Quality of Life Questionnaire-Magen 22

4.3.1.3.2.5 Gesundheitszustand

Tabelle 4-66: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥2

Subgruppenfaktor Ausprägung	Trifluridin/Tipiracil+BSC		Placebo+BSC		Trifluridin/ Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC HR [95%-KI], p-Wert[b]
	n/N (%)	Median in Monaten[a] [95%-KI]	n/N (%)	Median in Monaten[a] [95%-KI]	
Ethnische Zugehörigkeit, p-Wert=0,0440					
Kaukasier/weißer Hautfarbe	190/244 (77,9)	4,2 [3,3; 4,6]	94/113 (83,2)	2,3 [1,9; 2,8]	**0,71 [0,55; 0,91], 0,0079**
Asiatisch/ orientalisch	44/51 (86,3)	5,7 [4,2; 6,5]	28/29 (96,6)	5,6 [1,7; 8,8]	1,06 [0,63; 1,78], 0,8351
Andere	30/42 (71,4)	3,8 [2,5; 4,4]	23/28 (82,1)	1,9 [1,0; 2,5]	**0,36 [0,20; 0,66], 0,0010**
Vorbehandlung mit Irinotecan, p-Wert=0,0103					

Subgruppenfaktor Ausprägung	Trifluridin/Tipiracil+BSC		Placebo+BSC		Trifluridin/ Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC HR [95%-KI], p-Wert[b]
	n/N (%)	Median in Monaten[a] [95%-KI]	n/N (%)	Median in Monaten[a] [95%-KI]	
Ja	153/183 (83,6)	4,0 [3,3; 4,5]	84/98 (85,7)	2,5 [2,1; 3,4]	0,91 [0,69; 1,20], 0,5082
Nein	111/154 (72,1)	4,7 [3,6; 5,6]	61/72 (84,7)	2,0 [1,9; 2,7]	**0,53 [0,38; 0,73], 0,0001**
Region 4[*], p-Wert=0,0660					
EU-Mitgliedsstaaten	138/180 (76,7)	3,8 [2,9; 4,5]	83/97 (85,6)	2,1 [1,9; 2,5]	**0,59 [0,45; 0,78], 0,0001**
Rest der Welt	126/157 (80,3)	4,6 [4,0; 5,6]	62/73 (84,9)	2,9 [1,9; 5,0]	0,88 [0,64; 1,19], 0,3937

*: von der EMA post hoc geforderte Subgruppenanalyse

a: Kaplan-Meier-Schätzung

b: HR und 95%-KI aus Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert aus Log-Rank-Test; jeweils adjustiert bezüglich Region, ECOG-PS zu Studienbeginn und vorheriger Ramucirumab Behandlung

BSC: Best Supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten;

Wie bei den präspezifizierten Subgruppenanalysen für das Gesamtüberleben und dem progressionsfreien Überleben zeigen auch die Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥2 konsistent den Vorteil einer Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung gegenüber Placebo+BSC (Abbildung 46).

Für den Endpunkt Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥2 zeigte sich für kaukasische Patienten sowie Patienten mit „anderer ethnischer Zugehörigkeit“ ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Trifluridin/Tipiracil+BSC (Kaukasisch: HR [95%-KI]: 0,71 [0,55; 0,91], p=0,0079 versus Andere: HR [95%-KI]: 0,36 [0,20; 0,66], p=0,0010). Für asiatische Patienten zeigt sich kein signifikanter Effekt (HR [95%-KI]: 1,06 [0,63; 1,78], p=0,8351). Da es sich bei der Gruppe der Patienten mit einer „anderen ethnischer Zugehörigkeit“ um eine heterogene Gruppe von Patienten handelt – für den Großteil dieser aus Frankreich und Portugal stammenden Patienten wurden für dieses Merkmal keine Daten erfasst – und da die Relevanz der Ergebnisse asiatischer Patienten für den deutschen Versorgungskontext fraglich ist, wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten, die keine vorherige Behandlung mit Irinotecan erhalten haben, zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Trifluridin/Tipiracil+BSC (HR [95%-KI]: 0,53 [0,38; 0,73], p=0,0001). Bei Patienten mit vorheriger Irinotecan-Behandlung war der Unterschied in der Zeit der Verschlechterung des ECOG-PS bei einem Wert von 2 oder schlechter nicht signifikant (HR [95%-KI]: 0,91 [0,69; 1,20], p=0,5082). Da die Effekte gleichgerichtet sind, wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

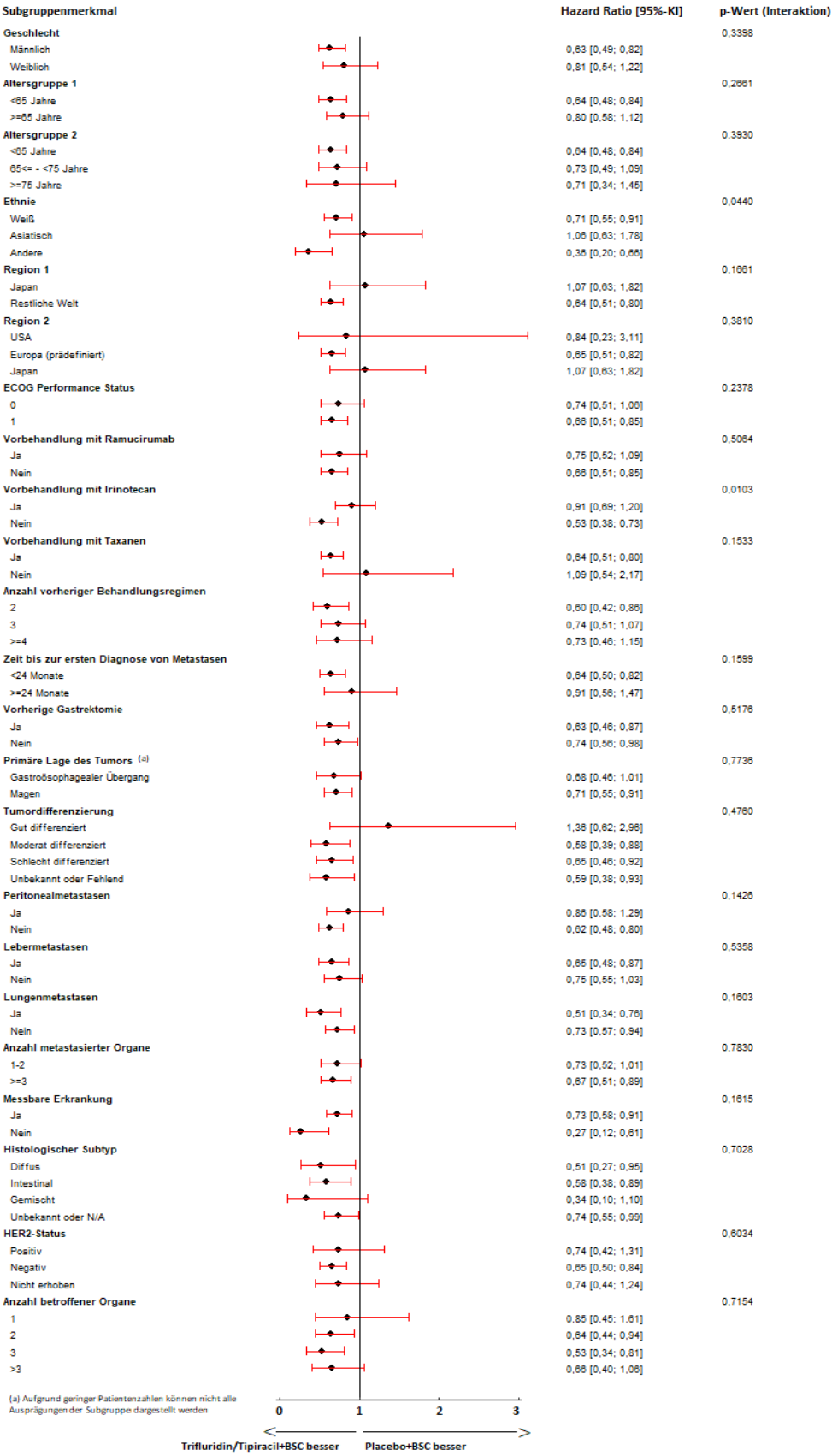


Abbildung 46: Forest-Plot zur Darstellung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den **Gesundheitszustand** aus der Studie TAGS

Die Subgruppenanalyse nach Region 4 ergab keine statistisch signifikante Effektmodifikation (siehe Tabelle 4-66 und Abbildung 47).

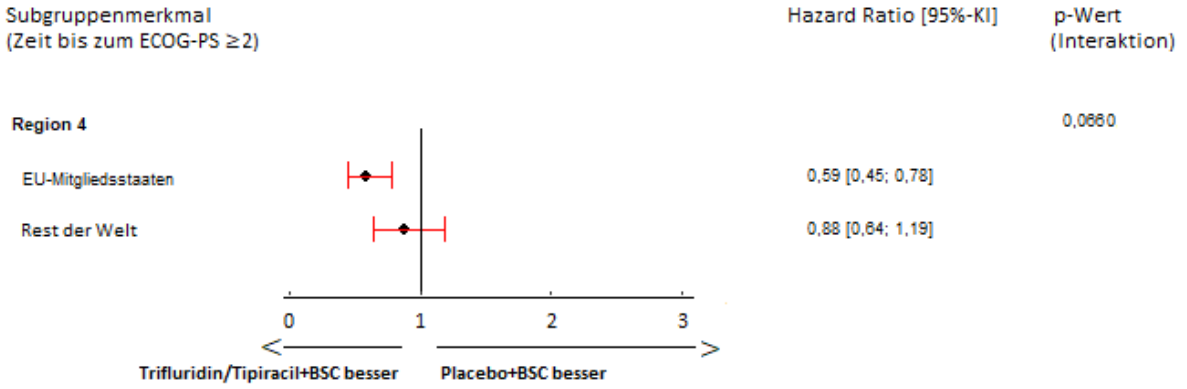


Abbildung 47: Forest-Plot zur Darstellung der Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Region 4 für **Gesundheitszustand** aus Studie TAGS

4.3.1.3.2.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Tabelle 4-67: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) um mindestens 10 Punkte

Subgruppenfaktor Ausprägung	Trifluridin/Tipiracil+BSC		Placebo+BSC		Trifluridin/ Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC
	n/N (%)	Median in Monaten[a] [95%-KI]	n/N (%)	Median in Monaten[a] [95%-KI]	HR [95%-KI], p-Wert[b]
Globaler Gesundheitsstatus – Region 4*, p-Wert=0,1202					
EU-Mitgliedsstaaten	65/142 (45,8)	7,1 [3,6; NE]	36/67 (53,7)	2,7 [1,9; NE]	0,70 [0,44; 1,11]; 0,0622
Rest der Welt	76/146 (52,1)	4,9 [3,0; NE]	27/63 (42,9)	NE [NE; NE]	1,16 [0,74; 1,83]; 0,1291
Körperliche Funktion – Region 4*, p-Wert=0,0277					
EU-Mitgliedsstaaten	74/145 (51,0)	4,9 [3,1; NE]	33/68 (48,5)	5,6 [2,2; NE]	1,06 [0,68; 1,64], 0,4733
Rest der Welt	79/146 (54,1)	5,1 [2,4; 7,3]	19/63 (30,2)	NE [NE; NE]	**2,42 [1,41; 4,15], 0,0024**
Rollenfunktion – Region 4*, p-Wert=0,1085					
EU-Mitgliedsstaaten	86/145 (59,3)	2,9 [2,2; 3,9]	43/68 (63,2)	1,8 [1,2; 3,7]	0,84 [0,58; 1,23]; 0,3815
Rest der Welt	88/146 (60,3)	3,4 [2,1; 4,5]	30/63 (47,6)	NE [NE; NE]	1,31 [0,85; 2,01]; 0,3993

Subgruppenfaktor Ausprägung	Trifluridin/Tipiracil+BSC		Placebo+BSC		Trifluridin/ Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC HR [95%-KI], p-Wert[b]
	n/N (%)	Median in Monaten[a] [95%-KI]	n/N (%)	Median in Monaten[a] [95%-KI]	
Emotionale Funktion – Region 4*, p-Wert=0,7513					
EU-Mitgliedsstaaten	67/143 (46,9)	7,9 [3,3; NE]	26/67 (38,8)	NE [NE; NE]	1,16 [0,73; 1,85]; 0,2880
Rest der Welt	52/146 (35,6)	NE [NE; NE]	21/63 (33,3)	NE [NE; NE]	1,09 [0,64; 1,85]; 0,4442
Kognitive Funktion – Region 4*, p-Wert=0,5078					
EU-Mitgliedsstaaten	62/143 (43,4)	NE [NE; NE]	29/67 (43,3)	5,6 [2,5; NE]	1,10 [0,70; 1,72]; 0,2485
Rest der Welt	60/146 (41,1)	NE [NE; NE]	20/63 (31,7)	NE [NE; NE]	1,33 [0,80; 2,22]; 0,1870
Soziale Funktion – Region 4*, p-Wert=0,4701					
EU-Mitgliedsstaaten	66/143 (46,2)	9,5 [3,4; NE]	30/67 (44,8)	NE [NE; NE]	0,99 [0,63; 1,54]; 0,5914
Rest der Welt	73/146 (50,0)	5,8 [3,4; NE]	26/63 (41,3)	NE [NE; NE]	1.18 [0.75; 1.85]; 0.5770

*: von der EMA post hoc geforderte Subgruppenanalyse

a: Kaplan-Meier-Schätzung

b: HR und 95%-KI aus Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert aus Log-Rank-Test; jeweils adjustiert bezüglich Region, ECOG-PS zu Studienbeginn und vorheriger Ramucirumab Behandlung

BSC: Best Supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; NE: Nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30

Für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ ergab sich für die Skala „Körperliche Funktion“ für die Subgruppe Region 4 ein Hinweis auf unterschiedliche Effekte. Für Patienten aus Nicht-EU-Mitgliedstaaten zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Trifluridin/Tipiracil+BSC (HR [95%-KI]: 2,42 [1,41; 4,15], p=0,0024). Bei Patienten aus den EU-Mitgliedsstaaten war der Unterschied in der Zeit bis zur Verschlechterung der „Körperlichen Funktion“ nicht signifikant (HR [95%-KI]: 1,06 [0,68; 1,64], p=0,4733). Dieser Unterschied stellt eine Effektmodifikation dar. Da ein beträchtlicher Teil der Patienten aus den Nicht-EU-Mitgliedsstaaten aus Japan stammt, lässt sich auf eine Effektmodifikation durch Unterschiede in Tumorbiologie und Versorgungskontext schließen (Bali et al., 2013; Merchant et al., 2014; Lin et al., 2015). Für die übrigen Komponenten ergaben sich für die Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte keine statistisch signifikanten Effektmodifikationen durch die Subgruppenanalyse nach Region 4.

4.3.1.3.2.7 Unerwünschte Ereignisse

Gesamtrate UE

Tabelle 4-68: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines UE

Subgruppenfaktor Ausprägung	Trifluridin/Tipiracil+BSC		Placebo+BSC		Trifluridin/ Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC
	n/N (%)	Median in Monaten[a] [95%-KI]	n/N (%)	Median in Monaten[a] [95%-KI]	HR [95%-KI], p-Wert[b]
Lebermetastasen, p-Wert=0,0011					
Ja	189/195 (96,9)	0,5 [0,4; 0,5]	82/87 (94,3)	0,3 [0,3; 0,5]	0,93 [0,72; 1,21], 0,5813
Nein	137/140 (97,9)	0,4 [0,3; 0,5]	75/81 (92,6)	0,6 [0,5; 0,9]	**1,78 [1,33; 2,38], <0,0001**
Vorbehandlung mit Ramucirumab, p-Wert=0,0272					
Ja	111/113 (98,2)	0,3 [0,3; 0,5]	47/55 (85,5)	0,6 [0,4; 1,0]	**1,75 [1,24; 2,49], 0,0015**
Nein	215/222 (96,8)	0,5 [0,4; 0,5]	110/113 (97,3)	0,4 [0,3; 0,5]	1,07 [0,85; 1,34], 0,5836
Region 4*, p-Wert=0,0020					
EU-Mitgliedsstaaten	172/179 (96,1)	0,4 [0,3; 0,5]	92/96 (95,8)	0,3 [0,3; 0,5]	0,95 [0,74; 1,23], 0,6964
Rest der Welt	154/156 (98,7)	0,5 [0,4; 0,5]	65/72 (90,3)	0,8 [0,5; 1,0]	**1,97 [1,45; 2,68], <0,0001**

*: von der EMA post hoc geforderte Subgruppenanalyse

a: Kaplan-Meier-Schätzung

b: HR und 95%-KI aus Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert aus Log-Rank-Test; jeweils adjustiert bezüglich Region, ECOG-PS zu Studienbeginn und vorheriger Ramucirumab Behandlung

BSC: Best Supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; UE: Unerwünschtes Ereignis

Eine grafische Darstellung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Zeit bis zum Auftreten eines UE befindet sich in Abbildung 48.

Für die Zeit bis zum Auftreten eines UE zeigte sich für Patienten mit Lebermetastasen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95%-KI]: 0,93 [0,72; 1,21], p=0,5813). Bei Patienten ohne Lebermetastasen ergab sich dagegen ein signifikanter Effekt zuungunsten von Trifluridin/Tipiracil+BSC (HR [95%-KI]: 1,78 [1,33; 2,38], p<0,0001). Die Therapie mit Trifluridin/Tipiracil+BSC erzeugt bereits im ersten Zyklus unerwünschte hämatologische Ereignisse wie z. B. Neutropenie. BSC-Patienten ohne Lebermetastasen haben generell keine erhöhten hämatologischen Nebenwirkungsereignisse. Dies könnte den Effekt bei Patienten ohne Lebermetastasen erklären.

Für Patienten, die eine vorherige Behandlung mit Ramucirumab erhalten haben, zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Trifluridin/Tipiracil+BSC (HR [95%-KI]: 1,75 [1,24; 2,49], p=0,0015). Bei Patienten ohne eine solche Vortherapie war der Unterschied in der Zeit bis zum Auftreten eines UE nicht signifikant (HR [95%-KI]:1,07 [0,85; 1,34], p=0,5836). Da die Effekte für beide Patientengruppen gleichgerichtet sind, wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

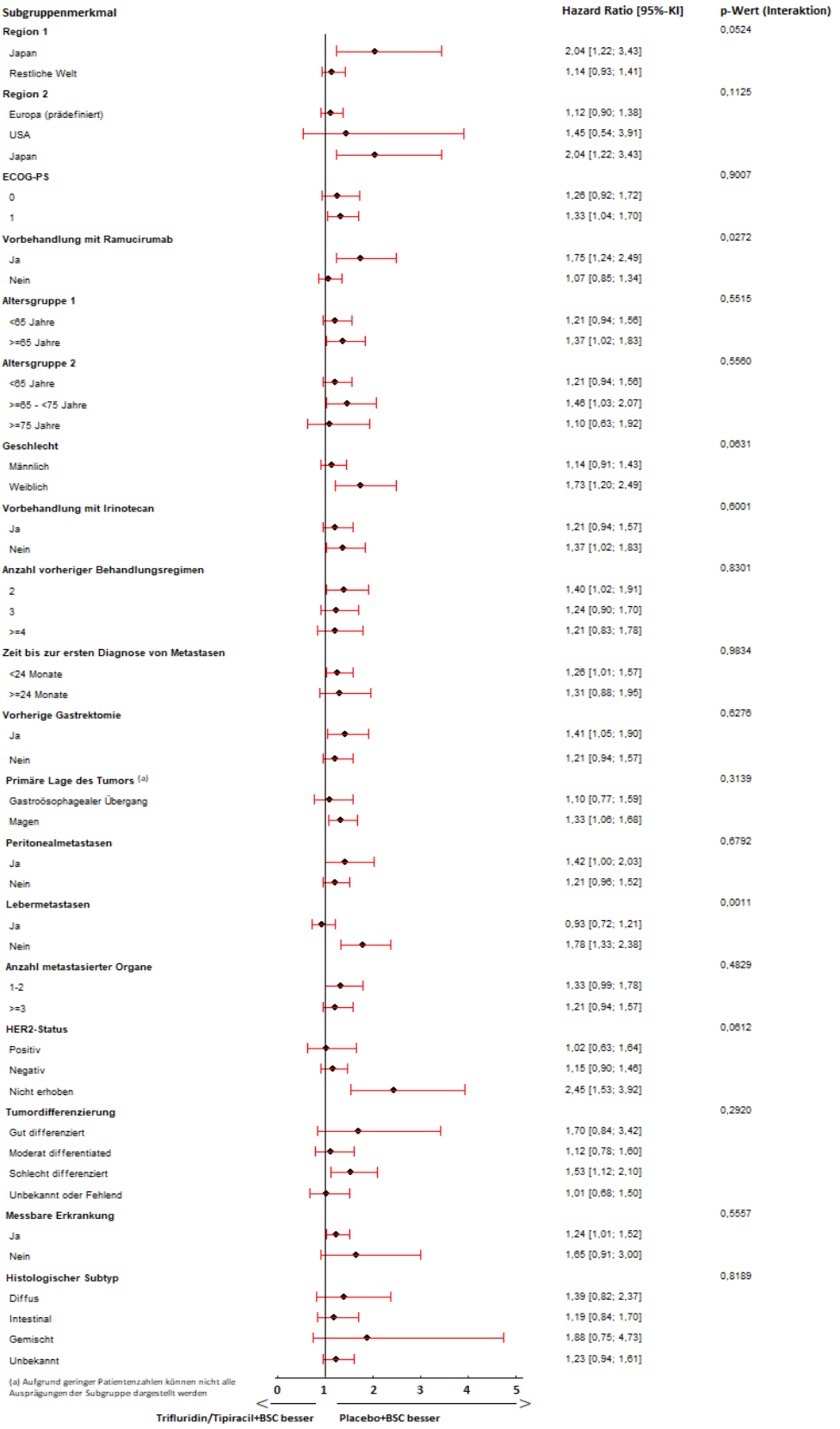


Abbildung 48: Forest-Plot zur Darstellung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen für **Zeit bis zum Auftreten eines UE** aus der Studie TAGS

Bei Patienten aus den EU-Mitgliedsstaaten zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95%-KI]: 0,95 [0,74; 1,23], p=0,6964). Für Patienten aus der übrigen Welt war der Effekt statistisch signifikant zuungunsten von Trifluridin/Tipiracil+BSC (HR [95%-KI]: 1,97 [1,45; 2,68], p<0,0001). Dieser Unterschied stellt eine Effektmodifikation dar. Da ein beträchtlicher Teil der Patienten aus den Nicht-EU-Mitgliedsstaaten aus Japan stammt, lässt sich auf eine Effektmodifikation durch Unterschiede in Tumorbiologie und Versorgungskontext schließen (siehe Tabelle 4-68 und Abbildung 49).

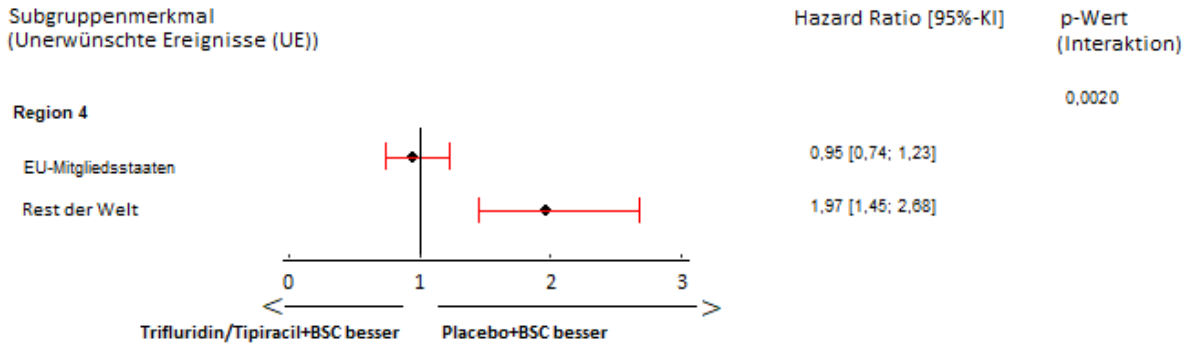


Abbildung 49: Forest-Plot zur Darstellung der Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Region 4 für **Zeit bis zum Auftreten eines UE** aus der Studie TAGS

Gesamtrate SUE

Tabelle 4-69: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines SUE

Endpunkt Subgruppenfaktor Ausprägung	Trifluridin/Tipiracil+BSC		Placebo+BSC		Trifluridin/ Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC
	n/N (%)	Median in Monaten[a] [95%-KI]	n/N (%)	Median in Monaten[a] [95%-KI]	HR [95%-KI], p-Wert[b]
Region 4*, p-Wert=0,0216					
EU-Mitgliedsstaaten	79/179 (44,1)	4,6 [3,8; 10,7]	49/96 (51,0)	2,5 [1,4; NE]	**0,60 [0,42; 0.87], 0,0066**
Rest der Welt	64/156 (41,0)	5,4 [3,9; 12,1]	21/72 (29,2)	NE [NE; NE]	1,26 [0,77; 2,07], 0,3515

*: von der EMA post hoc geforderte Subgruppenanalyse

a: Kaplan-Meier-Schätzung

b: HR und 95%-KI aus Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert aus Log-Rank-Test; jeweils adjustiert bezüglich Region, ECOG-PS zu Studienbeginn und vorheriger Ramucirumab Behandlung

BSC: Best Supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; NE: Nicht erreicht; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Für die Zeit bis zum Auftreten eines SUE zeigte sich in der Hauptanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daher werden für diesen Endpunkt lediglich die Subgruppenergebnisse für die von der EMA post hoc geforderte Subgruppe Region 4 präsentiert. Eine grafische Darstellung der Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zum Auftreten eines SUE befindet sich in Abbildung 50.

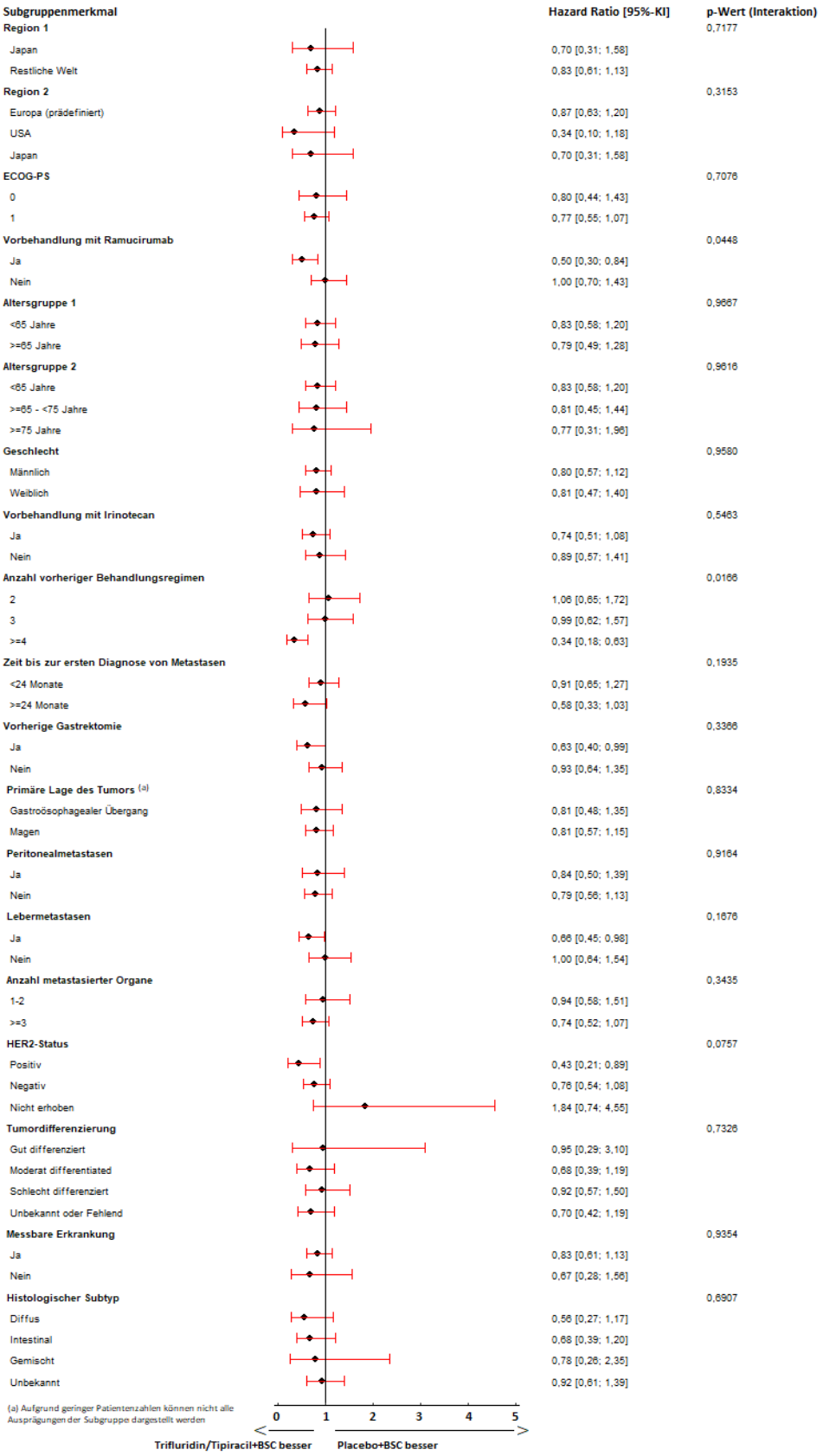


Abbildung 50: Forest-Plot zur Darstellung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen für **Zeit bis zum Auftreten eines SUE** aus der Studie TAGS

Bei Patienten aus den EU-Mitgliedsstaaten zeigte sich hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten eines SUE ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Trifluridin/Tipiracil+BSC (HR [95%-KI]: 0,60 [0,42; 0.87], p=0,0066). Für Patienten aus der übrigen Welt lag kein statistisch signifikanter Wert vor (HR [95%-KI]: 1,26 [0,77; 2,07], p=0,3515). Dieser Unterschied stellt eine Effektmodifikation dar. Da ein beträchtlicher Teil der Patienten aus den Nicht-EU-Mitgliedsstaaten aus Japan stammt, lässt sich auf eine Effektmodifikation durch Unterschiede in Tumorbiologie und Versorgungskontext schließen (siehe Tabelle 4-69 und Abbildung 51).

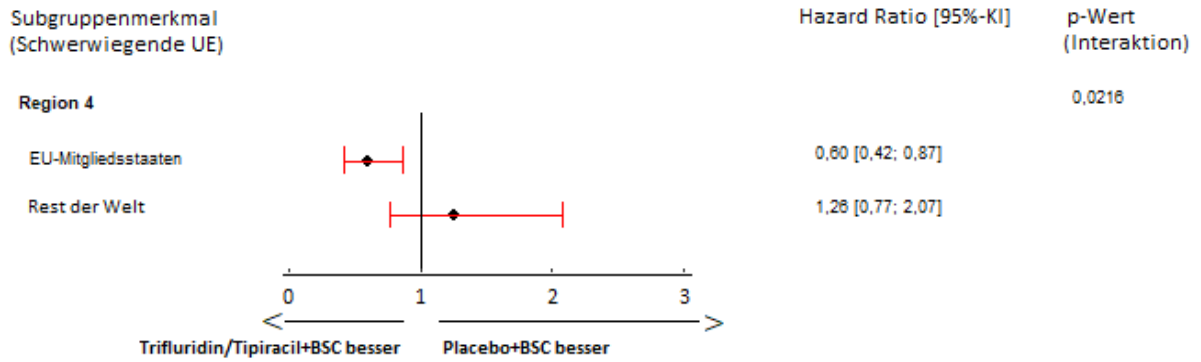


Abbildung 51: Forest-Plot zur Darstellung der Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Region 4 für **Zeit bis zum Auftreten eines SUE** aus Studie TAGS

Gesamtrate UE vom CTCAE-Grad ≥3

Tabelle 4-70: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines UE vom CTCAE-Grad ≥3

Subgruppenfaktor Ausprägung	Trifluridin/Tipiracil+BSC		Placebo+BSC		Trifluridin/ Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC HR [95%-KI], p-Wert[b]
	n/N (%)	Median in Monaten[a] [95%-KI]	n/N (%)	Median in Monaten[a] [95%-KI]	
Anzahl metastasierter Organe, p-Wert=0,0386					
1-2	121/154 (78,6)	1,6 [1,2; 1,9]	33/71 (46,5)	3,3 [1,8; NE]	**1,91 [1,30; 2,81], 0,0008**
≥3	146/181 (80,7)	1,5 [1,2; 1,8]	64/97 (66,0)	1,4 [1,0; 1,9]	1,14 [0,85; 1,53], 0,3732
Region 4*, p-Wert=0,0202					
EU-Mitgliedsstaaten	143/179 (79,9)	1,5 [1,2; 1,9]	62/96 (64,6)	1,4 [1,0; 2,3]	1,12 [0,83; 1,52], 0,4525
Rest der Welt	124/156 (79,5)	1,6 [1,3; 1,9]	35/73 (48,6)	3,6 [1,6; NE]	**1,99 [1,36; 2,90], 0,0003**

*: von der EMA post hoc geforderte Subgruppenanalyse

a: Kaplan-Meier-Schätzung

b: HR und 95%-KI aus Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert aus Log-Rank-Test; jeweils adjustiert bezüglich Region, ECOG-PS zu Studienbeginn und vorheriger Ramucirumab Behandlung

BSC: Best Supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; NE: Nicht erreicht; UE: Unerwünschtes Ereignis

Eine grafische Darstellung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum Auftreten eines UE vom CTCAE-Grad ≥3 befindet sich in Abbildung 52. Für den Endpunkt UE vom CTCAE-Grad ≥3 ergaben sich für zwei Subgruppenanalysen Hinweise auf unterschiedliche Effekte zwischen den Subgruppen.

Für die Zeit bis zum Auftreten eines UE vom CTCAE-Grad ≥3 zeigte sich für Patienten mit mehr als 2 metastasierten Organen kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95%-KI]: 1,14 [0,85; 1,53], p=0,3732). Bei Patienten mit 1-2 metastasierten Organen ergab sich dagegen ein signifikanter Effekt zuungunsten von Trifluridin/Tipiracil+BSC (HR [95%-KI]: 1,91 [1,30; 2,81], p=0,0008). Da die Effekte für beide Patientengruppen gleichgerichtet sind, wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

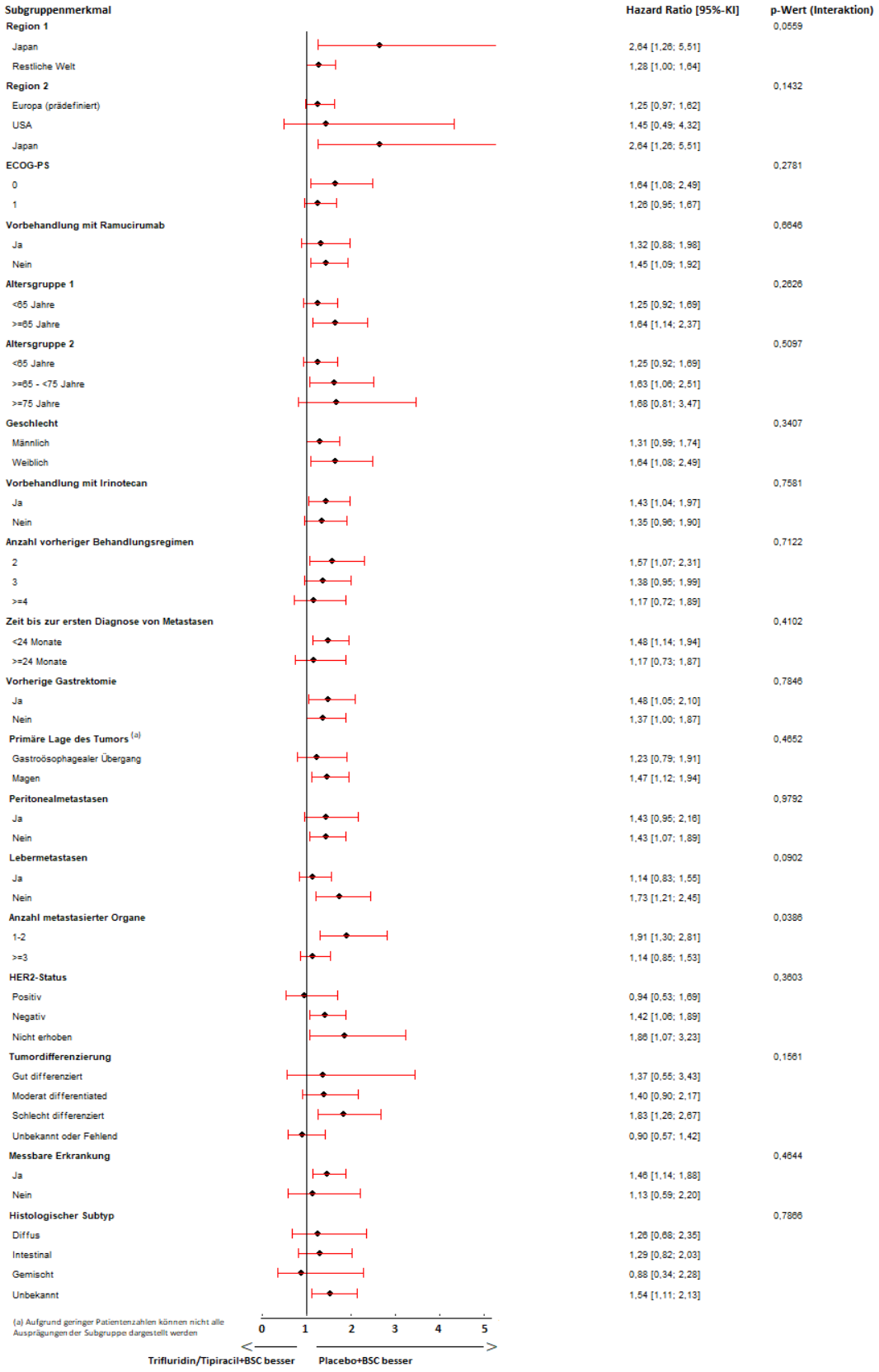


Abbildung 52: Forest-Plot zur Darstellung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen für **Zeit bis zum Auftreten eines UE vom CTCAE-Grad ≥3** aus der Studie TAGS

Bei Patienten aus den EU-Mitgliedsstaaten zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95%-KI]: 1,12 [0,83; 1,52], p=0,4525). Für Patienten aus der übrigen Welt war der Effekt statistisch signifikant zuungunsten von Trifluridin/Tipiracil+BSC (HR [95%-KI]: 1,99 [1,36; 2,90], p=0,0003). Dieser Unterschied stellt eine Effektmodifikation dar. Da ein beträchtlicher Teil der Patienten aus den Nicht-EU-Mitgliedsstaaten aus Japan stammt, lässt sich auf eine Effektmodifikation durch Unterschiede in Tumorbiologie und Versorgungskontext schließen (siehe Tabelle 4-70 und Abbildung 53).

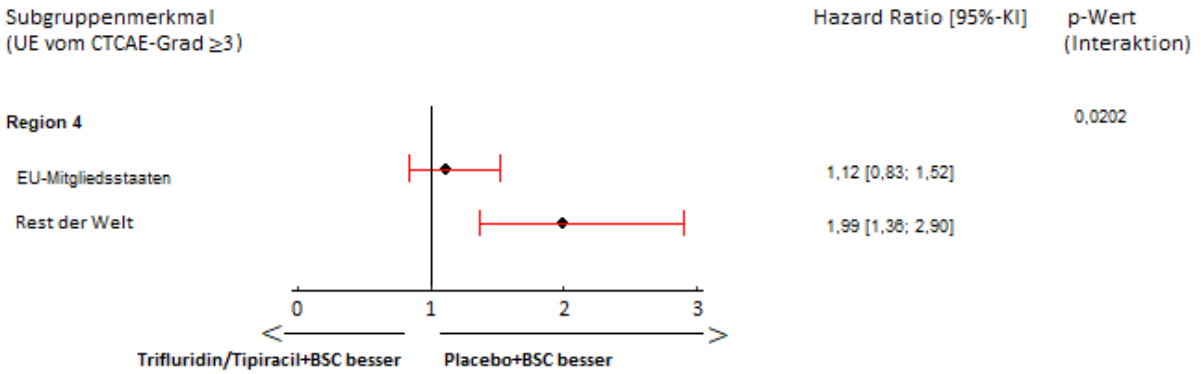


Abbildung 53: Forest-Plot zur Darstellung der Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Region 4 für **Zeit bis zum Auftreten eines UE vom CTCAE-Grad ≥3** aus der Studie TAGS

UE die zum Therapieabbruch führen

Tabelle 4-71: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines UE das zum Therapieabbruch führt

Endpunkt Subgruppenfaktor Ausprägung	Trifluridin/Tipiracil+BSC		Placebo+BSC		Trifluridin/ Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC HR [95%-KI], p-Wert[b]
	n/N (%)	Median in Monaten[a] [95%-KI]	n/N (%)	Median in Monaten[a] [95%-KI]	
Vorbehandlung mit Irinotecan, p-Wert=0,0442					
Ja	24/183 (13,1)	NE [11,3; NE]	11/97 (11,3)	NE [NE; NE]	0,99 [0,48; 2,03], 0,9818
Nein	19/152 (12,5)	NE [11,1; NE]	17/71 (23,9)	NE [4,6; NE]	**0,33 [0,17; 0,66], 0,0010**
Region 4*, p-Wert =0,2578					
EU-Mitgliedsstaaten	24/179 (13,4)	NE [11,3; NE]	19/96 (19,8)	NE [NE; NE]	**0,49 [0,26; 0,91], 0,0225**
Rest der Welt	19/156 (12,2)	NE [11,1; NE]	9/72 (12,5)	NE [NE; NE]	0,77 [0,35; 1,72], 0,5233

*: von der EMA post hoc geforderte Subgruppenanalyse

a: Kaplan-Meier-Schätzung

b: HR und 95%-KI aus Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert aus Log-Rank-Test; jeweils adjustiert bezüglich Region, ECOG-PS zu Studienbeginn und vorheriger Ramucirumab Behandlung

BSC: Best Supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; NE: Nicht erreicht; UE: Unerwünschtes Ereignis

Eine grafische Darstellung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum Auftreten eines UE, das zum Therapieabbruch führt, befindet sich in Abbildung 54. Für die Zeit bis zum Auftreten eines UE, das zum Therapieabbruch führte, zeigte sich für Patienten mit vorheriger Irinotecan-Behandlung kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95%-KI]: 0,99 [0,48; 2,03], p=0,9818). Bei Patienten ohne vorherige Irinotecan-Behandlung ergab sich dagegen ein signifikanter Effekt zugunsten von Trifluridin/Tipiracil+BSC (HR [95%-KI]: 0,33 [0,17; 0,66], p=0,0010). Da die Effekte für beide Patientengruppen gleichgerichtet sind, wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

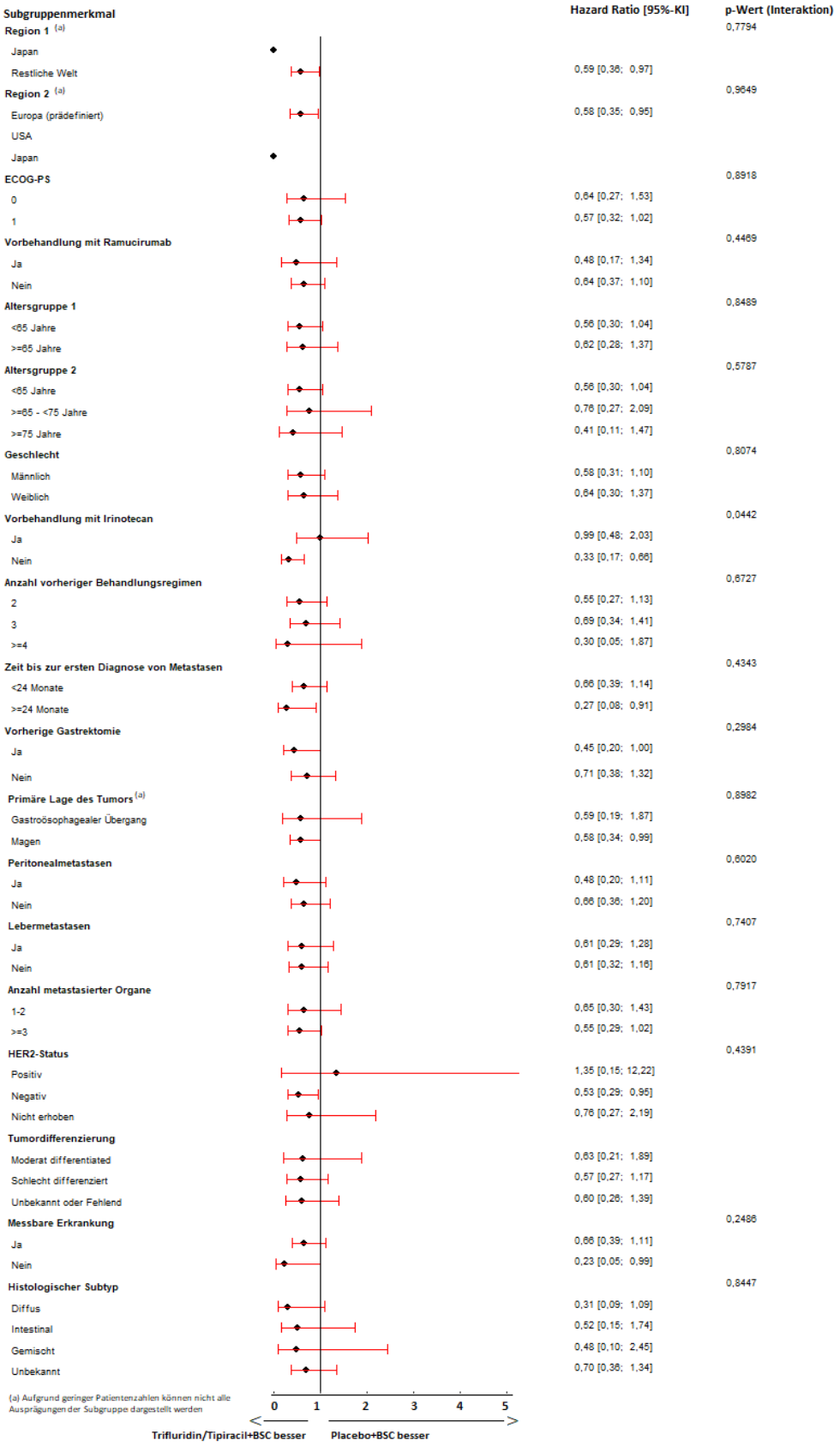


Abbildung 54: Forest-Plot zur Darstellung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen für **Zeit bis zum Auftreten eines UE, das zum Therapieabbruch führt**, aus der Studie TAGS

Die Subgruppenanalyse nach Region 4 ergab keine signifikante Effektmodifikation (siehe Tabelle 4-71 und Abbildung 55).

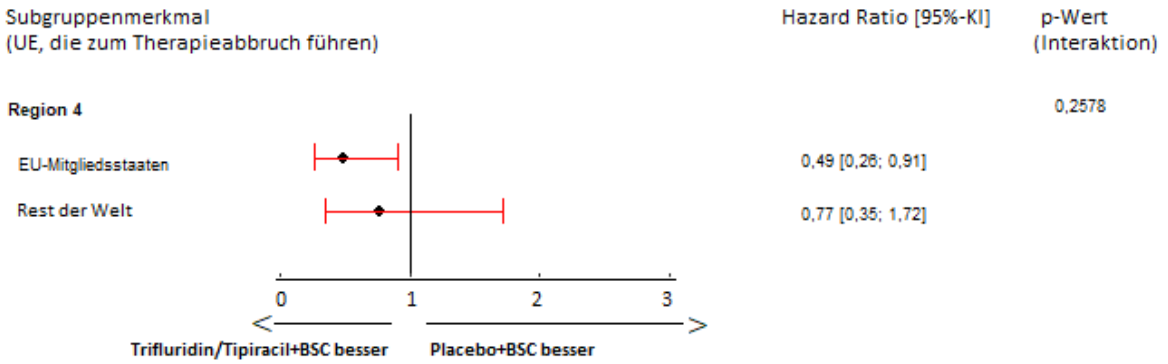


Abbildung 55: Forest-Plot zur Darstellung der Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Region 4 für **Zeit bis zum Auftreten eines UE, das zum Therapieabbruch führt**, aus der Studie TAGS

UE von speziellem Interesse (hämatologische Störungen)

Tabelle 4-72: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines UE von speziellem Interesse (hämatologische Störungen)

Endpunkt **Subgruppenfaktor** **Ausprägung**	**Trifluridin/Tipiracil+BSC**		**Placebo+BSC**		**Trifluridin/ Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC**
	n/N (%)	**Median in Monaten[a] [95%-KI]**	**n/N (%)**	**Median in Monaten[a] [95%-KI]**	**HR [95%-KI], p-Wert[b]**
ECOG-PS, p-Wert=0,0062					
0	94/123 (76,4)	1,0 [1,0; 1,8]	9/68 (13,2)	NE [NE; NE]	**8,74 [4,40; 17,37], <0,0001**
1	145/212 (68,4)	1,0 [1,0; 1,3]	32/100 (32,0)	2,9 [2,8; 4,6]	**2,88 [1,96; 4,24], <0,0001**
Region 4*, p-Wert=0,9107					
EU-Mitgliedsstaaten	122/179 (68,2)	1,1 [1,0; 1,9]	21/96 (21,9)	3,7 [3,7; NE]	**4,02 [2,53; 6,40], <0,0001**
Rest der Welt	117/156 (75,0)	1,0 [1,0; 1,0]	20/72 (27,8)	NE [2,8; NE]	**4,23 [2,62; 6,82], <0,0001**

*: von der EMA post hoc geforderte Subgruppenanalyse

a: Kaplan-Meier-Schätzung

b: HR und 95%-KI aus Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert aus Log-Rank-Test; jeweils adjustiert bezüglich Region, ECOG-PS zu Studienbeginn und vorheriger Ramucirumab Behandlung

BSC: Best Supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; NE: Nicht erreicht; UE: Unerwünschtes Ereignis

Für den Endpunkt hämatologische Störungen ergab sich sowohl für Patienten mit einem ECOG-PS von 0 als auch Patienten mit einem ECOG-PS von 1 ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Trifluridin/Tipiracil+BSC (0: HR [95%-KI]: 8,74 [4,40; 17,37], p<0,0001 versus 1: HR [95%-KI]: 2,88 [1,96; 4,24], p<0,0001). Da der Effekt in dieselbe Richtung zeigt, wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Die Subgruppenanalyse nach Region 4 ergab keine signifikante Effektmodifikation (siehe Tabelle 4-72 und Abbildung 56).

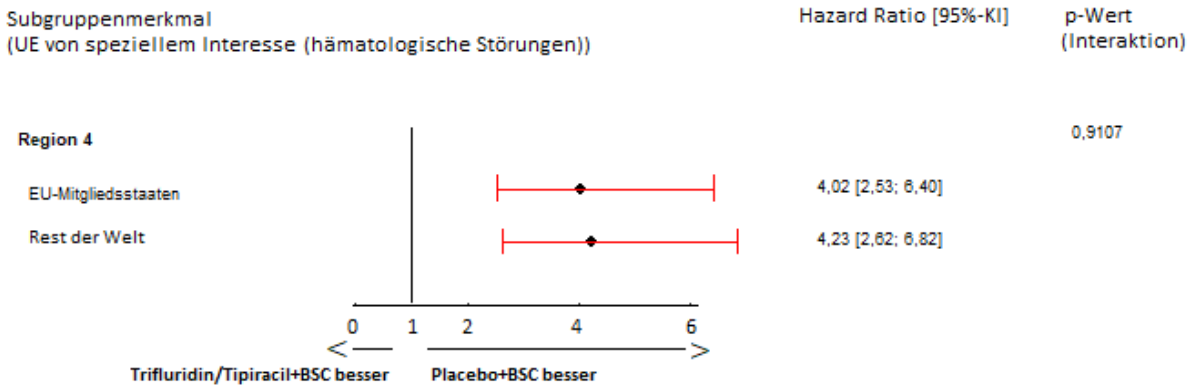


Abbildung 56: Forest-Plot zur Darstellung der Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Region 4 für **Zeit bis zum Auftreten eines UE von speziellem Interesse (hämatologische Störungen)** aus der Studie TAGS

UE von speziellem Interesse (gastrointestinale Störungen)

Für das Auftreten von gastrointestinalen Störungen, die als UE von besonderem Interesse erfasst wurden, zeigte sich in der Hauptanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daher werden für diesen Endpunkt lediglich die Subgruppenergebnisse für die von der EMA post hoc geforderte Subgruppe Region 4 präsentiert. Auch hier zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Tabelle 4-73: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines UE von speziellem Interesse (gastrointestinale Störungen)

Endpunkt **Subgruppenfaktor** **Ausprägung**	**Trifluridin/Tipiracil+BSC**		**Placebo+BSC**		**Trifluridin/ Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC** **HR [95%-KI], p-Wert[b]**
	n/N (%)	**Median in Monaten[a] [95%-KI]**	**n/N (%)**	**Median in Monaten[a] [95%-KI]**	
Region 4*, p-Wert =0,6954					
EU-Mitgliedsstaaten	101/179 (56,4)	1,5 [0,9; 2,3]	43/96 (44,8)	2,5 [1,5; NE]	1,38 [0,97; 1,98], 0,0739
Rest der Welt	83/156 (53,2)	2,9 [1,6; 5,9]	34/72 (47,2)	3,6 [1,8; NE]	1,19 [0,80; 1,78], 0,3906

Endpunkt Subgruppenfaktor Ausprägung	Trifluridin/Tipiracil+BSC		Placebo+BSC		Trifluridin/ Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC HR [95%-KI], p-Wert[b]
	n/N (%)	Median in Monaten[a] [95%-KI]	n/N (%)	Median in Monaten[a] [95%-KI]	
*: von der EMA post hoc geforderte Subgruppenanalyse a: Kaplan-Meier-Schätzung b: HR und 95%-KI aus Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert aus Log-Rank-Test; jeweils adjustiert bezüglich Region, ECOG-PS zu Studienbeginn und vorheriger Ramucirumab Behandlung BSC: Best Supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; NE: Nicht erreicht; UE: Unerwünschtes Ereignis					

Die Subgruppenanalyse nach Region 4 ergab keine signifikante Effektmodifikation (siehe Tabelle 4-73 und Abbildung 57).

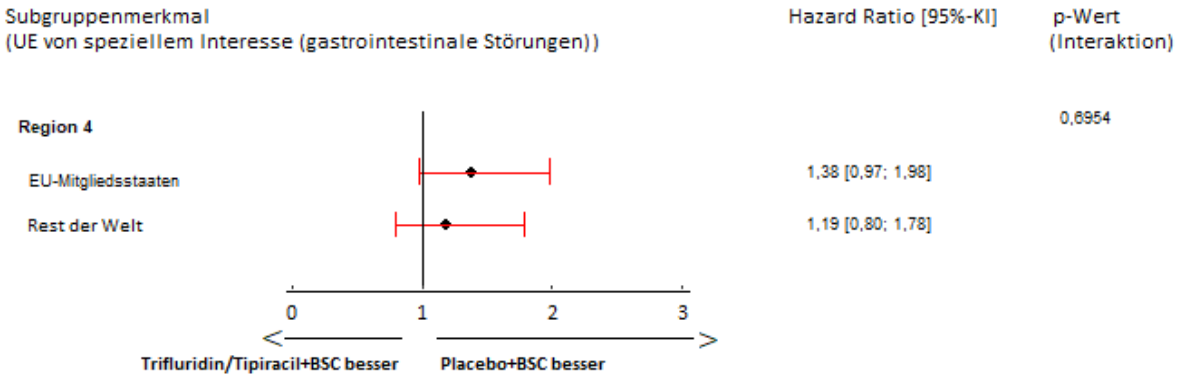


Abbildung 57: Forest-Plot zur Darstellung der Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Region 4 für **Zeit bis zum Auftreten eines UE von speziellem Interesse (gastrointestinale Störungen)** aus der Studie TAGS

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Um den medizinischen Nutzen und den medizinischen Zusatznutzen abzuleiten, wurde die multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie TAGS herangezogen, die Trifluridin/Tipiracil+BSC (N=337) mit Placebo+BSC (N=170) vergleicht.

Mortalität

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben war der primäre Endpunkt in der Studie TAGS. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung gegenüber Placebo+BSC (HR [95%- KI]: 0,6917 [0,5597; 0,8548], p=0,0006). Die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC führt zu einer statistisch signifikanten Reduktion des Risikos für Tod um mehr als 30%. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts wurden 244 Todesfälle (72,4%) im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm und 140 Todesfälle (82,4%) im Placebo+BSC-Arm beobachtet. Das mediane Gesamtüberleben für die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC liegt bei 5,7 Monaten, für den Placebo+BSCArm bei 3,6 Monaten. Die Differenz des medianen Gesamtüberlebens beträgt damit 2,1 Monate.

Die von der EMA im Zulassungsverfahren nachgeforderte Subgruppenanalyse nach Region 4 (EU-Mitgliedsstaaten versus Rest der Welt, siehe auch Abschnitt 4.2.5.5) bestätigt das Ergebnis der Gesamtpopulation und ergab keine statistisch signifikante Effektmodifikation.

Mortalität/Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Die Tumorprogression wurde anhand der Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)-Kriterien (Version 1.1) durch den Prüfarzt beurteilt. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung gegenüber Placebo+BSC (HR [95%-KI]: 0,5723 [0,4674; 0,7008], p<0,0001). Das bedeutet eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für Progression oder Tod um 43% durch die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC gegenüber Placebo+BSC. Es wurden 287 Ereignisse (Tod oder radiologisch festgestellte Progression) im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm und 156 Ereignisse im Placebo+BSC-Arm dokumentiert. Das mediane PFS für die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC liegt bei 2,0 Monaten, für den Placebo+BSC-Arm bei 1,8 Monaten. Die Differenz des medianen progressionsfreien Überlebens beträgt daher 0,2 Monate.

Die Subgruppenanalyse nach Region 4 (siehe auch Abschnitt 4.2.5.5) ergab keine statistisch signifikante Effektmodifikation.

Morbidität

Tumoransprechen

Für die Gesamtansprechrate zeigte sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (RR [95%-KI]: 2,17 [0,63; 7,48], p=0,2215). Insgesamt sprachen 13 Patienten (4,5%) im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm und 3 Patienten (2,1%) im Placebo+BSC-Arm teilweise oder vollständig auf ihre jeweilige Behandlung an. Hinsichtlich der Krankheitskontrollrate zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Trifluridin/Tipiracil+BSC gegenüber Placebo+BSC (RR [95%-KI]: 3,05 [2,01; 4,62], p<0,0001). Die Dauer des Ansprechens ist aufgrund der geringen Patientenzahlen (13 Patienten im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm, 3 Patienten im Placebo+BSC-Arm) nicht sinnvoll zu interpretieren.

Hinsichtlich der Krankheitskontrollrate ergab die Subgruppenanalyse nach Region 4 (siehe auch Abschnitt 4.2.5.5) eine statistisch signifikante Effektmodifikation. In der Subgruppe der EU-Mitgliedsstaaten ist der Vorteil für Trifluridin/Tipiracil+BSC ebenfalls statistisch signifikant und noch stärker ausgeprägt als in der übrigen Welt (RR [95%-KI]: 8,99 [3,73; 21,60], p=0,0010).

Krankheitssymptomatik

Zur Betrachtung der Symptomatik wurden die Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-STO22 herangezogen.

Als Hauptanalyse wurden Ereigniszeitanalysen der Symptomskalen herangezogen. Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, werden zusätzlich angeforderte Sensitivätsanalysen sowie die Änderung der Symptome über den Beobachtungszeitraum mit Hilfe von Mittelwertdifferenzen mit einem MMRM präsentiert.

Die klinische Relevanz wird, wie vom IQWiG vorgeschlagen, anhand von standardisierten Mittelwertdifferenzen (Hedges‘ g) beurteilt. Dabei wird eine Irrelevanzschwelle von 0,2 verwendet.

Für keine der Komponenten des EORTC QLQ-C30 zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede in den Ereigniszeitanalysen. Auch die Subgruppenanalysen der Komponenten des EORTC QLQ-C30 nach Region 4 (siehe auch Abschnitt 4.2.5.5) ergab keine statistisch signifikanten Effektmodifikationen.

Die Ergebnisse zur Krankheitssymptomatik anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 sind in Tabelle 4-74 zusammengefasst:

Tabelle 4-74: Ergebnisse zur Krankheitssymptomatik – EORTC QLQ-C30 (ITT-Population)

Komponente	**Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Trifluridin/Tipiracil+BSC vs. Placebo+BSC**
Fatigue	
Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte	HR: 0,8680 [0,6013; 1,2530], p=0,4420
Übelkeit und Erbrechen	
Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte	HR: 1,1691 [0,8151; 1,6768], p=0,3864
Schmerz	
Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte	HR: 0,7573 [0,5286; 1,0848], p=0,1249
Dyspnoe	
Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte	HR: 1,2812 [0,8636; 1,9006], p=0,2040
Schlaflosigkeit	
Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte	HR: 0,8144 [0,5594; 1,1856], p=0,2794
Appetitverlust	
Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte	HR: 0,7626 [0,5368; 1,0834], p=0,1259
Verstopfung	
Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte	HR: 1,0537 [0,6993; 1,5879], p=0,8015
Diarrhö	
Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte	HR: 1,3221 [0,8256; 2,1173], p=0,2418

BSC: Best Supportive Care; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall

Die Subgruppenanalyse nach Region 4 (EU-Mitgliedsstaaten versus Rest der Welt) ergab für die Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte keine statistisch signifikanten Effektmodifikationen.

Gleichzeitig ergab die Analyse der EU-Population beim Symptom Schmerz einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Trifluridin/Tipiracil+BSC im Vergleich zu Placebo+BSC.

Für keine der Komponenten EORTC QLQ-STO22 zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede in den Ereigniszeitanalysen.

Die Subgruppenanalyse nach Region 4 (siehe auch Abschnitt 4.2.5.5) ergab hingegen eine signifikante Effektmodifikation. Betrachtet man nur die Subgruppe der EU-Mitgliedsstaaten, ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Trifluridin/Tipiracil+BSC für die Symptomskala Ernährungseinschränkungen (HR [95%-KI]: 0,55 [0,35; 0,88], p=0,1152). Für die übrigen Komponenten ergaben die Subgruppenanalysen nach Region 4 für die Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte keine statistisch signifikanten Effektmodifikationen.

Zudem zeigte der EORTC QLQ-STO22 in der EU-Population abweichend von der ITT-Analyse beim Symptom gastrointestinaler Schmerz einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich zu BSC.

Die Ergebnisse zur Krankheitssymptomatik anhand des Fragebogens EORTC QLQ-STO22 sind in Tabelle 4-75 zusammengefasst:

Tabelle 4-75: Ergebnisse zur Krankheitssymptomatik – EORTC QLQ-STO22 (ITT-Population)

Komponente	**Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Trifluridin/Tipiracil+BSC vs. Placebo+BSC**
Dysphagie	
Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte	HR: 1,0660 [0,7450; 1,5255], p=0,7239
Ernährungseinschränkungen	
Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte	HR: 0,7317 [0,4598; 1,1645], p=0,1795
Gastrointestinale Schmerzen	
Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte	HR: 0,6935 [0,4445; 1,0821], p=0,1032
Reflux	
Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte	HR: 1,0817 [0,7383; 1,5850], p=0,6817
Angst	
Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte	HR: 1,1726 [0,7697; 1,7862], p=0,4559
Trockener Mund	
Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte	HR: 1,0353 [0,7182; 1,4923], p=0,8498

Komponente	**Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Trifluridin/Tipiracil+BSC vs. Placebo+BSC**
Körperbild	
Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte	HR: 1,2588 [0,7786; 2,0353], p=0,3437
Haarverlust	
Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte	HR: 1,9927 [0,9963; 3,9856], p=0,0462
Geschmacksverlust	
Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte	HR: 1,2094 [0,8115; 1,8024], p=0,3440
BSC: Best Supportive Care; EORTC QLQ-STO22: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Stomach 22; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall	

Gesundheitszustand

Für die Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥2 zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung gegenüber Placebo+BSC (HR [95%-KI]: 0,6926 [0,5616; 0,8542], p=0,0005). Dies entspricht einer Reduktion des Risikos für die Verschlechterung des physischen Zustands auf einen ECOG-PS ≥2 um >30%. Die mittlere Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS auf ≥2 lag bei 4,3 Monaten im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm und 2,3 Monaten im Placebo+BSC-Arm.

Die Subgruppenanalyse nach Region 4 (siehe auch Abschnitt 4.2.5.5) ergab keine statistisch signifikante Effektmodifikation.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Zur Betrachtung der Symptomatik wurde der Fragebogen EORTC QLQ-C30 herangezogen.

In den Ereigniszeitanalysen zeigte sich für die körperliche Funktion ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Trifluridin/Tipiracil+BSC. Für alle weiteren Komponenten der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Ereigniszeitanalysen. Hinsichtlich der Komponente körperliche Funktion (Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte) ergab die Subgruppenanalyse nach Region 4 eine statistisch signifikante Effektmodifikation. Für Patienten aus den EU-Mitgliedsstaaten ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 1,06 [0,68; 1,64], p=0,4733). Für die übrigen Komponenten ergaben sich für die Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte keine statistisch signifikanten Effektmodifikationen durch die Subgruppenanalyse nach Region 4. Somit bleibt die Lebensqualität unter einer Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC im Vergleich mit Placebo+BSC erhalten.

Die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind in Tabelle 4-76 zusammengefasst:

Tabelle 4-76: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – EORTC QLQ-C30 (ITT-Population)

Komponente	**Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Trifluridin/Tipiracil+BSC vs. Placebo+BSC**
Globaler Gesundheitszustand	
Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte	HR: 0,9661 [0,6350; 1,4698], p=0,8709
Körperliche Funktion	
Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte	HR: 1,8363 [1,1737; 2,8729], p=0,0066
Rollenfunktion	
Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte	HR: 0,9952 [0,7171; 1,3811], p=0,9766
Emotionale Funktion	
Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte	HR: 1,3304 [0,8578; 2,0633]; p=0,1973
Kognitive Funktion	
Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte	HR: 1,4021 [0,9550; 2,0585], p=0,0811

Komponente	**Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Trifluridin/Tipiracil+BSC vs. Placebo+BSC**
Soziale Funktion	
Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte	HR: 1,0084 [0,7097; 1,4329], p=0,9624
BSC: Best Supportive Care; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall	

Unerwünschte Ereignisse

Zeit bis zum ersten UE

In der Studie TAGS trat in den beiden Behandlungsgruppen in etwa gleicher Häufigkeit mindestens ein UE auf: bei 97,3% der Patienten im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm und 93,5% der Patienten im Placebo+BSC-Arm. Die Analyse der Zeit bis zum UE zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten von Trifluridin/Tipiracil+BSC (HR [95%-KI]: 1,27 [1,05; 1,54], p=0,0145).

Die Subgruppenanalyse nach Region 4 (siehe auch Abschnitt 4.2.5.5) ergab eine statistisch signifikante Effektmodifikation. Innerhalb der EU-Mitgliedsstaaten ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 0,95 [0,74; 1,23], p=0,6964).

Zeit bis zum ersten SUE

Der Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE war zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar (Trifluridin/Tipiracil+BSC: 42,7%; Placebo+BSC: 41,7%). Bei der Analyse der Zeit bis zum ersten SUE zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Therapie mit Trifluridin/Tipiracil+BSC und Placebo+BSC (HR [95%-KI]: 0,81 [0,61; 1,08], p=0,1523).

Die Subgruppenanalyse nach Region 4 (siehe auch Abschnitt 4.2.5.5) ergab eine statistisch signifikante Effektmodifikation. Bei Patienten aus den EU-Mitgliedsstaaten zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Trifluridin/Tipiracil+BSC (HR [95%-KI]: 0,60 [0,42; 0.87], p=0,0066). Für Patienten aus der übrigen Welt ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Zeit bis zum ersten UE vom CTCAE-Grad ≥3

In der Studie TAGS trat bei 79,7% der Patienten im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm und 57,7% der Patienten im Placebo+BSC-Arm mindestens ein UE vom CTCAE-Grad ≥3 auf. Die Analyse der Zeit bis zum ersten UE vom CTCAE-Grad ≥3 zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten von Trifluridin/Tipiracil+BSC (HR [95%-KI]: 1,40 [1,11; 1,77], p=0,0040).

Die Subgruppenanalyse nach Region 4 (siehe auch Abschnitt 4.2.5.5) ergab eine statistisch signifikante Effektmodifikation. Für Patienten aus den EU-Mitgliedsstaaten ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 1,12 [0,83; 1,52], p=0,4525).

Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund eines UE

Der Anteil der Patienten mit mindestens einem UE, das zum Therapieabbruch führte, lag im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm bei 12,8%, im Placebo+BSC-Arm bei 16,7%. Die Analyse der Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil der Therapie mit Trifluridin/Tipiracil+BSC gegenüber Placebo+BSC (HR [95%-KI]: 0,58 [0,36; 0,94], p=0,0256).

Die Subgruppenanalyse nach Region 4 (siehe auch Abschnitt 4.2.5.5) ergab keine statistisch signifikante Effektmodifikation.

Zeit bis zum ersten UE im Zusammenhang mit hämatologischen Störungen

Der Anteil der Patienten mit mindestens einem UE von besonderem Interesse bezogen auf hämatologische Störungen lag bei 71,3% im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm und 24,4% im Placebo+BSC-Arm. Bei der Auswertung der Zeit bis zum ersten UE im Zusammenhang mit hämatologischen Störungen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten der Therapie mit Trifluridin/Tipiracil+BSC (HR [95%-KI]: 4,14 [2,96; 5,77], p<0,0001).

Die Subgruppenanalyse nach Region 4 (siehe auch Abschnitt 4.2.5.5) ergab keine signifikante Effektmodifikation.

Zeit bis zum ersten UE im Zusammenhang mit gastrointestinalen Störungen

Der Anteil der Patienten mit mindestens einem UE von besonderem Interesse bezogen auf gastrointestinale Störungen lag bei 54,9% im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm und 45,8% im Placebo+BSC-Arm. Bei der Analyse der Zeit bis zum ersten UE dieser Art zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (HR [95%-KI]: 1,27 [0,97; 1,66], p=0,0776).

Die Subgruppenanalyse nach Region 4 (siehe auch Abschnitt 4.2.5.5) ergab keine signifikante Effektmodifikation.

Subgruppenanalysen

Mit Ausnahme der Subgruppenanalyse nach EU-Mitgliedsstaaten versus Rest der Welt (Region 4) sowie die Subgruppenanalysen, welche Japan gesondert betrachten (Region 1 (Japan versus Rest der Welt), Region 2 (USA versus Europa (prädefiniert) versus Japan) zeigten sich bei keiner Subgruppenanalyse fazitrelevante Effektmodifikationen, d. h. aus statistischen oder medizinischen Gründen ergeben sich keine Hinweise auf unterschiedliche Effekte zwischen den Subgruppenausprägungen.

Zwischen Asiaten und Nicht-Asiaten bestehen sowohl Unterschiede im Versorgungskontext (Bali et al., 2013) als auch genetische Unterschiede. Insbesondere gibt es Unterschiede bei der Expression von Genen, die in der Tumorimmunologie eine Rolle spielen (Merchant et al., 2014; Lin et al., 2015). Auch die Prävalenz des Magenkarzinoms ist in Asien deutlich höher (Gallo & Cha, 2006), und die Erkrankung wird dort früher diagnostiziert (Bali et al., 2013). Im Zulassungsverfahren forderte die EMA Zahlen und Analysen für Patienten nach, die in Zentren aus Mitgliedsstaaten der Europäischen Union eingeschlossen wurden (Merkmal: Region 4; EU-Mitgliedsstaaten versus Rest der Welt, siehe auch Abschnitt 4.2.5.5). Die Ergebnisse der Subgruppenergebnisse nach Region 4 sind in Tabelle 4-54 dargestellt.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-77: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-78: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	**Studie**	**Intervention**	**<Vergleichs-therapie 1>**	**<Vergleichs-therapie 2>**	**<Vergleichs-therapie 3>**
1	<Studie 1>	●		●	●
2	<Studie 2>	●		●	
	<Studie 3>	●		●	
1	<Studie 4>		●	●	●
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-79: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-80: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-81: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)**
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2. und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-82: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-83: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-84: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2. und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-85: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Evidenzstufe

Mit der Studie TAGS liegt der Nutzenbewertung von Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) eine multinationale, randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde, Phase-III-Überlegenheitsstudie zugrunde. Bei der Studie handelt es sich um die pivotale Zulassungsstudie für Trifluridin/Tipiracil im Anwendungsgebiet des metastasierten Adenokarzinoms des Magens. Nach der Klassifizierung der Evidenzstufen gemäß § 11 2. Kapitel 3. Abschnitt der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA handelt es sich bei dieser Studie um einen Nachweis des Evidenzlevels Ib. Die Studie beinhaltet einen direkten Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zVT BSC (Beratungsantrag 2018-B-234 und 2019-B-121).

Die Gabe von Trifluridin/Tipiracil erfolgte innerhalb der Studie entsprechend der für Deutschland gültigen Fachinformation. Die zVT wurde innerhalb der Studie adäquat umgesetzt. Sowohl im Interventionsarm als auch im Kontrollarm war die Gabe einer unterstützenden Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität (BSC) möglich.

Evidenzstufe

Das Verzerrungspotenzial der Studie TAGS ist als niedrig einzustufen.

Validität der herangezogenen Endpunkte

Die für die Nutzenbewertung von Trifluridin/Tipiracil herangezogenen Endpunkte decken die Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und UE ab, sind im Anwendungsgebiet etabliert und wurden in der Studie standardisiert erfasst und beurteilt. Die Patientenrelevanz der Endpunkte ist in Abschnitt 4.2.5.2 begründet. Die verwendeten Operationalisierungen waren präspezifiziert oder wurden durch für die Nutzenbewertung sinnvolle Operationalisierungen ergänzt.

Grundsätzlich sind auf der Basis der vorliegenden Evidenz mit einer RCT Nutzenaussagen zu Trifluridin/Tipiracil im Vergleich zu BSC möglich, die entsprechend dem IQWiG Methodenpapier 5.0 als **Hinweise** zu werten sind (IQWiG, 2017).

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Das Magenkarzinom stellt in Deutschland bei den Männern die siebthäufigste und bei den Frauen die neunthäufigste Krebserkrankung dar. Die standardisierte Erkrankungsrate betrug 2014 bei Männern 15,3 und bei Frauen 7.7 (je 100.000 Personen, altersstandardisiert nach altem Europastandard) (Robert Koch-Institut, 2017). Mit einer absoluten 5-Jahres-Überlebensrate von etwa 25% gehört das Magenkarzinom zu den Krebserkrankungen mit einer ungünstigen Prognose, d. h. fünf Jahre nach Diagnosestellung lebt noch weniger als ein Drittel der Erkrankten. Die standardisierte Sterberate betrug 2014 bei Männern 8,8 und bei Frauen 4,6 (je 100.000 Personen, altersstandardisiert nach altem Europastandard) (Robert Koch-Institut, 2017). Bei vielen Patienten wird die Erkrankung erst im fortgeschrittenen Stadium, wenn sich bereits Fernmetastasen gebildet haben, diagnostiziert. In diesem Stadium erfolgt die Therapie des Magenkarzinoms mit palliativer Intention und hat die Verbesserung des Überlebens und den Erhalt der Lebensqualität als primäre Therapieziele (Leitlinienprogramm Onkologie, 2012). Bei fast allen Patienten, die wegen eines lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Magenkarzinoms mit einer palliativen Erstlinien-Chemotherapie behandelt werden, tritt im Verlauf der Behandlung eine Tumorprogression auf (Leitlinienprogramm Onkologie, 2012).

Patienten in gutem Allgemeinzustand sollten eine Zweitlinien-Chemotherapie erhalten (Leitlinienprogramm Onkologie, 2012; DGHO, 2018), die Leitlinie der ESMO empfiehlt diese nur bei ECOG-PS ≤1 (Smyth et al., 2016). Ab der dritten Therapielinie stehen keine zugelassenen und evidenzbasierten Therapieoptionen mehr zur Verfügung. Entsprechend werden in den deutschen und internationalen Leitlinien keine spezifischen Empfehlungen für weitere Therapien nach Ausschöpfung der Standardtherapie von Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom gegeben (Leitlinienprogramm Onkologie, 2012; Smyth et al., 2016; DGHO, 2018). Für diese Patienten kommt momentan nur noch die Teilnahme an klinischen Studien oder aber BSC als Behandlungsalternative in Frage (Leitlinienprogramm Onkologie, 2012). Das mediane Gesamtüberleben bei Patienten mit Magenkarzinom im metastasierten Stadium liegt bei einer Therapie mit BSC bei etwa vier Monaten (Van Cutsem et al., 2016). Für Patienten mit mindestens zwei vorangegangenen Therapieregimen besteht folglich ein hoher therapeutischer Bedarf nach weiteren Therapieoptionen, die die Tumorprogression verhindern, das Überleben der Patienten verlängern und die Lebensqualität erhalten können. Diesen therapeutischen Bedarf deckt Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®).

Das vorliegende Anwendungsgebiet von Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) als Monotherapie umfasst erwachsene Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom einschließlich Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, die zuvor mit wenigstens zwei systemischen Therapieregimen für die fortgeschrittene Erkrankung behandelt worden sind (Servier Deutschland GmbH, 2019).

Das vorliegende Dossier stellt den medizinischen Zusatznutzen von Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) in der oben genannten Zielpopulation gegenüber der zVT BSC dar.

Zusatznutzen von Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®)+BSC gegenüber Placebo+BSC

Im Folgenden werden die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen von Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®)+BSC basierend auf der Studie TAGS auf Endpunktebene zusammengefasst und die sich ergebenden Schlussfolgerungen für das Ausmaß des Zusatznutzens gegenüber Placebo+BSC gemäß Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) erläutert. Der Zusatznutzen wird entsprechend der IQWiG-Methodik quantifiziert (IQWiG, 2017).

In der Übersicht in Tabelle 4-86 sind die Ergebnisse für die Gesamtpopulation und die Ableitung des Zusatznutzens zusammengefasst. Zwischen Asiaten und Nicht-Asiaten bestehen sowohl Unterschiede im Versorgungskontext (Bali et al., 2013) als auch genetische Unterschiede. Insbesondere gibt es Unterschiede bei der Expression von Genen, die in der Tumorimmunologie eine Rolle spielen (Merchant et al., 2014; Lin et al., 2015). Auch die Prävalenz des Magenkarzinoms ist in Asien deutlich höher (Gallo & Cha, 2006), und die Erkrankung wird dort früher diagnostiziert (Bali et al., 2013). Im Zulassungsverfahren forderte die EMA Zahlen und Analysen für Patienten nach, die in Zentren aus Mitgliedsstaaten der Europäischen Union eingeschlossen wurden (Merkmal: Region 4; EU-Mitgliedsstaaten versus Rest der Welt). Bei der Zusatznutzenableitung werden daher zusätzlich die Ergebnisse der Subgruppe der EU-Mitgliedsstaaten berücksichtigt (siehe auch Abschnitt 4.2.5.5).

Tabelle 4-86: Ausmaß des Zusatznutzens von Trifluridin/Tipiracil+BSC gegenüber Placebo+BSC auf Endpunktebene (ITT-Population)

Endpunkt	**Effektschätzer [95%-KI], p-Wert** **Trifluridin/Tipiracil+BSC vs. Placebo+BSC**	**Endpunktkategorie** **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**
Mortalität		
Gesamtüberleben	Analyse zum Stichtag (27.03.2018): 5,7 Monate vs. 3,6 Monate HR: 0,6917 [0,5597; 0,8548], p=0,0006	**Mortalität** Ausmaß: beträchtlicher Zusatznutzen KI_o <0,95 Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Morbidität/Mortalität		
Progressionsfreies Überleben	<u>Radiologisch festgestellte Progression:</u> 2,0 Monate vs. 1,8 Monate HR: 0,5723 [0,4674; 0,7008], p<0,0001 <u>Radiologisch oder klinisch festgestellte Progression:</u> 1,9 Monate vs. 1,8 Monate HR: 0,5520 [0,4524; 0,6736]; p<0,0001 <u>Radiologisch oder klinisch festgestellte Progression oder Initiierung einer antineoplastischen Folgetherapie</u> 1,9 Monate vs. 1,8 Monate HR: 0,5536 [0,4540; 0,6749]; p<0,0001 <u>Zeit bis zur klinischen Progression:</u> 12,5 Monate vs. 9,4 Monate HR: 0,4980 [0,3205, 0,7738], p=0,0016 <u>Zeit bis zur klinischen Progression (inkl. Tod als Progressionsereignis)</u> 5,3 Monate vs. 3,3 Monate HR: 0,6160 [0,4947; 0,7671], p<0,0001	**Schwerwiegende bzw. schwere Symptome** Ausmaß: erheblicher Zusatznutzen KI_o <0,75 und Risiko in beiden Gruppen ≥5% Wahrscheinlichkeit: Hinweis

Endpunkt	**Effektschätzer [95%-KI], p-Wert** **Trifluridin/Tipiracil+BSC vs. Placebo+BSC**	**Endpunktkategorie** **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**
Morbidität		
Tumoransprechen		
Gesamtansprechrate	OR[a]: 2,20 [0,62; 7,92], p=0,2186 RR[a]: 2,17 [0,63; 7,48], p=0,2215 RD[a]: 2,4 [-0,9; 5,7], p=0,2833	**Schwerwiegende bzw. schwere Symptome** Ausmaß: kein Zusatznutzen
Krankheitskontrollrate	OR[a]: 4,67 [2,78; 7,83], p<0,0001 RR[a]: 3,05 [2,01; 4,62], p<0,0001 RD[a]: 29,7 [21,6; 37,7], p<0,0001	**Schwerwiegende bzw. schwere Symptome** Ausmaß: erheblicher Zusatznutzen KI_o <0,75 und Risiko in beiden Gruppen ≥5% Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Dauer des Ansprechens	HR: 0,8904 [0,1421; 5,5789], p=0,4506	**Schwerwiegende bzw. schwere Symptome** Ausmaß: kein Zusatznutzen
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)		
Fatigue		**Nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Symptome** Ausmaß: kein Zusatznutzen
Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte	HR: 0,8680 [0,6013; 1,2530], p=0,4420	
Übelkeit und Erbrechen		**Nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Symptome** Ausmaß: kein Zusatznutzen
Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte	HR: 1,1691 [0,8151; 1,6768], p=0,3864	
Schmerz[b]		**Nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Symptome** Ausmaß: nicht quantifizierbarer Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte	HR: 0,7573 [0,5286; 1,0848], p=0,1249	
Dyspnoe		**Nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Symptome** Ausmaß: kein Zusatznutzen
Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte	HR: 1,2812 [0,8636; 1,9006], p=0,2040	
Schlaflosigkeit		**Nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Symptome** Ausmaß: kein Zusatznutzen
Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte	HR: 0,8144 [0,5594; 1,1856], p=0,2794	
Appetitverlust		**Nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Symptome** Ausmaß: kein Zusatznutzen
Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte	HR: 0,7626 [0,5368; 1,0834], p=0,1259	
Verstopfung		**Nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Symptome** Ausmaß: kein Zusatznutzen
Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte	HR: 1,0537 [0,6993; 1,5879], p=0,8015	

Endpunkt	**Effektschätzer [95%-KI], p-Wert** **Trifluridin/Tipiracil+BSC vs. Placebo+BSC**	**Endpunktkategorie** **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**
Diarrhö		**Nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Symptome** Ausmaß: kein Zusatznutzen
Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte	HR: 1,3221 [0,8256; 2,1173], p=0,2418	
Symptomatik (EORTC QLQ-STO22)		
Dysphagie		**Nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Symptome** Ausmaß: kein Zusatznutzen
Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte	HR: 1,0660 [0,7450; 1,5255], p=0,7239	
Ernährungseinschränkungen[b]		**Nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Symptome** Ausmaß: nicht quantifizierbarer Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte	HR: 0,7317 [0,4598; 1,1645], p=0,1795	
Gastrointestinale Schmerzen		**Nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Symptome** Ausmaß: kein Zusatznutzen
Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte	HR: 0,6935 [0,4445; 1,0821], p=0,1032	
Reflux		**Nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Symptome** Ausmaß: kein Zusatznutzen
Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte	HR: 1,0817 [0,7383; 1,5850], p=0,6817	
Angst		**Nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Symptome** Ausmaß: kein Zusatznutzen
Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte	HR: 1,1726 [0,7697; 1,7862], p=0,4559	
Trockener Mund		**Nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Symptome** Ausmaß: kein Zusatznutzen
Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte	HR: 1,0353 [0,7182; 1,4923], p=0,8498	
Körperbild		**Nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Symptome** Ausmaß: kein Zusatznutzen
Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte	HR: 1,2588 [0,7786; 2,0353], p=0,3437	
Haarverlust		**Nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Symptome** Ausmaß: kein Zusatznutzen
Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte	HR: 1,9927 [0,9963; 3,9856], p=0,0462	
Geschmacksverlust		**Nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Symptome** Ausmaß: kein Zusatznutzen
Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte	HR: 1,2094 [0,8115; 1,8024], p=0,3440	
Gesundheitszustand		
Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥2	<u>Hauptanalyse:</u> 4,3 Monate vs. 2,3 Monate HR: 0,6926 [0,5616; 0,8542], p=0,0005	**Nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Symptome** Ausmaß: geringer Zusatznutzen KI_o <0,90 Wahrscheinlichkeit: Hinweis

Endpunkt	**Effektschätzer [95%-KI], p-Wert** **Trifluridin/Tipiracil+BSC vs. Placebo+BSC**	**Endpunktkategorie** **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)		
Globaler Gesundheitszustand		**Gesundheitsbezogene Lebensqualität** Ausmaß: kein Zusatznutzen
Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte	HR: 0,9661 [0,6350; 1,4698], p=0,8709	
Körperliche Funktion[b]		**Gesundheitsbezogene Lebensqualität** Ausmaß: kein Zusatznutzen
Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte	HR: 1,8363 [1,1737; 2,8729], p=0,0066	
Rollenfunktion		**Gesundheitsbezogene Lebensqualität** Ausmaß: kein Zusatznutzen
Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte	HR: 0,9952 [0,7171; 1,3811], p=0,9766	
Emotionale Funktion		**Gesundheitsbezogene Lebensqualität** Ausmaß: kein Zusatznutzen
Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte	HR: 1,3304 [0,8578; 2,0633]; 0,1973	
Kognitive Funktion		**Gesundheitsbezogene Lebensqualität** Ausmaß: kein Zusatznutzen
Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte	HR: 1,4021 [0,9550; 2,0585], p=0,0811	
Soziale Funktion		**Gesundheitsbezogene Lebensqualität** Ausmaß: kein Zusatznutzen
Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte	HR: 1,0084 [0,7097; 1,4329], p=0,9624	
Verträglichkeit/unerwünschte Ereignisse		
Zeit bis zum ersten UE[b]	HR: 1,27 [1,05; 1,54], p=0,0145 <u>Ohne Laborparameter:</u> HR: 1,25 [1,03; 1,51], p=0,0236 <u>Ohne Progressionsereignisse:</u> HR: 1,29 [1,07; 1,57], p=0,0091	**Nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Nebenwirkungen** Ausmaß: kein größerer oder geringerer Schaden
Zeit bis zum ersten SUE[b]	HR: 0,81 [0,61; 1,08], p=0,1523 <u>Ohne Laborparameter:</u> HR: 0,81 [0,60; 1,08], p=0,1506 <u>Ohne Progressionsereignisse:</u> HR: 0,87 [0,64; 1,18], p=0,3538	**Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen** Ausmaß: nicht quantifizierbarer Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis

Endpunkt	**Effektschätzer [95%-KI], p-Wert** **Trifluridin/Tipiracil+BSC vs. Placebo+BSC**	**Endpunktkategorie** **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**
Zeit bis zum ersten UE vom CTCAE-Grad ≥3[b]	HR[a]: 1,40 [1,11; 1,77], p=0,0040 <u>Ohne Laborparameter:</u> HR: 1,19 [0,94; 1,52], p=0,1426 <u>Ohne Progressionsereignisse:</u> HR[a]: 1,51 [1,18; 1,92], p=0,0008	**Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen** Ausmaß: kein größerer oder geringerer Schaden
Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund eines UE	HR: 0,58 [0,36; 0,94], p=0,0256 <u>Ohne Laborparameter:</u> HR: 0,56 [0,34; 0,91], p=0,0170 <u>Ohne Progressionsereignisse:</u> HR: 0,90 [0,47; 1,74], p=0,7550	**Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen** Ausmaß: geringer Zusatznutzen KI_o <1,00 Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Zeit bis zum ersten UE im Zusammenhang mit hämatologischen Störungen (UE von besonderem Interesse)	HR: 4,14 [2,96; 5,77], p<0,0001	**Nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Nebenwirkungen** Ausmaß: geringer Schaden KI_o <0,80 Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Zeit bis zum ersten UE im Zusammenhang mit gastrointestinalen Störungen (UE von besonderem Interesse)	HR: 1,27 [0,97; 1,66], p=0,0776	**Nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Nebenwirkungen** Ausmaß: kein größerer oder geringerer Schaden

a: Umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens

b: Zusatznutzen unter Berücksichtigung der für den deutschen Versorgungskontext relevanten Effekmodifikation Region 4 (EU-Mitgliedsstaaten versus Rest der Welt)

BSC: Best Supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; KI_o: Obere Grenze des Konfidenzintervalls; OR: Odds Ratio; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; QLQ-STO22: Quality of Life Questionnaire-Magen 22; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Gesamtüberleben

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.

In der Studie TAGS zeigte sich zwischen den Behandlungsgruppen ein statistisch signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben zugunsten von Trifluridin/Tipiracil+BSC. Insgesamt wurden zum Stichtag 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 BSC um mehr als 30% reduziert (HR [95%-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 Daten zur Subgruppe Region 4 bestätigen die Ergebnisse und zeigen für die EU-Mitgliedsstaaten einen im Ausmaß noch größeren Nutzen als in der Gesamtpopulation. Zum Stichtag wurden 130 Todesfälle (72,2%) im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm und 81 Todesfälle (83,5%) im Placebo+BSC-Arm beobachtet. Das Risiko zu versterben war unter Therapie mit Trifluridin/Tipiracil+BSC gegenüber 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).

In Anbetracht des fortgeschrittenen Erkrankungsstadiums, in dem alle anderen Therapieoptionen ausgeschöpft sind, stellt dies eine bisher nicht erreichte Verlängerung der Lebensdauer 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 (Fuchs et al., 2014; Wilke et al., 2014).

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergibt sich für die Gesamtpopulation ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Progressionsfreies Überleben

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.

Zwischen den Behandlungsgruppen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied im progressionsfreien Überleben 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 Analyse des progressionsfreien Überlebens unter zusätzlicher Berücksichtigung der klinischen Progression als Progressionsereignis zeigte ebenso einen statistisch signifikanten Vorteil für die Therapie mit Trifluridin/Tipiracil+BSC (HR [95%-KI]: 0,5520 [0,4524; 0,6736]; p<0,0001). Der Vorteil der Therapie mit Trifluridin/Tipiracil+BSC gegenüber Placebo+BSC

wurde auch bestätigt, wenn die Initiierung einer antineoplastischen Folgetherapie als Progressionsereignis berücksichtigt wurde (HR [95%-KI]: 0,5536 [0,4540; 0,6749], p<0,0001). Die Zeit bis zur klinischen Progression lag 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%. Bei der Berücksichtigung von Tod als Progressionsereignis zeigte sich ebenso ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (HR [95%-KI]: 0,6160 [0,4947; 0,7671], p<0,0001).

Die Daten zur Subgruppe Region 4 bestätigen diese Ergebnisse für die Patienten aus den EU-Mitgliedsstaaten (HR [95%-KI]: 0,46 [0,35; 0,61], p<0,0001 für das radiologisch festgestellte progressionsfreie Überleben).

Für den Endpunkt progressionsfreies Überleben ergibt sich für die Gesamtpopulation in der Gesamtschau der Operationalisierungen ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.

Tumoransprechen

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. Dadurch kommt insbesonders der Krankheitskontrollrate eine besonders große Bedeutung zu. Es konnte ein Zusammenhang des Tumoransprechens mit dem Gesamtüberleben (Ichikawa & Sasaki, 2006; Yi et al., 2012), mit der Symptomatik (Sencan et al., 2008) sowie mit der Lebensqualität (Victorson et al., 2006) gezeigt werden.

Dementsprechend ist auch die Dauer des Ansprechens, d. h. die Zeit vom ersten kompletten oder partiellen Ansprechen bis zur Krankheitsprogression oder dem Tod aus jeglicher Ursache, von hoher Relevanz für den Patienten.

Gesamtansprechrate

Die Gesamtansprechrate betrug 4,5% im Trifluridin/Tipiracil+BSC- und 2,1% im Placebo+BSC-Arm. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 2,17 [0,63; 7,48], p=0,2215). Für den Endpunkt Gesamtansprechrate ergibt sich daher kein Zusatznutzen.

Krankheitskontrollrate

Die Krankheitskontrollrate lag bei Patienten im Trifluridin/Tipiracil-Arm bei 44,1% gegenüber 14,5% im Placebo+BSC-Arm. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Trifluridin/Tipiracil+BSC gegenüber Placebo+BSC (RR [95%-KI]: 3,05 [2,01; 4,62], p<0,0001).

Die Subgruppenanalyse nach Region 4 ergab eine signifikante Effektmodifikation. Für Patienten in den EU- Mitgliedsstaaten ist der Vorteil für Trifluridin/Tipiracil+BSC noch stärker ausgeprägt (RR [95%-KI]: 8,99 [3,73; 21,60], p<0,0001).

Für den Endpunkt Krankheitskontrollrate ergibt sich für die Gesamtpopulation ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.

Dauer des Ansprechens

Die mittlere Dauer des Ansprechens betrug 3,7 Monate im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm und 3,8 Monate im Placebo+BSC-Arm. Der Gruppenunterschied ist aufgrund der geringen Patientenzahlen (13 Patienten im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm, 3 Patienten im BSC-Arm) nicht sinnvoll zu interpretieren.

Für den Endpunkt Dauer des Ansprechens ergibt sich für die Gesamtpopulation kein Zusatznutzen.

Patientenberichtete Symptomatik

Die Reduktion von bzw. das Verzögern der Verschlechterung von tumorassoziierten Symptomen 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.

Als Hauptanalyse wird die Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte betrachtet. Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen werden zusätzlich Sensitivitätsanalysen präsentiert, die den Tod sowie Tod und Progression als Ereignis der Analysen berücksichtigen. Daneben werden Änderungen der Lebensqualität und Symptomatik mit Hilfe von Mittelwertdifferenzen mit einem gemischten Modell für wiederholte Messungen berechnet. Die klinische Relevanz wird, wie vom IQWiG vorgeschlagen, anhand von standardisierten Mittelwertdifferenzen (Hedges' g) beurteilt. Dabei wird eine Irrelevanzschwelle von 0,2 verwendet.

EORTC QLQ-C30

Fatigue

Bei der Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung der Fatigue um mindestens 10 Punkte zeigte sich lediglich ein numerischer, nicht signifikanter Vorteil für Trifluridin/Tipiracil+BSC im Vergleich zu Placebo+BSC (HR [95%-KI]: 0,8680 [0,6013; 1,2530], p=0,4420).

Die Daten zur Subgruppe Region 4 bestätigen dieses Ergebnis für die Patienten aus den EU-Mitgliedsstaaten (HR [95%-KI]: 0,74 [0,51; 1,07], p=0,1449).

Für die Symptomskala Fatigue ergibt sich daher kein Zusatznutzen.

Übelkeit und Erbrechen

Bei der Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung von Übelkeit und Erbrechen um mindestens 10 Punkte zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen: (HR [95%-KI]: 1,1691 [0,8151; 1,6768], p=0,3864).

Die Daten zur Subgruppe Region 4 bestätigen dieses Ergebnis für die Patienten aus den EU-Mitgliedsstaaten (HR [95%-KI]: 0,85 [0,56; 1,31], p=0,7530).

Für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen ergibt sich daher kein Zusatznutzen.

Schmerz

Bei der Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung des Schmerzes um mindestens 10 Punkte zeigte sich ein numerischer Vorteil für Trifluridin/Tipiracil+BSC im Vergleich zu Placebo+BSC (HR [95%-KI]: 0,7573 [0,5286; 1,0848], p=0,1249).

In der Subgruppe der EU-Mitgliedsstaaten zeigte sich hingegen ein statistisch signifikanter Vorteil zwischen den Behandlungsarmen (HR [95%-KI]: 0,59 [0,40; 0,88], p=0,1015). Ein signifikanter p-Wert der Interaktion zwischen den Ausprägungen der Region 4 liegt aber nicht vor. Konsistent zu den Ergebnissen der EU-Mitgliedsstaaten zeigte sich bei der Betrachtung der UE vom CTCAE-Grad ≥3 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Trifluridin/Tipiracil+BSC beim PT Bauchschmerzen (HR [95%-KI]: 0,36 [0,17; 0,75], p=0,0047).

Für die Symptomskala Schmerz ergibt sich aufgrund des statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteils in der für den deutschen Versorgungskontext relevanteren Subgruppe der EU-Mitgliedsstaaten ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Dyspnoe

Bei der Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung der Dyspnoe um mindestens 10 Punkte zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 1,2812 [0,8636; 1,9006], p=0,2040).

Die Daten zur Subgruppe Region 4 bestätigen dieses Ergebnis für die Patienten aus den EU-Mitgliedsstaaten (HR [95%-KI]: 1,08 [0,66; 1,76], p=0,7186).

Für das Einzelsymptom Dyspnoe ergibt sich daher kein Zusatznutzen.

Schlaflosigkeit

Bei der Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung der Schlaflosigkeit um mindestens 10 Punkte zeigte sich lediglich ein numerischer, nicht signifikanter Vorteil für Trifluridin/Tipiracil+BSC im Vergleich zu Placebo+BSC (HR [95%-KI]: 0,8144 [0,5594; 1,1856], p=0,2794).

Die Daten zur Subgruppe Region 4 bestätigen dieses Ergebnis für die Patienten aus den EU-Mitgliedsstaaten (HR [95%-KI]: 0,80 [0,51; 1,25], p=0,3064). Für das Einzelsymptom Schlaflosigkeit ergibt sich daher kein Zusatznutzen.

Appetitverlust

Bei der Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung dieses Symptoms um mindestens 10 Punkte zeigte sich ein nicht signifikanter Vorteil für Trifluridin/Tipiracil+BSC im Vergleich zu Placebo+BSC (HR [95%-KI]: 0,7626 [0,5368; 1,0834], p=0,1259).

Die Daten zur Subgruppe Region 4 bestätigen dieses Ergebnis für die Patienten aus den EU-Mitgliedsstaaten (HR [95%-KI]: 0,74 [0,50; 1,09], p=0,0772).

Für das Einzelsymptom Appetitverlust ergibt sich daher kein Zusatznutzen.

Verstopfung

Bei der Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung der Verstopfung um mindestens 10 Punkte zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 1,0537 [0,6993; 1,5879], p=0,8015).

Die Daten zur Subgruppe Region 4 bestätigen dieses Ergebnis für die Patienten aus den EU-Mitgliedsstaaten (HR [95%-KI]: 1,12 [0,69; 1,79], p=0,6291).

Für das Einzelsymptom Verstopfung ergibt sich daher kein Zusatznutzen.

Diarrhö

Bei der Auswertung der Verschlechterung um mindestens 10 Punkte dieses Einzelsymptoms zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 1,3221 [0,8256; 2,1173], p=0,2418).

Die Daten zur Subgruppe Region 4 bestätigen dieses Ergebnis für die Patienten aus den EU-Mitgliedsstaaten (HR [95%-KI]: 1,55 [0,86; 2,79], p=0,4761).

Für das Einzelsymptom Diarrhö ergibt sich daher kein Zusatznutzen.

EORTC QLQ-STO22

Dysphagie

Bei der Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung der Dysphagie um mindestens 10 Punkte zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 1,0660 [0,7450; 1,5255], p=0,7239).

Die Daten zur Subgruppe Region 4 bestätigen dieses Ergebnis für die Patienten aus den EU-Mitgliedsstaaten (HR [95%-KI]: 0,79 [0,52; 1,20], p=0,8709).

Für die Symptomskala Dysphagie ergibt sich daher kein Zusatznutzen.

Ernährungseinschränkungen

Bei der Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung der Ernährungseinschränkungen um mindestens 10 Punkte zeigte sich lediglich ein numerische, Vorteil für

Trifluridin/Tipiracil+BSC im Vergleich zu Placebo+BSC (HR [95%-KI]: 0,7317 [0,4598; 1,1645], p=0,1795).

Die Subgruppenanalyse nach Region 4 ergab eine signifikante Effektmodifikation. Betrachtet man nur die Subgruppe der EU-Mitgliedsstaaten, ergibt sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil zugunsten von Trifluridin/Tipiracil+BSC (HR [95%-KI]: 0,55 [0,35; 0,88], p=0,1152).

Für die Symptomskala Ernährungseinschränkungen ergibt sich aufgrund des statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteils in der für den deutschen Versorgungskontext relevanteren Subgruppe der EU-Mitgliedsstaaten ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Gastrointestinale Schmerzen

Bei der Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung der gastrointestinalen Schmerzen um mindestens 10 Punkte zeigte sich lediglich ein numerischer, nicht signifikanter Vorteil für Trifluridin/Tipiracil+BSC im Vergleich zu Placebo+BSC (HR [95%-KI]: 0,6935 [0,4445; 1,0821], p=0,1032).

In der Subgruppe der EU-Mitgliedsstaaten zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zwischen den Behandlungsarmen (HR [95%-KI]: 0,58 [0,37; 0,92], p=0,0697). Ein signifikanter p-Wert der Interaktion zwischen den Ausprägungen der Region 4 liegt aber nicht vor. Bei der Betrachtung der UE vom CTCAE-Grad ≥3 zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Trifluridin/Tipiracil+BSC beim PT Bauchschmerzen (HR [95%-KI]: 0,36 [0,17; 0,75], p=0,0047).

Für die Symptomskala gastrointestinale Schmerzen ergibt sich daher kein Zusatznutzen.

Reflux

Bei der Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung des Reflux um mindestens 10 Punkte zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 1,0817 [0,7383; 1,5850], p=0,6817).

Die Daten zur Subgruppe Region 4 bestätigen dieses Ergebnis für die Patienten aus den EU-Mitgliedsstaaten (HR [95%-KI]: 0,85 [0,57; 1,28], p=0,4831).

Für die Symptomskala Reflux ergibt sich daher kein Zusatznutzen.

Angst

Bei der Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung der Angst um mindestens 10 Punkte zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 1,1726 [0,7697; 1,7862], p=0,4559).

Die Daten zur Subgruppe Region 4 bestätigen dieses Ergebnis für die Patienten aus den EU-Mitgliedsstaaten (HR [95%-KI]: 0,67 [0,43; 1,06], p=0,4240).

Für die Symptomskala Angst ergibt sich daher kein Zusatznutzen.

Trockener Mund

Bei der Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung der Mundtrockenheit um mindestens 10 Punkte zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 1,0353 [0,7182; 1,4923], p=0,8498).

Die Daten zur Subgruppe Region 4 bestätigen dieses Ergebnis für die Patienten aus den EU-Mitgliedsstaaten (HR [95%-KI]: 0,85 [0,54; 1,34], p=0,6702).

Für die Symptomskala trockener Mund ergibt sich daher kein Zusatznutzen.

Körperbild

Bei der Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung des Körperbildes um mindestens 10 Punkte zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 1,2588 [0,7786; 2,0353], p=0,3437).

Die Daten zur Subgruppe Region 4 bestätigen dieses Ergebnis für die Patienten aus den EU-Mitgliedsstaaten (HR [95%-KI]: 1,15 [0,64; 2,08], p=0,7483).

Für das Einzelsymptom Körperbild ergibt sich daher kein Zusatznutzen.

Haarverlust

Bei der Auswertung der Verschlechterung um mindestens 10 Punkte dieses Einzelsymptoms zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 1,9927 [0,9963; 3,9856], p=0,0462).

Die Daten zur Subgruppe Region 4 bestätigen dieses Ergebnis für die Patienten aus den EU-Mitgliedsstaaten (HR [95%-KI]: 1,53 [0,72; 3,25], p=0,3681).

Für das Einzelsymptom Haarverlust ergibt sich daher ergibt sich daher kein Zusatznutzen.

Geschmacksverlust

Bei der Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung des Geschmacksverlustes um mindestens 10 Punkte zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 1,2094 [0,8115; 1,8024], p=0,3440).

Die Daten zur Subgruppe Region 4 bestätigen dieses Ergebnis für die Patienten aus den EU-Mitgliedsstaaten (HR [95%-KI]: 1,56 [0,93; 2,61], p=0,4054).

Für das Einzelsymptom Geschmacksverlust ergibt sich daher kein Zusatznutzen.

Gesamtbetrachtung der Krankheitssymptomatik

Die Reduktion von bzw. das Verzögern der Verschlechterung von tumorassoziierten Symptomen stellt eines der Haupttherapieziele bei der palliativen Behandlung von Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom dar.

Es zeigte sich eine eine Reihe von numerischen Vorteilen zugunsten von Trifluridin/Tipiracil+BSC. Beim Schmerz und bei den Ernährungseinschränkungen zeigten sich statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile in der für den deutschen Versorgungskontext relevanteren Subgruppe der EU-Mitgliedsstaaten.

Insbesondere die Linderung tumorbedingter Schmerzen ist im vorliegenden weit fortgeschrittenen Krankheitsstadium von besonderer Bedeutung. Hier zeigen sich Vorteile für den Patienten sowohl bei der Betrachtung der Symptomatik als auch bei der Betrachtung der Verträglichkeit (UE). Außerdem zeigt sich ein Vorteil bei den Ernährungseinschränkungen. Die Gesamtbetrachtung der Krankheitssymptomatik ergibt daher einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Gesundheitszustand

Auf Basis des ECOG-PS kann beurteilt werden, 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. Da die Patienten bei einem ECOG-PS ≥2 arbeitsunfähig sind, beschreibt das Erreichen eines ECOG-PS von 2 oder schlechter einen besonders gravierenden Einschnitt in das Leben des Patienten mit erheblichen negativen Auswirkungen auch auf seine soziale und finanzielle Situation.

In der Studie TAGS lag die mediane Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥2 über den gesamten Beobachtungszeitraum im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm bei 4,3 Monaten und war damit 2,0 Monate länger als in der Vergleichsgruppe Placebo+BSC (2,3 Monate). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung gegenüber Placebo+BSC (HR [95%-KI]: 0,6926 [0,5616; 0,8542], p=0,0005). Dies entspricht einer Reduktion des Risikos für die Verschlechterung des physischen Zustands auf einen ECOG-PS ≥2 um 31% durch die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC gegenüber Placebo+BSC.

Die Daten zur Subgruppe der EU-Mitgliedsstaaten bestätigen diese Ergebnisse und zeigen einen im Ausmaß noch größeren Nutzen als in der Gesamtpopulation (HR [95%-KI]: 0,59 [0,45; 0,78], p=0,0001.

Für den Endpunkt Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥2 liegt somit ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen vor.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der Erhalt der Lebensqualität ist für Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom eines der primären Therapieziele (Leitlinienprogramm Onkologie, 2012) und stellt einen von IQWiG (IQWiG, 2017)und G-BA (Verfahrensordnung 5. Kapitel § 3) akzeptierten patientenrelevanten Endpunkt dar.

Als Hauptanalyse wird die Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte betrachtet. Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen werden zusätzlich Sensitivitätsanalysen präsentiert, die den Tod sowie Tod und Progression als Ereignis der Analysen berücksichtigen. Daneben werden Änderungen der Lebensqualität und Symptomatik mit Hilfe von Mittelwertdifferenzen mit einem gemischten Modell für wiederholte Messungen berechnet. Die klinische Relevanz wird, wie vom IQWiG vorgeschlagen, anhand von standardisierten Mittelwertdifferenzen (Hedges' g) beurteilt. Dabei wird eine Irrelevanzschwelle von 0,2 verwendet.

Globaler Gesundheitszustand

Für die Zeit bis zur Verschlechterung des globalen Gesundheitszustands um mindestens 10 Punkte zeigte sich in der Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 0,9661 [0,6350; 1,4698], p=0,8709). Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte lag im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm bei 5,6 Monaten und im Placebo+BSC-Arm bei 4,6 Monaten.

Die Daten zur Subgruppe Region 4 bestätigen diese Ergebnisse für die Patienten aus den EU-Mitgliedsstaaten (HR [95%-KI]: 0,70 [0,44; 1,11], p=0,0622).

Für die globale Skala für den Gesundheitszustand ergibt sich daher kein Zusatznutzen.

Körperliche Funktion

Bei der Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung der körperlichen Funktion um mindestens 10 Punkte zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Trifluridin/Tipiracil+BSC (HR [95%-KI]: 1,8363 [1,1737; 2,8729], p=0,0066). Die Subgruppenanalyse nach Region 4 ergab eine statistisch signifikante Effektmodifikation: betrachtet man nur die Patienten der EU-Mitgliedsstaaten, ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 1,06 [0,68; 1,64], p=0,4733).

In der Sensitivitätsanalyse, bei der auch der Tod als Event gewertet wurde, zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 1,0132 [0,8052; 1,2750], p=0,9101).

Aufgrund der widersprüchlichen Ergebnisse zwischen der Gesamtpopulation und der für den deutschen Versorgungskontext relevanteren Subgruppe der EU-Mitgliedsstaaten bei der Zeit bis zur Verschlechterung und aufgrund des nicht signifikanten Ergebnisses der Sensitivitätsanalyse wird für die Funktionsskala körperliche Funktion kein Zusatznutzen abgeleitet.

Rollenfunktion

Bei der Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung der Rollenfunktion um mindestens 10 Punkte zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 0,9952 [0,7171; 1,3811], p=0,9766).

Die Daten zur Subgruppe Region 4 bestätigen diese Ergebnisse für die Patienten aus den EU-Mitgliedsstaaten (HR [95%-KI]: 0,84 [0,58; 1,23], p=0,3815).

Für die Funktionsskala Rollenfunktion ergibt sich daher kein Zusatznutzen.

Emotionale Funktion

Bei der Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung der emotionalen Funktion um mindestens 10 Punkte zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 1,3304 [0,8578; 2,0633], p=0,1973).

Die Daten zur Subgruppe Region 4 bestätigen diese Ergebnisse für die Patienten aus den EU-Mitgliedsstaaten (HR [95%-KI]: 1,16 [0,73; 1,85], p=0,2880).

Für die Funktionsskala emotionale Funktion ergibt sich daher kein Zusatznutzen.

Kognitive Funktion

Bei der Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung der kognitiven Funktion um mindestens 10 Punkte zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 1,4021 [0,9550; 2,0585], p=0,0811).

Die Daten zur Subgruppe Region 4 bestätigen diese Ergebnisse für die Patienten aus den EU-Mitgliedsstaaten (HR [95%-KI]: 1,10 [0,70; 1,72], p=0,2485).

Für die Funktionsskala kognitive Funktion ergibt sich daher kein Zusatznutzen.

Soziale Funktion

Bei der Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung der sozialen Funktion um mindestens 10 Punkte zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 1,0084 [0,7097; 1,4329], p=0,9624).

Die Daten zur Subgruppe Region 4 bestätigen diese Ergebnisse für die Patienten aus den EU-Mitgliedsstaaten (HR [95%-KI]: 0,99 [0,63; 1,54], p=0,5914).

Für die Funktionsskala soziale Funktion ergibt sich daher kein Zusatznutzen.

Gesamtbetrachtung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Für keine der Komponenten der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird ein Zusatznutzen abgeleitet. In der Gesamtbetrachtung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergibt sich daher kein Zusatznutzen.

Unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Wirkungen einer Therapie können den Patienten physisch und psychisch belasten und somit zu einer Verschlechterung der Lebensqualität führen. In der Studie TAGS wurde der Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis je Behandlungsgruppe betrachtet. Aufgrund unterschiedlich langer Beobachtungsdauern in Interventions- und Vergleichsgruppe wurde für die Nutzenbewertung der Endpunkt Zeit (ab Verabreichung der ersten Studienmedikation) bis zum Auftreten eines UE post hoc analysiert.

Wie im Folgenden im Einzelnen dargelegt zeigen sich im Wesentlichen die für eine wirksame antineoplastische Therapie zu erwartenden hämatologischen Schadensaspekte. Diese waren weitgehend auf Laborparameter beschränkt und hatten keinen negativen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten. Dies spiegelt sich in der unter Lonsurf® geringeren Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von UE im Vergleich zu BSC wieder. Insgesamt wird Lonsurf® gut toleriert. Dieser Befund ist auch konsistent mit den Ergebnissen der Erstbewertung in der Indikation Kolorektales Karzinom. Bei dem besonders patientenrelevanten PT Bauchschmerzen (UE) zeigt sich in Übereinstimmung mit den Ergebnissen zur Symptomatik ein Vorteil für Lonsurf® gegenüber der zVT BSC.

Zeit bis zum ersten UE

In der Studie TAGS trat bei 97,3% der Patienten im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm und 93,5% der Patienten im Placebo+BSC-Arm mindestens ein UE auf. Die Analyse der Zeit bis zum UE zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten von Trifluridin/Tipiracil+BSC (HR [95%-KI): 1,27 [1,05; 1,54], p=0,0145). Die Sensitivitätsanalysen ohne Berücksichtigung von Laborparametern oder Progressionsereignissen zeigten ähnliche Ergebnisse.

Die Subgruppenanalyse nach Region 4 ergab eine signifikante Effektmodifikation. Für Patienten aus den EU-Mitgliedsstaaten zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95%-KI]: 0,95 [0,74; 1,23], p=0,6964).

Aufgrund des geringfügigen Effekts in der Gesamtpopulation und des nicht signifikanten Ergebnisses in der für den deutschen Versorgungskontext relevanteren Subgruppe der EU-Mitgliedsstaaten ergibt sich für den Endpunkt Zeit bis zum ersten UE kein größerer oder geringerer Schaden für die Therapie mit Trifluridin/Tipiracil+BSC gegenüber Placebo+BSC.

Zeit bis zum ersten SUE

Der Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE war zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar (Trifluridin/Tipiracil+BSC: 42,7%; Placebo+BSC: 41,7%). Bei der Analyse der Zeit bis zum ersten SUE zeigte sich in der Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Therapie mit Trifluridin/Tipiracil+BSC und Placebo+BSC (HR [95%-KI]: 0,81 [0,61; 1,08], p=0,1523). Die Sensitivitätsanalysen ohne Berücksichtigung von Laborparametern oder Progressionsereignissen zeigten ähnliche Ergebnisse.

Die Subgruppenanalyse nach Region 4 ergab eine signifikante Effektmodifikation. Für Patienten aus den EU-Mitgliedsstaaten zeigte sich ein statistisch signifikanter und klinisch

relevanter Vorteil zugunsten von Trifluridin/Tipiracil+BSC (HR [95%-KI]: 0,60 [0,42; 0.87], p=0,0066).

Für den Endpunkt Zeit bis zum ersten SUE ergibt sich aufgrund des statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteils in der für den deutschen Versorgungskontext relevanteren Subgruppe der EU-Mitgliedsstaaten ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für die Therapie mit Trifluridin/Tipiracil+BSC im Vergleich zu Placebo+BSC.

Zeit bis zum ersten UE vom CTCAE-Grad ≥3

In der Studie TAGS trat bei 79,7% der Patienten im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm und 57,7% der Patienten im Placebo+BSC-Arm mindestens ein UE vom CTCAE-Grad ≥3 auf. Die Analyse der Zeit bis zum ersten UE vom CTCAE-Grad ≥3 zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten von Trifluridin/Tipiracil+BSC (HR [95%-KI]: 1,40 [1,11; 1,77], p=0,0040). Die Sensitivitätsanalyse der UE ohne Berücksichtigung von Laborparametern zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied (HR [95%-KI]: 1,19 [0,94; 1,52], p=0,1426). Der Nachteil der Therapie mit Trifluridin/Tipiracil+BSC bezüglich des Auftretens von UE vom CTCAE-Grad ≥3 ist folglich vor allem durch Laborparameter bedingt, die vom Patienten nicht zwangsweise wahrgenommen werden und nur teilweise therapeutische Konsequenzen haben. Die Sensitivitätsanalyse der UE ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Trifluridin/Tipiracil+BSC.

Die Subgruppenanalyse nach Region 4 ergab eine signifikante Effektmodifikation. Für Patienten aus den EU-Mitgliedsstaaten zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95%-KI]: 1,12 [0,83; 1,52], p=0,4525).

Da der Nachteil in der Gesamtpopulation vor allem durch Laborparameter bedingt ist und da das Ergebnis in der für den deutschen Versorgungskontext relevanteren Subgruppe der EU-Mitgliedsstaaten nicht signifikant ist, ergibt sich für den Endpunkt Zeit bis zum ersten UE vom CTCAE-Grad ≥3 kein größerer oder geringerer Schaden.

Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund eines UE

Der Anteil der Patienten mit mindestens einem UE, das zum Therapieabbruch führte, lag im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm bei 12,8%, im Placebo+BSC-Arm bei 16,7%. Die Analyse der Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil der Therapie mit Trifluridin/Tipiracil+BSC gegenüber Placebo+BSC (HR [95%-KI]: 0,58 [0,36; 0,94], p=0,0256. Dieser Vorteil blieb bei der Analyse der UE ohne Berücksichtigung von Laborparametern bestehen. Dies zeigt, dass UE unter der Behandlung mit Lonsurf® zwar geringfügig früher auftraten, aber später zum Behandlungsabbruch führten.

Die Daten zur Subgruppe Region 4 bestätigen diese Ergebnisse für die Patienten aus den EU-Mitgliedsstaaten (HR [95%-KI]: 0,49 [0,26; 0,91], p=0,0225).

Für den Endpunkt Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE ergibt sich für die Gesamtpopulation ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.

UE von besonderem Interesse

Zeit bis zum ersten UE im Zusammenhang mit hämatologischen Störungen

Der Anteil der Patienten mit mindestens einem UE von besonderem Interesse bezogen auf hämatologische Störungen lag bei 71,3% im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm und 24,4% im Placebo+BSC-Arm. Bei der Auswertung der Zeit bis zum ersten UE im Zusammenhang mit hämatologischen Störungen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten der Therapie mit Trifluridin/Tipiracil+BSC (HR [95%-KI]: 4,14 [2,96; 5,77], p<0,0001).

Die Daten zur Subgruppe Region 4 bestätigen diese Ergebnisse für die Patienten aus den EU-Mitgliedsstaaten (HR [95%-KI]: 4,02 [2,53; 6,40], p<0,0001).

Bei diesen Ereignissen handelt es sich im Wesentlichen um Laborparameter, die der Patient nicht direkt wahrnimmt. Als einziges symptomatisches Ereignis traten bei wenigen Patienten febrile Neutropenien auf, das Ergebnis hierfür ist statistisch nicht signifikant. Für den Endpunkt Zeit bis zum ersten UE im Zusammenhang mit hämatologischen Störungen wird daher nur ein Hinweis auf einen geringen Schaden abgeleitet.

Zeit bis zum ersten UE im Zusammenhang mit gastrointestinalen Störungen

Der Anteil der Patienten mit mindestens einem UE von besonderem Interesse bezogen auf gastrointestinale Störungen lag bei 54,9% im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm und 45,8% im Placebo+BSC-Arm. Bei der Analyse der Zeit bis zum ersten dieser UE zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (HR [95%-KI]: 1,27 [0,97; 1,66], p=0,0776).

Die Daten zur Subgruppe Region 4 bestätigen diese Ergebnisse für die Patienten aus den EU-Mitgliedsstaaten (HR [95%-KI]: 1,38 [0,97; 1,98], p=0,0739).

Für den Endpunkt Zeit bis zum ersten UE im Zusammenhang mit gastrointestinalen Störungen ergibt sich somit kein größerer oder geringerer Schaden für die Therapie mit Trifluridin/Tipiracil+BSC im Vergleich zu Placebo+BSC.

Subgruppenanalysen

Mit Ausnahme der Subgruppenanalyse nach Region 4 (EU-Mitgliedsstaaten versus Rest der Welt) bei der Funktionsskala körperliche Funktion zeigten sich bei keiner Subgruppenanalyse fazitrelevante Effektmodifikationen. Der Effekt der Region 4 beim Schmerz, bei den Ernährungseinschränkungen, bei der körperlichen Funktion, bei den UE, bei den SUE und bei den UE vom CTCAE-Grad ≥3 wird bei der Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2.1).

Fazit

Trifluridin/Tipiracil+BSC führt gegenüber der zVT zu einer moderaten Verlängerung der Überlebensdauer und damit zu einer bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund der palliativen Behandlungssituation 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 statistisch signifikanten Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten.

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 schon in der Zweitlinie klinische Studien mit Ramucirumab nur eine Überlebenszeitverlängerung von 1,4 bzw. 2,2 Monaten ergaben (Fuchs et al., 2014; Wilke et al., 2014).

Somit steht für Patienten, die die bisherigen Behandlungsmöglichkeiten ausgeschöpft haben, mit Lonsurf® erstmals eine evidenzbasierte Therapieoption jenseits der Zweitlinie zur Verfügung, die auch schon Eingang in die Leitlinien gefunden hat (DGHO, 2018). Nach 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®)+BSC gegenüber Placebo+BSC in der vorliegenden Indikation ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-87: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom des Magens einschließlich Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, die bereits mit mindestens zwei systemischen Therapieregimen für die fortgeschrittene Erkrankung behandelt worden sind	Beträchtlich

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nichtrandomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[13], Molenberghs 2010[14]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[15]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[16]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

[13] *Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.*
[14] *Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.*
[15] *Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.*
[16] *Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.*

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
– Untersuchungen zur Robustheit
– ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Studie	Titel	Datenquelle
TAGS	Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial.	Studienbericht (Taiho Oncology Inc., 2018) Studienregistereinträge (EU-CTR, 0000; PharmNet.Bund, 0000; ClinicalTrials.gov, 2018; ICTRP, 2018) Publikation (Shitara et al., 2018)

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Aaronson, N. K., Ahmedzai, S., Bergman, B., Bullinger, M., Cull, A., Duez, N. J., et al 1993. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst,* 85(5), 365-76.
2. Bali, C. D., Lianos, G. D. & Roukos, D. H. 2013. Gastric cancer guidelines and genome differences between Japan and the west. *Future Oncol,* 9(8), 1053-6.
3. Bender, R., Lange, S. & Ziegler, A. 2007. [Multiple testing]. *Dtsch Med Wochenschr,* 132 Suppl 1, e26-9.
4. Blazeby, J. M., Conroy, T., Bottomley, A., Vickery, C., Arraras, J., Sezer, O., et al 2004. Clinical and psychometric validation of a questionnaire module, the EORTC QLQ-STO 22, to assess quality of life in patients with gastric cancer. *Eur J Cancer,* 40(15), 2260-8.
5. ClinicalTrials.gov. 2018. NCT02500043 - Titel: Study of TAS-102 or Placebo Plus BSC in Patients With Metastatic Gastric Cancer. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02500043 [Zugriff am: 26.08.2019]
6. Cocks, K., King, M. T., Velikova, G., Martyn St-James, M., Fayers, P. M. & Brown, J. M. 2011. Evidence-based guidelines for determination of sample size and interpretation of the European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30. *J Clin Oncol,* 29(1), 89-96.
7. DGHO. 2018. Magenkarzinom - Leitlinie - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Verfügbar unter: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/magenkarzinom/@@view/pdf/index.pdf [Zugriff am: 18.06.2019]
8. Edwards, P., Davidson, M., Calamai, V., Cunningham, D. & Starling, N. 2018. Third line treatment of advanced oesophagogastric cancer: A critical review of current evidence and evolving trends. *Cancer Treat Rev,* 71, 32-8.
9. Eisenhauer, E. A., Therasse, P., Bogaerts, J., Schwartz, L. H., Sargent, D., Ford, R., et al 2009. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer,* 45(2), 228-47.
10. EMA. 2012. Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/01/WC500137129.pdf [Zugriff am: 11.12.2015]
11. EMA. 2013. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf [Zugriff am: 11.12.2015]
12. EU-CTR. 0000. 2015-002683-16 - Titel: Randomized, double-blind, phase 3 study evaluating TAS-102 plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC in patients with metastatic gastric cancer refractory to standard treatments. Verfügbar

unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002683-16 [Zugriff am: 26.08.2019]

13. Fuchs, C. S., Tomasek, J., Yong, C. J., Dumitru, F., Passalacqua, R., Goswami, C., et al 2014. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet,* 383(9911), 31-9.
14. G-BA. 2015a. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO - Wirkstoff: Ramucirumab. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-785/2015-05-04_Nutzenbewertung_G-BA_Ramucirumab_ausgetauscht-am-2015-05-18.pdf [Zugriff am: 02.04.2019]
15. G-BA. 2015b. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ramucirumab. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3275/2015-07-16_AM-RL-XII_Ramucirumab_2015-02-01-D-150_TrG.pdf [Zugriff am: 02.04.2019]
16. G-BA. 2016. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ramucirumab. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4022/2016-10-20_AM-RL-XII_Ramucirumab_Magenkarzinom_D-224_TrG.pdf [Zugriff am: 02.04.2019]
17. G-BA. 2019a. Niederschrift zum Beratungsgespräch am 09.01.2019 (Vorgangsnummer 2018-B-234).
18. G-BA. 2019b. Niederschrift zum Beratungsgespräch am 07.08.2019 (Vorgangsnummer 2019-B-121).
19. Gallo, A. & Cha, C. 2006. Updates on esophageal and gastric cancers. *World J Gastroenterol,* 12(20), 3237-42.
20. Groenvold, M., Klee, M. C., Sprangers, M. A. & Aaronson, N. K. 1997. Validation of the EORTC QLQ-C30 quality of life questionnaire through combined qualitative and quantitative assessment of patient-observer agreement. *J Clin Epidemiol,* 50(4), 441-50.
21. Hjermstad, M. J., Fossa, S. D., Bjordal, K. & Kaasa, S. 1995. Test/retest study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality-of-Life Questionnaire. *J Clin Oncol,* 13(5), 1249-54.
22. Hofheinz, R., Clouth, J., Borchardt-Wagner, J., Wagner, U., Weidling, E., Jen, M. H., et al 2016. Patient preferences for palliative treatment of locally advanced or metastatic gastric cancer and adenocarcinoma of the gastroesophageal junction: a choice-based conjoint analysis study from Germany. *BMC Cancer,* 16(1), 937-.
23. Ichikawa, W. & Sasaki, Y. 2006. Correlation between tumor response to first-line chemotherapy and prognosis in advanced gastric cancer patients. *Ann Oncol,* 17(11), 1665-72.
24. ICTRP. 2018. NCT02500043 - Titel: Study of TAS-102 or Placebo Plus BSC in Patients With Metastatic Gastric Cancer. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02500043 [Zugriff am: 26.08.2019]
25. IQWiG. 2011. Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie. *IQWiG-Berichte – Jahr: 2011* [Online]. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A10-

05_Rapid_Report_Version_1-1_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie.pdf [Zugriff am: 11.12.2015]
26. IQWiG. 2017. Allgemeine Methoden Version 5.0. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf [Zugriff am: 03.04.2019]
27. Leitlinienprogramm Onkologie. 2012. S3-Leitlinie Magenkarzinom, Langversion, AWMF Registernummer: 032/009OL. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Magenkarzinom/S3-Magenkarzinom-OL-Langversion.pdf [Zugriff am: 28.05.2019]
28. Lin, S. J., Gagnon-Bartsch, J. A., Tan, I. B., Earle, S., Ruff, L., Pettinger, K., et al 2015. Signatures of tumour immunity distinguish Asian and non-Asian gastric adenocarcinomas. *Gut*, 64(11), 1721-31.
29. Merchant, S. J., Li, L. & Kim, J. 2014. Racial and ethnic disparities in gastric cancer outcomes: more important than surgical technique? *World J Gastroenterol*, 20(33), 11546-51.
30. Oken, M. M., Creech, R. H., Tormey, D. C., Horton, J., Davis, T. E., McFadden, E. T., et al 1982. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*, 5(6), 649-55.
31. Osoba, D., Rodrigues, G., Myles, J., Zee, B. & Pater, J. 1998. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol*, 16(1), 139-44.
32. Pazdur, R. 2008. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. *Oncologist*, 13 Suppl 2, 19-21.
33. PharmNet.Bund. 0000. 2015-002683-16 - Titel: Randomized, double-blind, phase 3 study evaluating TAS-102 plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC in patients with metastatic gastric cancer refractory to standard treatments. Verfügbar unter: https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments?uid=4&docId=4&_changebranch=true [Zugriff am: 26.08.2019]
34. Robert Koch-Institut. 2017. Krebs in Deutschland für 2013/2014. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf?__blob=publicationFile [Zugriff am: 31.10.2018]
35. Sencan, O., Buyukcelik, A., Yalcin, B., Boruban, M. C., Akbulut, H., Demirkazik, A., et al 2008. The symptomatic benefit (the clinical benefit response) from the second-line chemotherapy in patients with advanced gastric adenocarcinoma. *Eur J Cancer Care (Engl)*, 17(1), 26-32.
36. Servier Deutschland GmbH. 2019. Fachinformation Lonsurf®, Stand September 2019. Verfügbar unter: www.fachinfo.de
37. Shitara, K., Ikeda, J., Mizota, A., Kondo, C., Nomura, M., Yokota, T., et al 2011. Progression-free survival and time to progression as surrogate markers of overall survival in patients with advanced gastric cancer: Literature-based analysis of 36 randomized trials. *Journal of Clinical Oncology*, 29(4_suppl), 103-.
38. Shitara, K., Doi, T., Dvorkin, M., Mansoor, W., Arkenau, H. T., Prokharau, A., et al 2018. Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 19(11), 1437-48.

39. Smyth, E. C., Verheij, M., Allum, W., Cunningham, D., Cervantes, A., Arnold, D., et al 2016. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 27(suppl 5), v38-v49.
40. Sorensen, J. B., Klee, M., Palshof, T. & Hansen, H. H. 1993. Performance status assessment in cancer patients. An inter-observer variability study. *Br J Cancer*, 67(4), 773-5.
41. Taiho Oncology Inc. 2018. Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study Evaluating TAS-102 Plus Best Supportive Care (BSC) Versus Placebo Plus BSC in Patients with Metastatic Gastric Cancer Refractory to Standard Treatments. TAS-102-302 Clinical Study Report.
42. Teckle, P., Peacock, S., McTaggart-Cowan, H., van der Hoek, K., Chia, S., Melosky, B., et al 2011. The ability of cancer-specific and generic preference-based instruments to discriminate across clinical and self-reported measures of cancer severities. *Health Qual Life Outcomes*, 9, 106.
43. Thong, M. S., Mols, F., Coebergh, J. W., Roukema, J. A. & van de Poll-Franse, L. V. 2009. The impact of disease progression on perceived health status and quality of life of long-term cancer survivors. *J Cancer Surviv*, 3(3), 164-73.
44. Van Cutsem, E., Sagaert, X., Topal, B., Haustermans, K. & Prenen, H. 2016. Gastric cancer. *Lancet*, 388(10060), 2654-64.
45. Victorson, D., Soni, M. & Cella, D. 2006. Metaanalysis of the correlation between radiographic tumor response and patient-reported outcomes. *Cancer*, 106(3), 494-504.
46. WIG2 GmbH. 2019. Untersuchung der Versorgungssituation von Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom: Eine retrospektive Analyse auf Basis von Routinedaten der Gesetzlichen Krankenversicherung.
47. Wilke, H., Muro, K., Van Cutsem, E., Oh, S. C., Bodoky, G., Shimada, Y., et al 2014. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 15(11), 1224-35.
48. Wöll, E. 2017. Aktueller Stand der Therapie desMagenkarzinoms. *ONKOLOGIE heute*, 11/2017, 39-42.
49. Wong, S. S., Wilczynski, N. L. & Haynes, R. B. 2006. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc*, 94(4), 451-5.
50. Yi, J., Kim, G. M., Kim, H. S., Rha, S. Y. & Chung, H. C. 2012. Disease control rate at 8 weeks as a predictive marker for long-term clinical outcomes in patients with advanced gastric cancer. *J Clin Oncol*, 30(4 suppl), 22.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[17]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

[17] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.08.2019	
Zeitsegment	1991 bis Juli 2019	
Suchfilter	Es wurde kein Suchfilter verwendet	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp Stomach Neoplasms/ or exp Adenocarcinoma/ or exp Esophagogastric Junction/	8780
2	((Gastric* or Stomach* or Gastro?esophageal* or Esophagogastri* or Oesophagogastri* or Gastro-oesophageal* or Gastro-esophageal*) and (Cancer* or Car#ino* or Adeno#ar#ino* or Neoplasm* or Tumo?r* or Adenom*)).mp.	10132
3	1 or 2	16409
4	exp Trifluridine/	55
5	(trifluridin* or FTD or trifluor?thymidin* or TFT).mp.	400
6	(tipiracil* or TPI).mp.	220
7	(TAS-102 or Lonsurf).mp.	135
8	4 or 5 or 6 or 7	536
9	3 and 8	20

Datenbankname	Embase Classic + Embase
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	08.08.2019
Zeitsegment	1947 bis 07.08.2019
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong (Wong et al., 2006)

#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp Stomach Cancer/ or exp Stomach Tumor/ or exp Stomach Adenocarcinoma/ or exp Lower Esophagus Sphincter/	164578
2	((Gastric* or Stomach* or Gastro?esophageal* or Esophagogastri* or Oesophagogastri* or Gastro-oesophageal* or Gastro-esophageal*) and (Car#ino* or Cancer* or Adeno#ar#ino* or Neoplasm* or Tumo?r* or Adenom*)).mp.	244424
3	1 or 2	256380
4	exp Trifluridine/	1761
5	(trifluridin* or FTD or trifluor?thymidin* or TFT).mp.	9792
6	(tipiracil* or TPI).mp.	3280
7	(TAS-102 or Lonsurf).mp.	489
8	4 or 5 or 6 or 7	12526
9	3 and 8	99
10	random:.tw. or placebo:.mp. or double-blind:.tw.	1716581
11	9 and 10	36

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R)
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	08.08.2019
Zeitsegment	1946 bis 07.08.2019
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong (Wong et al., 2006) (modifiziert, um sowohl die englische als auch die amerikanische Schreibweise zu berücksichtigen)

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Stomach Neoplasms/ or exp Adenocarcinoma/ or exp Esophagogastric Junction/	441524
2	((Gastric* or Stomach* or Gastro?esophageal* or Esophagogastri* or Oesophagogastri* or Gastro-oesophageal* or Gastro-esophageal*) and (Cancer* or Car#ino* or Adeno#ar#ino* or Neoplasm* or Tumo?r* or Adenom*)).mp.	153173
3	1 or 2	494514
4	exp Trifluridine/	515
5	(trifluridin* or FTD or trifluor?thymidin* or TFT).mp.	4988
6	(tipiracil* or TPI).mp.	2058
7	(TAS-102 or Lonsurf).mp.	185
8	4 or 5 or 6 or 7	6868
9	3 and 8	77
10	randomi#ed controlled trial.pt. or randomi#ed.mp. or placebo.mp.	888459
11	9 and 10	10

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	26.08.2019
Suchstrategie	(gastric OR junction OR esophagogastric OR gastroesophageal) AND (cancer OR adenocarcinoma) [Condition or disease] AND TAS-102 OR trifluridine OR FTD OR tipiracil OR tipiracil hydrochloride OR TPI [Intervention/treatment]
Trefferzahl	4

Studienregister	ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	26.08.2019
Suchstrategie	gastric cancer OR gastroesophageal cancer OR stomach adenocarcinoma OR gastric tumor OR gastroesophageal junction [Condition] AND TAS-102 OR trifluridine OR tipiracil hydrochloride [Intervention] AND ALL [Recruitment status]
Trefferzahl	5

Studienregister	EUCTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	26.08.2019
Suchstrategie	(gastric OR stomach OR gastro*esophageal OR junction) AND (cancer OR adenocarcinoma OR neoplasm OR tumor) AND ((TAS-102) OR trifluridine OR FTD OR tipiracil OR (tipiracil hydrochloride) OR TPI)
Trefferzahl	1

Studienregister	PharmNetBund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	26.08.2019
Suchstrategie	?trifluridin? [Active Substance] ODER ?tipiracil? [Active Substance] ODER ?TAS-102? [Active Substance]
Trefferzahl	7

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#	Quelle	Ausschlussgrund
1	Anonymous. 2018. Correction: Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial (The Lancet Oncology (2018) 19(11) (1437-1448), (S1470204518307393) (10.1016/S1470-2045(18)30739-3)). The Lancet Oncology, 19(12): e668	Falscher Publikationstyp

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Register	Trefferzahl Anhang 4-B1	Ausgeschlossene Registereinträge Anhang 4-D1	Eingeschlossene Registereinträge Tabelle 4-10
Clinicaltrials.gov	4	3 (Position 1-3)	1
EU-CTR	1	0	1
ICTRP	5	4 (Position 4-7)	1
PharmNet.Bund	7	6 (Position 8-13)	1
Summe	Σ=17	Σ=13	Σ=4

#	Studien-nummer	Quelle	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
(1)	NCT01793168	Rare Disease Patient Registry & Natural History Study - Coordination of Rare Diseases at Sanford. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 26.08.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01793168	A5 Keine RCT
(2)	NCT03368963	TAS102 in Combination With NAL-IRI in Advanced GI Cancers. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 26.08.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03368963	A5 Keine RCT
(3)	NCT03686488	TAS 102 in Combination With Ramucirumab in Advanced, Refractory Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 26.08.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03686488	A5 Keine RCT

#	Studien-nummer	Quelle	Ausschlussgrund
EUCTR			
ICTRP			
(4)	JPRN-UMIN000007421	Phase II study of TAS-102 in patients with advanced gastric cancer after progression on 1 or 2 prior systemic chemotherapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 26.08.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007421	A5 Keine RCT
(5)	JPRN-UMIN000031346	A phase I/II trial of TAS-102 in combination with irinotecan in Japanese patients with advanced gastric cancer refractory to standard chemotherapies. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 26.08.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000031346	A5 Keine RCT
(6)	NCT03368963	TAS102 in Combination With NAL-IRI in Advanced GI Cancers. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 26.08.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03368963	A5 Keine RCT
(7)	NCT03686488	TAS 102 in Combination With Ramucirumab in Advanced, Refractory Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 26.08.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03686488	A5 Keine RCT
PharmNet.Bund			
(8)	2012-000109-66	RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PHASE 3 STUDY OF TAS-102 PLUS BEST SUPPORTIVE CARE (BSC) VERSUS PLACEBO PLUS BSC IN PATIENTS WITH METASTATIC COLORECTAL CANCER REFRACTORY TO STANDARD CHEMOTHERAPIES. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 26.08.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population

#	Studien-nummer	Quelle	Ausschlussgrund
(9)	2012-004793-26	AN OPEN-LABEL, RANDOMIZED, PHASE 2 STUDY COMPARING TAS-102 VERSUS TOPOTECAN OR AMRUBICIN IN PATIENTS REQUIRING SECOND-LINE CHEMOTHERAPY FOR SMALL CELL LUNG CANCER THAT IS REFRACTORY OR SENSITIVE TO FIRST-LINE PLATINUM-BASED CHEMOTHERAPY - OFFENE, RANDOMISIERTE PHASE-II-STUDIE ZUM VERGLEICH VON TAS-102 MIT TOPOTECAN ODER AMRUBICIN BEI PATIENTEN, DIE EINE ZWEITLINIEN-CHEMOTHERAPIE GEGEN EIN KLEINZELLIGES LUNGENKARZINOM BENÖTIGEN, DAS REFRAKTÄR ODER SENSITIV GEGENÜBER EINER AUF PLATIN BASIERENDEN ERSTLINIEN-CHEMOTHERAPIE IST. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 26.08.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
(10)	2015-004544-18	An open-label, randomised, phase 2 study comparing S 95005 plus bevacizumab to capecitabine plus bevacizumab in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer who are non-eligible for intensive therapy. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 26.08.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
(11)	2017-000292-83	Prospective, Multicenter, Open-label Phase IV trial of Trifluridine/Tipiracil to Evaluate the Health-related Quality of Life in Patients with Metastatic Colorectal Cancer. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 26.08.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
(12)	2017-004059-22	An open-label, randomised, phase III Study cOmparing trifLuridine/tipiracil (S 95005) in combination with bevacizumab to capecitabine in combination with bevacizumab in firST-line treatment of patients with metastatIC colorectal cancer who are not candidatE for intensive therapy (SOLSTICE study). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 26.08.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Falsche Intervention

#	Studien-nummer	Quelle	Ausschlussgrund
(13)	2017-004162-99	RAMTASA Phase IIb study of RAMucirumab in combination with TAS102 vs. TAS102 monotherapy in chemotherapy refractory metastatic colorectal cancer patients - RAMTASRamucirumab in Kombination mit TAS102 oder TAS102 allein bei Patienten mit Chemotherapie-refraktärem, metastasiertem kolorektalen Karzinom - eine Phase IIb-Studie. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 26.08.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-88 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-88 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-88 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TAGS

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC mit Placebo+BSC in Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom und mindestens zwei Vortherapien für das fortgeschrittene Stadium
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte, Phase-III-Studie mit zwei parallelen Gruppen (Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> 1. Vorliegende schriftliche Einverständniserklärung 2. Histologisch bestätigtes nicht resektables, metastasiertes Adenokarzinom des Magens einschließlich Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs gemäß Klassifikation der American Joint Committee on Cancer in der 7. Auflage. Dokumentation der Tumorhistologie (Primärtumor oder Metastase) musste vor Einschluss in die Studie vorliegen. Die Beteiligung des gastroösophagealen Übergangs wurde endoskopisch, radiologisch, chirurgisch oder pathologisch dokumentiert.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		3. Patienten mussten mindestens zwei Vortherapien (mit mindestens einem Therapiezyklus pro Therapieregime) für das fortgeschrittene Stadium erhalten haben und auf die vorherige Therapie nicht angesprochen oder diese nicht vertragen haben: a. Vorherige Therapie(n) musste(n) ein Fluoropyrimidin, Platin und entweder ein Taxan und/oder Irinotecan-haltiges Therapieregime umfassen; sofern verfügbar mussten Patienten mit HER2-positivem Tumor eine Anti-HER2-Therapie erhalten haben. b. Patienten mit, mittels bildgebender Verfahren bestätigtem, Progression während oder innerhalb von 3 Monaten nach der letzten Dosis der zuletzt verabreichten Therapie. c. Patienten die ihre letzte vorherige Therapie aufgrund von unerwünschten Toxizitäten, welche einen Therapieabbruch gerechtfertigt haben, abgebrochen haben, und die daher nicht erneut mit demselben Arzneimittel behandelt werden dürfen, durften an der Studie teilnehmen. d. Bei Patienten mit Rezidiv während oder innerhalb von 6 Monaten nach Abschluss einer postoperativen adjuvanten Chemotherapie oder Chemoradiotherapie, wurde die adjuvante Therapie als eine einzige Therapie für das fortgeschrittene Stadium gewertet. Bei Patienten die sowohl eine prä- als auch eine postoperative adjuvante Chemotherapie erhalten haben und während oder innerhalb von 6 Monaten nach Abschluss dieser Therapie ein Rezidiv entwickelt haben, wurde die adjuvante Therapie nur als eine einzelne Therapie für das fortgeschrittene Stadium gewertet, sofern bei der prä- und postoperativen Therapie dasselbe Therapieregime verabreicht wurde. 4. Messbare oder nicht messbare Läsionen gemäß RECIST 1.1. 5. Fähig die Studienmedikation oral einzunehmen (Studienmedikation wurde

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		nicht über eine Ernährungssonde verabreicht). 6. Mindestens 18 Jahre alt (≥20 Jahre für Patienten in Japan). 7. ECOG-PS 0 oder 1 zum Zeitpunkt der Randomisierung. 8. Adäquate Organfunktion festgelegt durch folgende Kriterien: a. Absolute Neutrophilenzahl ≥1.500/mm^3 (entspricht ≥1,5×10^9/l IE). b. Thrombozytenzahl ≥100.000/mm^3 (entspricht ≥100×10^9/l IE). c. Hämoglobinwert ≥9,0 g/dl vor der Randomisierung basierend auf Messungen von vor 2 Wochen nach der letzten Transfusion. d. Aspartataminotransferase und Alaninaminotransferase innerhalb des ≤3,0-fachen des oberen Normwerts; bei gestörter Leberfunktion aufgrund von Lebermetastasen innerhalb des ≤5-fachen des oberen Normwerts. e. Gesamtbilirubin innerhalb des ≤1,5-fachen des oberen Normwerts (außer für Grad 1 Hyperbilirubinämie aufgrund Gilbert Syndrom). f. Serumkreatinin ≤1,5 mg/dl 9. Fähig und einverstanden, sich den angestrebten Visiten und Prozeduren zu unterziehen. 10. Gebärfähige Frauen benötigten innerhalb von sieben Tagen vor der ersten Einnahme der Studienmedikation einen negativen Schwangerschaftstest (Urin oder Serum). Männer und Frauen mussten zustimmen vor der ersten Einnahme der Studienmedikation und bis 6 Monate nach der letzten Dosis eine effektive Verhütungsmethode anzuwenden. Frauen nach Gebärmutterentfernung oder ausgebliebener Regelblutung über 12 aufeinander folgende Monate ohne medizinische Ursache benötigten keinen Schwangerschaftstest oder Verhütungsmethode. <u>Ausschlusskriterien:</u>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Patienten wurden aus der Studie ausgeschlossen, wenn einer der folgenden Punkte zutraf: 1. Schwere Erkrankung oder gesundheitliche Beschwerden, einschließlich, jedoch nicht ausschließlich, folgende: a. Andere gleichzeitig vorliegende aktive bösartige Erkrankungen. Hiervon ausgenommen sind Patienten mit einer bösartigen Erkrankung, die seit mehr als 5 Jahren krankheitsfrei sind oder Patienten mit einem durch eine angemessene Behandlung als geheilt geltenden in-situ Karzinom. b. Bekannte Hirnmetastasen oder leptomeningeale Metastasen. c. Aktive Infektion (d. h. infektionsbedingte erhöhte Körpertemperatur von ≥38°C) einschließlich einer aktiven oder nicht ausgeheilten Pneumonie/Pneumonitis. d. Darmverschluss, pulmonale Fibrose, Nierenversagen, Leberversagen oder zerebrovaskuläre Störung. e. Unkontrollierter Diabetes. f. Myokardinfarkt innerhalb von 12 Monaten vor der Randomisierung, schwere/instabile Angina, symptomatische kongestive Herzinsuffizienz im Stadium III oder IV gemäß Klassifikation der New York Heart Association. g. Gastrointestinale Blutungen (Grad ≥3) innerhalb von 2 Wochen vor der Randomisierung. h. Bekannte HIV-Infektion, Erkrankungen die mit AIDS zusammenhängen oder eine chronische oder akute Hepatitis B- oder Hepatitis C-Erkrankung. i. Patienten mit Autoimmunerkrankungen oder Patienten, die für eine frühere Organtransplantation eine immunsuppressive Therapie erhalten. j. Psychiatrische Erkrankung, die das mit der Studienteilnahme oder der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Einnahme der Studienmedikation einhergehende Risiko erhöhen könnte oder die Interpretation der Studienergebnisse behindern könnte. 2. Patienten, auf die Folgendes innerhalb des angegebenen Zeitraums in Bezug auf die Randomisierung zutrifft: a. Großer chirurgischer Eingriff innerhalb von 4 Wochen (vor der ersten Gabe der Studienmedikation musste die Operationsnarbe vollständig verheilt sein). b. Einnahme jeglicher Krebstherapie innerhalb von 3 Wochen. c. Großflächige Bestrahlung innerhalb von 4 Wochen oder lokale Bestrahlung innerhalb von 2 Wochen. d. Einnahme jeglichen Arzneimittels oder Medizinprodukts, welches sich in der klinischen Entwicklung befindet, innerhalb von 4 Wochen. 3. Vorherige Einnahme von Trifluridin/Tipiracil. 4. Bestehende Toxizität vom CTCAE-Grad ≥2, welche auf eine vorherige Therapie zurückzuführen ist (ausgenommen Anämie, Alopezie, Hautpigmentierung und platininduzierte Neurotoxizität). 5. Schwangere oder stillende Frauen. 6. Patient ist aus Sicht des Prüfaraztes ungeeignet für die Teilnahme an der Studie. 7. Bekannte oder vermutete Hypersensitivität gegenüber Trifluridin/Tipiracil oder eines seiner Zusatzstoffe.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie mit 110 Zentren in 17 Ländern (Anzahl der Zentren): Italien (14), USA (12), Türkei (11), Frankreich (9), Japan (9), Portugal (9), UK (7), Israel (6), Spanien (6), Russische Federation (5), Tschechische Republik (4), Deutschland (4), Polen (4), Weißrussland (3), Belgien (3), Irland (3), Rumänien (1)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Intervention:</u> Die initiale Dosis von Trifluridin/Tipiracil beträgt morgens und abends 35 mg/m² Körperoberfläche, eingenommen jeweils nach den Mahlzeiten über zwei Wochen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		jeweils für fünf Tage gefolgt von zwei Tagen Pause. Dieser Behandlung folgt eine zweiwöchige Pause (entspricht einem vierwöchigen Zyklus). Der gesamte Behandlungszyklus wird wiederholt bis zum Erreichen eines der Abbruchkriterien. Der Wirkstoff liegt in zwei Dosierungen vor; 15 mg (15 mg Trifluridin/7,065 mg Tipiracil: weiße, runde Filmtabletten) und 20 mg (20 mg Trifluridin/9,42 mg Tipiracil: hellrote, runde Filmtabletten). <u>Kontrolle:</u> Das Behandlungsschema sowie Aussehen und Zusammensetzung bis auf den Wirkstoff der Tabletten entspricht dem der Interventionsgruppe.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Primäre Zielkriterien:</u> Vergleich des Gesamtüberlebens definiert als Zeit (in Monaten) vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Tod in der Interventionsgruppe mit der Kontrollgruppe. <u>Wesentliche sekundäre Zielkriterien:</u> • Vergleich des progressionsfreien Überlebens definiert als Zeit (in Monaten) vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum radiologisch bestätigten Fortschreiten der Erkrankung oder Tod jedweder Ursache. Patienten, die ohne radiologisch diagnostiziertes Fortschreiten bis zum Ende des Beobachtungszeitraums am Leben waren, wurden zum letzten radiologisch erhobenen Befund zensiert. Patienten die vor der Progression eine andere Antikrebstherapie erhalten haben oder Patienten mit klinischer Progression wurden zum letzten radiologisch erhobenen Befund vor dem Beginn der Antikrebstherapie zensiert. • Sicherheit und Verträglichkeit <u>Andere sekundäre Zielkriterien:</u> • Gesamtansprechrate: Die Gesamtansprechrate ist der Anteil der Patienten, die der Einschätzung des Prüfarztes nach (an Hand der radiologischen Befunde mittels der RECIST-Kriterien Version 1.1) auf die

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Studienbehandlung ansprachen (vollständiges oder partielles Ansprechen). Die Auswertung der Gesamtansprechrate wurde mit der ITT-Population durchgeführt, beschränkt auf Patienten mit mindestens einer Target-Läsion. Die Einteilung der Patienten für die Analyse erfolgte anhand des besten Ansprechens (vollständiges oder partielles Ansprechen). Falls zutreffend, wurde ein Ansprechen nach einer vorausgegangenen radiologischen Progression oder nach der Gabe anderer Antikrebstherapie ausgeschlossen. • Krankheitskontrollrate: Die Krankheitskontrollrate ist definiert als der Anteil der Patienten mit vollständigem oder partiellem Ansprechen oder stabiler Erkrankung (falls diese über mindestens sechs Wochen anhielt). • Dauer des Ansprechens: Für alle Patienten, die ein vollständiges oder partielles Ansprechen aufweisen: Zeit vom ersten Ansprechen (vollständiges oder partielles Ansprechen) bis zur Krankheitsprogression oder dem Tod gleich aus welchem Grund. Lebende Patienten ohne Anzeichen einer Krankheitsprogression wurden zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung vor dem Beginn jedweder anderen antitumoralen Therapie zensiert. • Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS bis zu einem Wert von ≥2, definiert als Zeit vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum erstmaligen Eintreten eines ECOG-PS ≥2. Patienten die keinen ECOG-PS von 2 oder mehr erreichen, wurden zum letzten erhobenen ECOG-PS zensiert. • Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und STO22
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine
7	Fallzahl	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es wurden 500 Patienten im Zuteilungsverhältnis von 2:1 (Trifluridin/Tipiracil:Placebo) randomisiert. Die Fallzahl wurde ausgehend von einem Behandlungseffekt von 0,70 (HR) für Tod, unter der Annahme einer Power von 90% und einem einseitigen Signifikanzniveau α von 2,5% festgelegt. Es wurde eine Rekrutierungszeit von 18 Monaten und einer Sterberate von 5% pro Jahr für die Schätzung angenommen. Die finale Analyse des Gesamtüberlebens sollte nach dem Eintreten von 384 Todesfällen durchgeführt werden. Unter der Annahme einer medianen Überlebenszeit von 5 Monaten im Kontrollarm wurde die primäre Analyse nach etwa 8 Monaten nach der Randomisierung des letzten Patienten erwartet. Die mediane Überlebenszeit im Kontrollarm wurde anhand der in den Studien REGARD (Zweitlinientherapie mit Ramucirumab, Phase-III-Studie) und GRANITE (Zweit- und Drittlinientherapie mit Everolimus, Phase-III-Studie) beobachteten medianen Gesamtüberlebenszeiten von 3,8 bzw. 4,3 Monaten geschätzt. Diese Schätzung wurde um 5 Monate erhöht, um den höheren Median im Gesamtüberleben im Kontrollarm zu berücksichtigen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es war eine Interimanalyse nach dem Eintreten der Hälfte der geplanten Ereignisse (192 Todesfälle) geplant. Die Interimanalyse wurde am 31.08.2017 basierend auf 220 Ereignissen durchgeführt. Eine Sensitivitätsanalyse wurde basierend auf 192 Ereignissen durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Geeignete Patienten wurden zufällig und verblindet im Verhältnis 2:1 in die Interventionsgruppe und die Kontrollgruppe eingeteilt. Die Randomisierung erfolgte zentral über ein Interaktives Voice/Web Response System (IXRS) basierend auf einer dynamischen Allokationsmethode.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung wurde stratifiziert nach: • Region (Japan versus Rest der Welt) • ECOG-PS (0 versus 1)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Vorherige Ramucirumab-Behandlung (Ja versus Nein)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Geheimhaltung der Behandlungsfolge wurde durch das zentrale Randomisierungsverfahren und die zentrale Vergabe der Patientennummern über das IXRS gewährleistet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Zentrales Randomisierungsverfahren, das von den Studienzentren über IXRS abgerufen wurde.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) ja b) ja c) ja Die Studie wurde doppelblind durchgeführt, d. h. weder Patient noch Prüfarzt oder Sponsor wussten, welcher Behandlungsmethode der Patient zugeteilt wurde. Trifluridin/Tipiracil und Placebo waren identisch im Aussehen und die Menge der einzunehmenden Tabletten richtete sich in der gleichen Art und Weise nach der Körperoberfläche des Patienten. Die Verpackung trug nur die Packungsnummer, die mittels des IXRS dem Patienten zugeordnet war.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Interventionen waren identisch.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Analysepopulationen:</u> ITT-Population: alle Patienten, die randomisiert und den Behandlungsgruppen zugeteilt wurden. AT-Population: alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Die Auswertungen beziehen sich auf die tatsächlich erhaltene Medikation. Diese Population wird für die Analyse der Sicherheitsendpunkte verwendet. Alle Analysen bezüglich dieser Population basieren auf der mittels des IXRS vergebenen Zuordnung der Behandlungsmethode. TR-Population: alle Patienten, der ITT-Population, mit messbarer Erkrankung (mindestens eine Zielläsion zur Baseline) sowie mindestens einer Tumorevaluation

		während der Studienbehandlung. Patienten mit fortschreitender Erkrankung oder aufgrund der Krebserkrankung verstorbene Patienten wurden ebenfalls in dieser Population evaluiert. Alle Analysen bezüglich dieser Population basieren auf der mittels des IXRS vergebenen Zuordnung der Behandlungsmethode. Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS bis zu einem Wert von ≥2 und gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit der ITT-Population durchgeführt. Für die Analyse des Gesamtansprechens und der Krankheitskontrollrate wurde die TR-Population verwendet. <u>Gesamtüberleben:</u> Der Vergleich des Gesamtüberlebens zwischen den beiden Behandlungsgruppen wurde mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests eines Cox-Proportional-Hazards-Modells mit den Faktoren Behandlung (ja/nein) und den drei Stratifizierungsfaktoren durchgeführt. Kaplan-Meier-Schätzungen für das Gesamtüberleben und Kaplan-Meier-Überlebenskurven wurden für jede der Behandlungsgruppen dargestellt. Der Median der Kaplan-Meier-Schätzungen zu den Zeitpunkten 3, 6, 9 und 12 Monaten zusammen mit den zweiseitigen 95%-KI(nach Brookmeyer and Crowley) dargestellt. Schätzer für die Konfidenzintervalle des Gesamtüberlebens wurden mit einer log-log-Transformation berechnet. Unterstützende Analysen in der ITT-Population zum Gesamtüberleben beinhalteten: • Einen unstratifizierten Log-Rank-Test, eine Auswertung mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell nur mit der Behandlung als Faktor • Multivariate Analysen mittels eines Cox-Proportional-Hazards-Modells, mit den drei Stratifizierungsfaktoren sowie den potenziellen prognostischen/prädiktiven Faktoren Alter (<65, ≥65), ethnische Zugehörigkeit (Kaukasier/weißer Hautfarbe, asiatisch/orientalisch, andere), Geschlecht, Anzahl der vorhergehenden Therapien (≤2, 3+), Art der vorherigen Therapie (Taxane: ja, nein; Irinotecan: ja, nein), vorherige Gastrektomie, Beteiligung des

		gastroösophagealen Übergangs, peritoneale Metastasen, Lebermetastasen, Lungenmetastasen, Anzahl der von Metastasen befallenen Organen (1-2, 3+), Zeit ab bestätigter Metastase bis zur Randomisierung, messbare Läsion (ja, nein), histologischer Subtyp (diffus, intestinal) und HER2-Status zu Baseline. Die in das Cox-Proportional-Hazards-Modell eingeschlossenen Faktoren wurden auf Kollinearität untersucht und durch eine Variablenselektion (Faktoren signifikant bei alpha=0.1) reduziert. Zu dem selektierten Modell wurde die Behandlungsgruppe als Faktor hinzugefügt, um den Behandlungseffekt beurteilen zu können. In einer explorativen Analyse wurde die Interaktion des Behandlungseffekts mit den selektierten Faktoren untersucht. • Zusätzliche Sensitivitätsanalyse: – Eine Analyse analog zur Primäranalyse ohne diejenigen Patienten, die die Einschlusskriterien bezüglich des rezidivierten metastasierten Magenkarzinoms nicht erfüllen (Einschlusskriterien #2 und #3) – Eine Analyse analog zur Primäranalyse ohne Patienten mit schwerwiegenden Protokollverletzungen – Ein stratifizierter Test für die final im CRF aufgezeichneten Stratifizierungen – Eine Analyse analog zur Primäranalyse ohne Berücksichtigung von Zentren mit hoher Rekrutierungsrate (>25 Patienten) (900, 153) – Eine Analyse analog zur Primäranalyse basierend auf Daten vom 30.04.2018 – Analyse des Gesamtüberlebens basierend auf der AT-Population. <u>Progressionsfreies Überleben:</u> Analyse analog zu der des primären Zielkriteriums. Zusätzliche Sensitivitätsanalysen: • Analyse mit klinischer Progression zusätzlich zur radiologischen Progression. • Analyse inklusive klinischer Progression, in welcher der Start einer Antikrebstherapie als Progressionsereignis gezählt wird. • Analyse, in der alle Todesfälle und Ansprechkriterien berücksichtigt werden

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		(ohne Zensierung von fehlenden Visiten), bei der folgendes berücksichtigt wird: radiologische Progression, klinische Progression, Beginn einer anderen Antikrebstherapie und Tod über das Datum für den Cut-off für das Gesamtüberleben hinaus. • Analyse der Zeit bis zur ersten, zweiten und dritten Tumorbegutachtung ab dem Zeitpunkt der Randomisierung. • Eine Analyse analog zur oben beschriebenen Analyse ohne Berücksichtigung von Zentren mit hoher Rekrutierungsrate (>25 Patienten) (900, 153) <u>Gesamtansprechrate:</u> Vergleich der beiden Behandlungsgruppen mittels exakten Tests nach Fisher in der TR-Population sowie dem zugehörigen zweiseitigen 95%-KI. Für die Schätzung der Anteile anhand der Clopper-Pearson-Methode für die Schätzung der Differenz zwischen den Gruppen mittels der Normalverteilungsapproximation. <u>Krankheitskontrollrate:</u> Analyse analog zu derGesamtansprechrate. <u>Verschlechterung des ECOG-PS ≥2:</u> Analyse analog zu der des primären Zielkriteriums. Eine zusätzliche Sensitivitätsanalyse, in der nur ECOG-PS-Befunde während der Behandlungsphase berücksichtigt wurden, wurde durchgeführt. <u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität:</u> Analyse gemäß EORTC QLQ-C30- und QLQ-STO22-Handbuch.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Für alle Endpunkte wurden Subgruppenanalysen für die Stratifizierungsfaktoren durchgeführt: • Region 1 (Japan, Rest der Welt) • ECOG-PS (0, 1) (per IXRS) • Vorherige Ramucirumab Behandlung (Ja, Nein) (per IXRS) Für das Gesamtüberleben und die wesentlichen sekundären Zielkriterien

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		wurden folgenden Subgruppenanalysen durchgeführt: • Geschlecht (weiblich, männlich) • Altersgruppe 1 (<65, ≥65) • Altersgruppe 2 (<65, ≤65-<75, ≥75) • Ethnische Zugehörigkeit • Region 2 (USA, Europa (prädefiniert), Japan) • Vorherige Behandlung mit Irinotecan (Ja, Nein) • Vorherige Behandlung mit Taxanen (Ja, Nein) • Vorherige Immunotherapie (Ja, Nein) • Anzahl der vorherigen Therapien (2, 3, ≥4) • Zeit ab der Diagnose von Metastasen (<24 months, ≥24 months) • Vorherige Gastrektomie (Ja, Nein) • Beteiligung des gastroösophagealen Übergangs (Ja, Nein) • Tumorgrading (gut/mäßig/schlecht differenziert) • Peritoneale Metastasen (Ja, Nein) • Lebermetastasen (Ja, Nein) • Lungenmetastasen (Ja, Nein) • Anzahl der von Metastasen befallenen Organen (1-2, ≥3) • Messbare Läsion (Ja, Nein) • Histologischer Subtyp (diffus, intestinal) • HER2-Status (positiv, negativ)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a. Trifluridin/Tipiracil+BSC: N=337 Placebo+BSC: N=170 b) Trifluridin/Tipiracil+BSC: N=335 Placebo+BSC: N=168 c) wie a)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
14	Aufnahme / Rekrutierung	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Der erste Patient wurde am 24.02.2016 randomisiert. Abschluss der Datenerhebung war für das Gesamtüberleben der 31.03.2018 (Beobachtung des 384. Todesfalls), für alle anderen klinischen Daten der 30.04.2018.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Erreichen des primären Endpunkts (Beobachtung des 384. Todesfalls).

a: nach CONSORT 2010.

AT-Population: As-treated-Population; AIDS: Erworbenes Immundefektsyndrom; BSC: Best Supportive Care; CRF: Case Report Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; HER2: Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HIV: Humanes Immundefizienzvirus; HR: Hazard Ratio; IE: Internationale Einheit; ITT: Intention to treat; IXRS: Interaktives Voice/Web Response System; KI: Konfidenzintervall; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; QLQ-STO22: Quality of Life Questionnaire-Magen 22; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; TR: Tumor Response;

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

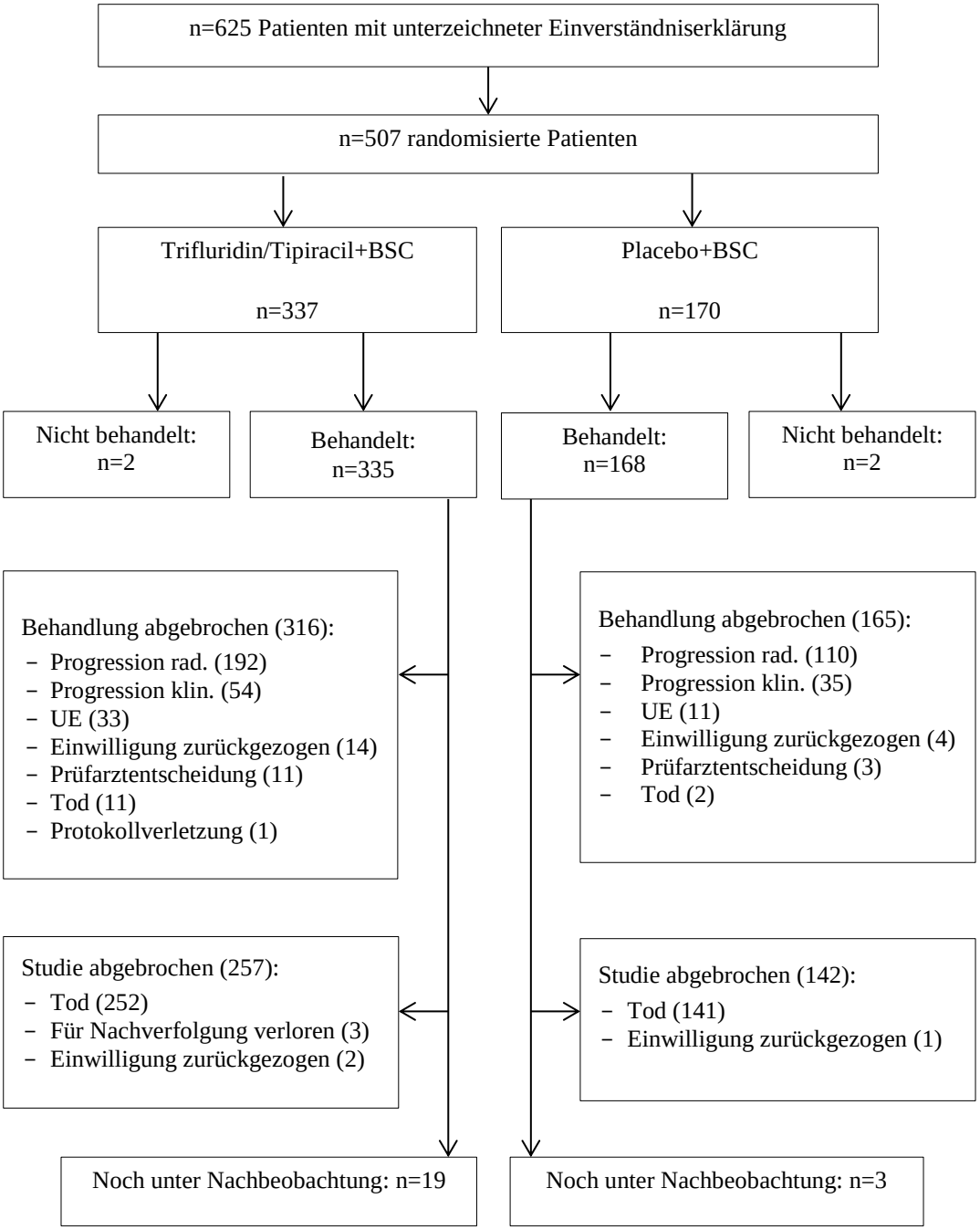


Abbildung 58 (Anhang): Patientenfluss für Studie TAGS

BSC: Best Supportive Care; Progression klin./rad.: Klinische/radiologische Progression; UE: Unerwünschtes Ereignis

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-89 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TAGS

Studie: TAGS

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Randomized, double-blind, phase 3 study evaluating TAS-102 plus best supportive care (BSC) versus placebo plus best supportive care in patients with metastatic gastric cancer refractory to standard treatments	CSR TAGS

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte kontrollierte Studie (CSR TAGS).

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte anhand eines IWRS und es wurde ein zur Intervention passendes Placebo verwendet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte anhand eines IWRS und es wurde ein zur Intervention passendes Placebo verwendet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der obigen Kriterien wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt: *Gesamtüberleben*

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Das Ereignis Tod ist nicht von der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit beeinflussbar.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der oben gennannten Kriterien wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als niedrig bewertet.

Endpunkt: *Progressionsfreies Überleben*

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der oben gennannten Kriterien wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als niedrig bewertet.

Endpunkt: *Tumoransprechen*

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der oben genannten Kriterien wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als niedrig bewertet.

Endpunkt: *Krankheitssymptomatik (QLQ-C30, QLQ-STO22)*

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Basierend auf der Rücklaufquote der Fragebögen ergab sich eine hohe Zensierungsrate. Dabei wurden Patienten ohne Daten zu mindestens einem Erhebungszeitpunkt nach Studienbeginn an Tag 1 zensiert. Damit trugen diese Patienten nicht zum Erkenntnisgewinn bei, so dass zwar formal alle Patienten eingingen, aber nur ein geringer Teil der Patienten analysierbare Daten beisteuerten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. EORTC QLQ-C30 ist ein validiertes Instrument und die MID für die Hauptanalyse der Zeit bis zur Verschlechterung ist validiert (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der ITT-Population adäquat durchgeführt. Basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens ergab sich eine hohe Zensierungsrate. Dabei wurden Patienten ohne Daten zu mindestens einem Erhebungszeitpunkt nach Studienbeginn an Tag 1 zensiert. Damit trugen diese Patienten nicht zum Erkenntnisgewinn bei. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. In der Gesamtschau wird das

Verzerrungspotenzial für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 als hoch eingestuft.

Endpunkt: *Gesundheitszustand*

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der oben genannten Kriterien wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als niedrig bewertet.

Endpunkt: *Gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLQ-C30)*

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens ergab sich eine hohe Zensierungsrate. Dabei wurden Patienten ohne Daten zu mindestens einem Erhebungszeitpunkt nach Studienbeginn an Tag 1 zensiert. Damit trugen diese Patienten nicht zum Erkenntnisgewinn bei, so dass zwar formal alle Patienten eingingen, aber nur ein geringer Teil der Patienten analysierbare Daten beisteuerten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. EORTC QLQ-C30 ist ein validiertes Instrument und die MID für die Hauptanalyse der Zeit bis zur Verschlechterung ist validiert (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der ITT-Population adäquat durchgeführt. Basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens ergab sich eine hohe Zensierungsrate. Dabei wurden Patienten ohne Daten zu mindestens einem Erhebungszeitpunkt nach Studienbeginn an Tag 1 zensiert. Damit trugen diese Patienten nicht zum Erkenntnisgewinn bei. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. In der Gesamtschau wird das

Verzerrungspotenzial für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 als hoch eingestuft

Endpunkt: *Unerwünschte Ereignisse*

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der oben genannten Kriterien wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als niedrig bewertet.

Anhang 4-G: Ergänzende Unterlagen

Inhaltsverzeichnis

Seite

Anhang 4-G1: Krankheitssymptomatik - RCT 291
Anhang 4-G1.1: Hauptanalyse für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik um mindestens 5 Punkte 291
Anhang 4-G1.1.1: Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung in der Symptomatik um mindestens 5 Punkte (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-STO22) 291
Anhang 4-G1.1.2: Kaplan-Meier Plots für Zeit bis zur Verschlechterung in der Symptomatik um mindestens 5 Punkte (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-STO22) 326
Anhang 4-G1.2: Sensitivitätsanalyse für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik um mindestens 10 Punkte, die Tod als Ereignis berücksichtigt 344
Anhang 4-G1.2.1: Kaplan-Meier Plots für Zeit bis zur Verschlechterung in der Symptomatik um mindestens 10 Punkte (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-STO22) 344
Anhang 4-G1.3: Sensitivitätsanalyse für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik um mindestens 10 Punkte, die Tod und Krankheitsprogression als Ereignis berücksichtigt 362
Anhang 4-G1.3.1: Kaplan-Meier Plots für Zeit bis zur Verschlechterung in der Symptomatik um mindestens 10 Punkte (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-STO22) 362
Anhang 4-G1.4: Hauptanalyse für die Zeit bis zur Verbesserung der Symptomatik um mindestens 10 Punkte 380
Anhang 4-G1.4.1: Ergebnisse für Zeit bis zur Verbesserung in der Symptomatik um mindestens 10 Punkte (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-STO22) 380
Anhang 4-G1.4.2: Kaplan-Meier Plots für Zeit bis zur Verbesserung in der Symptomatik um mindestens 10 Punkte (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-STO22) 415
Anhang 4-G2: Gesundheitsbezogene Lebensqualität - RCT 433
Anhang 4-G2.1: Hauptanalyse für die Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität um mindestens 5 Punkte 433
Anhang 4-G2.1.1: Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung in der Lebensqualität um mindestens 5 Punkte (EORTC QLQ-C30) 433
Anhang 4-G2.1.2: Kaplan-Meier Plots für Zeit bis zur Verschlechterung in der Lebensqualität um mindestens 5 Punkte (EORTC QLQ-C30) 446
Anhang 4-G2.2: Sensitivitätsanalyse für die Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität um mindestens 10 Punkte, die Tod als Ereignis berücksichtigt 453
Anhang 4-G2.2.1: Kaplan-Meier Plots für Zeit bis zur Verschlechterung in der Lebensqualität um mindestens 10 Punkte (EORTC QLQ-C30) 453
Anhang 4-G2.3: Sensitivitätsanalyse für die Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität um mindestens 10 Punkte, die Tod und Krankheitsprogression als Ereignis berücksichtigt 460

Anhang 4-G2.3.1: Kaplan-Meier Plots für Zeit bis zur Verschlechterung in der Lebensqualität um mindestens 10 Punkte (EORTC QLQ-C30) 460
Anhang 4-G2.4: Hauptanalyse für die Zeit bis zur Verbesserung der Lebensqualität um mindestens 10 Punkte 467
Anhang 4-G2.4.1: Ergebnisse für Zeit bis zur Verbesserung in der Lebensqualität um mindestens 10 Punkte (EORTC QLQ-C30) 467
Anhang 4-G2.4.2: Kaplan-Meier Plots für Zeit bis zur Verbesserung in der Lebensqualität um mindestens 10 Punkte (EORTC QLQ-C30) 480
Anhang 4-G3: Unerwünschte Ereignisse - RCT 487
Anhang 4-G3.1: Sensitivitätsanalyse für Zeit bis zum Auftreten von UE, die als Veränderung von Laborparametern erfasst wurden 487
Anhang 4-G3.1.1: Kaplan-Meier Plots für Zeit bis zum Auftreten von UE, die als Veränderung von Laborparametern erfasst wurden (AT-Population) 487
Anhang 4-G3.2: Sensitivitätsanalyse für Zeit bis zum Auftreten von UE unter Ausschluss von Ereignissen, die als Progression der Erkrankung angesehen werden (AT-Population) 492
Anhang 4-G3.2.1: Kaplan-Meier Plots für Zeit bis zum Auftreten von UE unter Ausschluss von Ereignissen, die als Progression der Erkrankung angesehen werden (AT-Population) 492
Anhang 4-G3.3: Häufigste UE nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) 497
Anhang 4-G3.3.1: Kaplan-Meier Plots für Zeit bis zum Auftreten eines UE nach SOC und PT (Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem der Behandlungsarme aufgetreten sind) (AT Population) 497
Anhang 4-G3.3.2: Kaplan-Meier Plots für Zeit bis zum Auftreten eines SUE nach SOC und PT (Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem der Behandlungsarme aufgetreten sind) (AT Population) 522
Anhang 4-G3.3.3: Kaplan-Meier Plots für Zeit bis zum Auftreten eines UE vom CTCAE-Grad $\geq$3 nach SOC und PT (Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem der Behandlungsarme aufgetreten sind) (AT Population) 529
Anhang 4-G3.3.4: Kaplan-Meier Plots für Zeit bis zum Auftreten eines UE von speziellem Interesse nach SOC und PT (AT Population) 546

Anhang 4-G1: Krankheitssymptomatik - RCT

Anhang 4-G1.1: Hauptanalyse für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik um mindestens 5 Punkte

Anhang 4-G1.1.1: Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung in der Symptomatik um mindestens 5 Punkte (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-STO22)

Time to Deterioration by 5 or More Points of QoL Score by Treatment Group - TA395005302 Metastatic Gastric Cancer - Intention to treat population (N=507)
Overall

Parameter	TAS-102 (N=290)	Placebo (N=131)
Fatigue		
Time to deterioration (months) [1]		
Q1 (95% CI)[2]	1.2 (1.1, 1.2)	1.1 (1.0, 1.2)
Median (95% CI)	2.4 (2.1, 3.3)	2.0 (1.3, 2.5)
Q3 (95% CI)[2]	. (., .)	. (., .)
p-value (two-sided)[3]	0.4420	
Hazard Ratio		
HR TAS-102:Placebo (95% CI)	0.8680 (0.6013, 1.2530)	
Number of Subjects by Censoring Status (n (%))		
Total Subjects	290	131
Not Censored	184 (63.4)	82 (62.6)
Censored	106 (36.6)	49 (37.4)
Non-Deteriorated Patients (n(%)) - Kaplan-Meier Estimates		
3 months		
n (%) [95% CI][4]	128 (46.5) [40.7, 52.2]	41 (37.9) [29.5, 46.3]
6 months		
n (%) [95% CI][4]	63 (36.1) [30.3, 42.0]	21 (35.4) [26.9, 44.0]
9 months		
n (%) [95% CI][4]	32 (31.8) [25.8, 38.0]	13 (35.4) [26.9, 44.0]
12 months		
n (%) [95% CI][4]	13 (31.8) [25.8, 38.0]	5 (35.4) [26.9, 44.0]

[1] Kaplan-Meier estimates
[2] Q1, Q3 (25th and 75th percentiles, correspondingly)

02APR2019
TA395005302 Metastatic Gastric Cancer
Date cut-off: MARCH 2018

TA3-95005-302

Time to Deterioration by 5 or More Points of QoL Score by Treatment Group - TA395005302 Metastatic Gastric Cancer - Intention to treat population (N=507)
Overall

Parameter	TAS-102 (N=290)	Placebo (N=131)

[3] Stratified Log-Rank Test (Stratification Factors: Baseline Value of EORTC QLQ-C30 or QLQ-STO22 Score, country and primary tumour type)
[4] Using log-log transformation methodology of Kalbfleisch and Prentice

02APR2019
TA395005302 Metastatic Gastric Cancer
Date cut-off: MARCH 2018

TA3-95005-302

Time to Deterioration by 5 or More Points of QoL Score by Treatment Group - TA395005302 Metastatic Gastric Cancer - Intention to treat population (N=507)
Overall

Parameter	TAS-102 (N=290)	Placebo (N=131)
Nausea and Vomiting		
Time to deterioration (months) [1]		
Q1 (95% CI)[2]	1.4 (1.2, 2.0)	1.2 (1.1, 2.0)
Median (95% CI)	6.7 (3.8, .)	. (3.0, .)
Q3 (95% CI)[2]	. (., .)	. (., .)
p-value (two-sided)[3]	0.3864	
Hazard Ratio		
HR TAS-102:Placebo (95% CI)	1.1691 (0.8151, 1.6768)	
Number of Subjects by Censoring Status (n (%))		
Total Subjects	290	131
Not Censored	135 (46.6)	56 (42.7)
Censored	155 (53.4)	75 (57.3)
Non-Deteriorated Patients (n(%)) - Kaplan-Meier Estimates		
3 months		
n (%) [95% CI][4]	151 (59.8) [53.8, 65.2]	65 (59.5) [50.4, 67.4]
6 months		
n (%) [95% CI][4]	77 (51.8) [45.5, 57.7]	32 (55.3) [45.9, 63.7]
9 months		
n (%) [95% CI][4]	40 (48.5) [41.8, 54.9]	21 (55.3) [45.9, 63.7]
12 months		
n (%) [95% CI][4]	19 (48.5) [41.8, 54.9]	8 (55.3) [45.9, 63.7]

[1] Kaplan-Meier estimates
[2] Q1, Q3 (25th and 75th percentiles, correspondingly)

02APR2019
TA395005302 Metastatic Gastric Cancer
Date cut-off: MARCH 2018

TA3-95005-302

Time to Deterioration by 5 or More Points of QoL Score by Treatment Group - TA395005302 Metastatic Gastric Cancer - Intention to treat population (N=507)
Overall

Parameter	TAS-102 (N=290)	Placebo (N=131)

[3] Stratified Log-Rank Test (Stratification Factors: Baseline Value of EORTC QLQ-C30 or QLQ-STO22 Score, country and primary tumour type)
[4] Using log-log transformation methodology of Kalbfleisch and Prentice

02APR2019
TA395005302 Metastatic Gastric Cancer
Date cut-off: MARCH 2018

TA3-95005-302

Time to Deterioration by 5 or More Points of QoL Score by Treatment Group - TA395005302 Metastatic Gastric Cancer - Intention to treat population (N=507)
Overall

Parameter	TAS-102 (N=291)	Placebo (N=131)
Pain		
Time to deterioration (months) [1]		
Q1 (95% CI)[2]	2.0 (1.3, 2.3)	1.1 (1.1, 1.2)
Median (95% CI)	6.8 (4.0, 10.9)	2.5 (1.7, .)
Q3 (95% CI)[2]	. (., .)	. (., .)
p-value (two-sided)[3]	0.1249	
Hazard Ratio		
HR TAS-102:Placebo (95% CI)	0.7573 (0.5286, 1.0848)	
Number of Subjects by Censoring Status (n (%))		
Total Subjects	291	131
Not Censored	140 (48.1)	71 (54.2)
Censored	151 (51.9)	60 (45.8)
Non-Deteriorated Patients (n(%)) - Kaplan-Meier Estimates		
3 months		
n (%) [95% CI][4]	159 (62.7) [56.7, 68.0]	53 (49.1) [40.2, 57.4]
6 months		
n (%) [95% CI][4]	79 (50.9) [44.5, 57.0]	29 (45.7) [36.7, 54.3]
9 months		
n (%) [95% CI][4]	38 (44.7) [37.5, 51.6]	16 (43.6) [34.0, 52.7]
12 months		
n (%) [95% CI][4]	15 (41.2) [33.2, 49.1]	6 (39.6) [28.3, 50.6]

[1] Kaplan-Meier estimates
[2] Q1, Q3 (25th and 75th percentiles, correspondingly)

02APR2019
TA395005302 Metastatic Gastric Cancer
Date cut-off: MARCH 2018

TA3-95005-302

Time to Deterioration by 5 or More Points of QoL Score by Treatment Group - TA395005302 Metastatic Gastric Cancer - Intention to treat population (N=507)
Overall

Parameter	TAS-102 (N=291)	Placebo (N=131)

[3] Stratified Log-Rank Test (Stratification Factors: Baseline Value of EORTC QLQ-C30 or QLQ-STO22 Score, country and primary tumour type)
[4] Using log-log transformation methodology of Kalbfleisch and Prentice

02APR2019
TA395005302 Metastatic Gastric Cancer
Date cut-off: MARCH 2018

TA3-95005-302

Time to Deterioration by 5 or More Points of QoL Score by Treatment Group - TA395005302 Metastatic Gastric Cancer - Intention to treat population (N=507)
Overall

Parameter	TAS-102 (N=290)	Placebo (N=131)
Dyspnoea		
Time to deterioration (months) [1]		
Q1 (95% CI)[2]	2.2 (1.9, 2.9)	2.0 (1.2, 4.8)
Median (95% CI)	. (., .)	. (., .)
Q3 (95% CI)[2]	. (., .)	. (., .)
p-value (two-sided)[3]	0.2040	
Hazard Ratio		
HR TAS-102:Placebo (95% CI)	1.2812 (0.8636, 1.9006)	
Number of Subjects by Censoring Status (n (%))		
Total Subjects	290	131
Not Censored	110 (37.9)	41 (31.3)
Censored	180 (62.1)	90 (68.7)
Non-Deteriorated Patients (n(%)) - Kaplan-Meier Estimates		
3 months		
n (%) [95% CI][4]	175 (69.2) [63.5, 74.3]	76 (70.4) [61.6, 77.5]
6 months		
n (%) [95% CI][4]	97 (59.9) [53.6, 65.7]	38 (66.7) [57.4, 74.5]
9 months		
n (%) [95% CI][4]	53 (57.5) [50.8, 63.6]	23 (66.7) [57.4, 74.5]
12 months		
n (%) [95% CI][4]	23 (57.5) [50.8, 63.6]	7 (66.7) [57.4, 74.5]

[1] Kaplan-Meier estimates
[2] Q1, Q3 (25th and 75th percentiles, correspondingly)

02APR2019
TA395005302 Metastatic Gastric Cancer
Date cut-off: MARCH 2018

TA3-95005-302

Time to Deterioration by 5 or More Points of QoL Score by Treatment Group - TA395005302 Metastatic Gastric Cancer - Intention to treat population (N=507)
Overall

Parameter	TAS-102 (N=290)	Placebo (N=131)

[3] Stratified Log-Rank Test (Stratification Factors: Baseline Value of EORTC QLQ-C30 or QLQ-STO22 Score, country and primary tumour type)
[4] Using log-log transformation methodology of Kalbfleisch and Prentice

02APR2019
TA395005302 Metastatic Gastric Cancer
Date cut-off: MARCH 2018

TA3-95005-302

Time to Deterioration by 5 or More Points of QoL Score by Treatment Group - TA395005302 Metastatic Gastric Cancer - Intention to treat population (N=507)
Overall

Parameter	TAS-102 (N=287)	Placebo (N=131)
Insomnia		
Time to deterioration (months) [1]		
Q1 (95% CI)[2]	2.2 (1.9, 2.8)	1.2 (1.1, 2.1)
Median (95% CI)	. (., .)	. (4.9, .)
Q3 (95% CI)[2]	. (., .)	. (., .)
p-value (two-sided)[3]	0.2794	
Hazard Ratio		
HR TAS-102:Placebo (95% CI)	0.8144 (0.5594, 1.1856)	
Number of Subjects by Censoring Status (n (%))		
Total Subjects	287	131
Not Censored	108 (37.6)	51 (38.9)
Censored	179 (62.4)	80 (61.1)
Non-Deteriorated Patients (n(%)) - Kaplan-Meier Estimates		
3 months		
n (%) [95% CI][4]	169 (68.5) [62.6, 73.6]	64 (61.5) [52.3, 69.4]
6 months		
n (%) [95% CI][4]	99 (59.4) [53.0, 65.2]	36 (59.0) [49.6, 67.2]
9 months		
n (%) [95% CI][4]	51 (59.4) [53.0, 65.2]	21 (59.0) [49.6, 67.2]
12 months		
n (%) [95% CI][4]	23 (57.6) [50.5, 64.1]	8 (59.0) [49.6, 67.2]

[1] Kaplan-Meier estimates
[2] Q1, Q3 (25th and 75th percentiles, correspondingly)

02APR2019
TA395005302 Metastatic Gastric Cancer
Date cut-off: MARCH 2018

TA3-95005-302

Time to Deterioration by 5 or More Points of QoL Score by Treatment Group - TA395005302 Metastatic Gastric Cancer - Intention to treat population (N=507)
Overall

Parameter	TAS-102 (N=287)	Placebo (N=131)

[3] Stratified Log-Rank Test (Stratification Factors: Baseline Value of EORTC QLQ-C30 or QLQ-STO22 Score, country and primary tumour type)
[4] Using log-log transformation methodology of Kalbfleisch and Prentice

02APR2019
TA395005302 Metastatic Gastric Cancer
Date cut-off: MARCH 2018

TA3-95005-302

Time to Deterioration by 5 or More Points of QoL Score by Treatment Group - TA395005302 Metastatic Gastric Cancer - Intention to treat population (N=507)
Overall

Parameter	TAS-102 (N=290)	Placebo (N=131)
Appetite Loss		
Time to deterioration (months) [1]		
Q1 (95% CI)[2]	2.0 (1.3, 2.3)	1.2 (1.1, 1.3)
Median (95% CI)	7.9 (3.7, .)	3.7 (2.1, .)
Q3 (95% CI)[2]	. (., .)	. (., .)
p-value (two-sided)[3]	0.1259	
Hazard Ratio		
HR TAS-102:Placebo (95% CI)	0.7626 (0.5368, 1.0834)	
Number of Subjects by Censoring Status (n (%))		
Total Subjects	290	131
Not Censored	135 (46.6)	66 (50.4)
Censored	155 (53.4)	65 (49.6)
Non-Deteriorated Patients (n(%)) - Kaplan-Meier Estimates		
3 months		
n (%) [95% CI][4]	154 (61.0) [55.0, 66.5]	59 (52.4) [43.4, 60.7]
6 months		
n (%) [95% CI][4]	75 (50.2) [43.8, 56.2]	30 (48.3) [39.1, 56.8]
9 months		
n (%) [95% CI][4]	38 (47.9) [41.0, 54.4]	17 (46.0) [36.2, 55.2]
12 months		
n (%) [95% CI][4]	18 (47.9) [41.0, 54.4]	4 (46.0) [36.2, 55.2]

[1] Kaplan-Meier estimates
[2] Q1, Q3 (25th and 75th percentiles, correspondingly)

02APR2019
TA395005302 Metastatic Gastric Cancer
Date cut-off: MARCH 2018

TA3-95005-302

Time to Deterioration by 5 or More Points of QoL Score by Treatment Group - TA395005302 Metastatic Gastric Cancer - Intention to treat population (N=507)
Overall

Parameter	TAS-102 (N=290)	Placebo (N=131)

[3] Stratified Log-Rank Test (Stratification Factors: Baseline Value of EORTC QLQ-C30 or QLQ-STO22 Score, country and primary tumour type)
[4] Using log-log transformation methodology of Kalbfleisch and Prentice

02APR2019
TA395005302 Metastatic Gastric Cancer
Date cut-off: MARCH 2018

TA3-95005-302

Time to Deterioration by 5 or More Points of QoL Score by Treatment Group - TA395005302 Metastatic Gastric Cancer - Intention to treat population (N=507)
Overall

Parameter	TAS-102 (N=289)	Placebo (N=129)
Constipation		
Time to deterioration (months) [1]		
Q1 (95% CI)[2]	2.4 (1.9, 3.5)	2.3 (1.4, .)
Median (95% CI)	. (11.3, .)	. (., .)
Q3 (95% CI)[2]	. (., .)	. (., .)
p-value (two-sided)[3]	0.8015	
Hazard Ratio		
HR TAS-102:Placebo (95% CI)	1.0537 (0.6993, 1.5879)	
Number of Subjects by Censoring Status (n (%))		
Total Subjects	289	129
Not Censored	106 (36.7)	38 (29.5)
Censored	183 (63.3)	91 (70.5)
Non-Deteriorated Patients (n(%)) - Kaplan-Meier Estimates		
3 months		
n (%) [95% CI][4]	182 (72.5) [66.9, 77.3]	73 (72.6) [63.7, 79.6]
6 months		
n (%) [95% CI][4]	96 (61.9) [55.5, 67.6]	34 (67.0) [57.1, 75.2]
9 months		
n (%) [95% CI][4]	48 (59.4) [52.7, 65.5]	21 (67.0) [57.1, 75.2]
12 months		
n (%) [95% CI][4]	18 (55.4) [46.9, 63.1]	6 (67.0) [57.1, 75.2]

[1] Kaplan-Meier estimates
[2] Q1, Q3 (25th and 75th percentiles, correspondingly)

02APR2019
TA395005302 Metastatic Gastric Cancer
Date cut-off: MARCH 2018

TA3-95005-302

Time to Deterioration by 5 or More Points of QoL Score by Treatment Group - TA395005302 Metastatic Gastric Cancer - Intention to treat population (N=507)
Overall

Parameter	TAS-102 (N=289)	Placebo (N=129)

[3] Stratified Log-Rank Test (Stratification Factors: Baseline Value of EORTC QLQ-C30 or QLQ-STO22 Score, country and primary tumour type)
[4] Using log-log transformation methodology of Kalbfleisch and Prentice

02APR2019
TA395005302 Metastatic Gastric Cancer
Date cut-off: MARCH 2018

TA3-95005-302

Time to Deterioration by 5 or More Points of QoL Score by Treatment Group - TA395005302 Metastatic Gastric Cancer - Intention to treat population (N=507)
Overall

Parameter	TAS-102 (N=289)	Placebo (N=130)
Diarrhoea		
Time to deterioration (months) [1]		
Q1 (95% CI)[2]	3.7 (2.6, 6.9)	. (2.2, .)
Median (95% CI)	. (., .)	. (., .)
Q3 (95% CI)[2]	. (., .)	. (., .)
p-value (two-sided)[3]	0.2418	
Hazard Ratio		
HR TAS-102:Placebo (95% CI)	1.3221 (0.8256, 2.1173)	
Number of Subjects by Censoring Status (n (%))		
Total Subjects	289	130
Not Censored	82 (28.4)	27 (20.8)
Censored	207 (71.6)	103 (79.2)
Non-Deteriorated Patients (n(%)) - Kaplan-Meier Estimates		
3 months		
n (%) [95% CI][4]	189 (77.8) [72.5, 82.3]	81 (80.1) [72.0, 86.1]
6 months		
n (%) [95% CI][4]	101 (72.2) [66.2, 77.2]	40 (77.7) [69.0, 84.2]
9 months		
n (%) [95% CI][4]	49 (65.7) [58.4, 72.0]	25 (77.7) [69.0, 84.2]
12 months		
n (%) [95% CI][4]	25 (65.7) [58.4, 72.0]	9 (77.7) [69.0, 84.2]

[1] Kaplan-Meier estimates
[2] Q1, Q3 (25th and 75th percentiles, correspondingly)

02APR2019
TA395005302 Metastatic Gastric Cancer
Date cut-off: MARCH 2018

TA3-95005-302

Time to Deterioration by 5 or More Points of QoL Score by Treatment Group - TA395005302 Metastatic Gastric Cancer - Intention to treat population (N=507)
Overall

Parameter	TAS-102 (N=289)	Placebo (N=130)

[3] Stratified Log-Rank Test (Stratification Factors: Baseline Value of EORTC QLQ-C30 or QLQ-STO22 Score, country and primary tumour type)
[4] Using log-log transformation methodology of Kalbfleisch and Prentice

02APR2019
TA395005302 Metastatic Gastric Cancer
Date cut-off: MARCH 2018

TA3-95005-302

Time to Deterioration by 5 or More Points of QoL Score by Treatment Group - TA395005302 Metastatic Gastric Cancer - Intention to treat population (N=507)
Overall

Parameter	TAS-102 (N=290)	Placebo (N=129)
Dysphagia		
Time to deterioration (months) [1]		
Q1 (95% CI)[2]	1.4 (1.3, 2.0)	1.3 (1.1, 2.1)
Median (95% CI)	6.5 (3.3, .)	. (2.8, .)
Q3 (95% CI)[2]	. (., .)	. (., .)
p-value (two-sided)[3]	0.7239	
Hazard Ratio		
HR TAS-102:Placebo (95% CI)	1.0660 (0.7450, 1.5255)	
Number of Subjects by Censoring Status (n (%))		
Total Subjects	290	129
Not Censored	142 (49.0)	58 (45.0)
Censored	148 (51.0)	71 (55.0)
Non-Deteriorated Patients (n(%)) - Kaplan-Meier Estimates		
3 months		
n (%) [95% CI][4]	150 (58.2) [52.2, 63.7]	58 (58.3) [49.0, 66.5]
6 months		
n (%) [95% CI][4]	78 (50.3) [44.1, 56.1]	26 (51.1) [41.4, 60.0]
9 months		
n (%) [95% CI][4]	39 (46.7) [40.0, 53.1]	15 (51.1) [41.4, 60.0]
12 months		
n (%) [95% CI][4]	16 (45.2) [38.1, 52.0]	6 (51.1) [41.4, 60.0]

[1] Kaplan-Meier estimates
[2] Q1, Q3 (25th and 75th percentiles, correspondingly)

02APR2019
TA395005302 Metastatic Gastric Cancer
Date cut-off: MARCH 2018

TA3-95005-302

Time to Deterioration by 5 or More Points of QoL Score by Treatment Group - TA395005302 Metastatic Gastric Cancer - Intention to treat population (N=507)
Overall

Parameter	TAS-102 (N=290)	Placebo (N=129)

[3] Stratified Log-Rank Test (Stratification Factors: Baseline Value of EORTC QLQ-C30 or QLQ-STO22 Score, country and primary tumour type)
[4] Using log-log transformation methodology of Kalbfleisch and Prentice

02APR2019
TA395005302 Metastatic Gastric Cancer
Date cut-off: MARCH 2018

TA3-95005-302

Time to Deterioration by 5 or More Points of QoL Score by Treatment Group - TA395005302 Metastatic Gastric Cancer - Intention to treat population (N=507)
Overall

Parameter	TAS-102 (N=290)	Placebo (N=130)
Dietary Restrictions		
Time to deterioration (months) [1]		
Q1 (95% CI)[2]	1.2 (1.2, 1.3)	1.1 (1.0, 1.2)
Median (95% CI)	2.5 (2.3, 3.4)	2.4 (1.4, 3.8)
Q3 (95% CI)[2]	. (., .)	. (., .)
p-value (two-sided)[3]	0.6196	
Hazard Ratio		
HR TAS-102:Placebo (95% CI)	0.9108 (0.6213, 1.3350)	
Number of Subjects by Censoring Status (n (%))		
Total Subjects	290	130
Not Censored	180 (62.1)	78 (60.0)
Censored	110 (37.9)	52 (40.0)
Non-Deteriorated Patients (n(%)) - Kaplan-Meier Estimates		
3 months		
n (%) [95% CI][4]	119 (45.5) [39.6, 51.2]	55 (46.5) [37.7, 54.8]
6 months		
n (%) [95% CI][4]	57 (34.9) [29.0, 40.8]	26 (37.7) [29.0, 46.3]
9 months		
n (%) [95% CI][4]	28 (32.7) [26.6, 39.1]	16 (37.7) [29.0, 46.3]
12 months		
n (%) [95% CI][4]	10 (32.7) [26.6, 39.1]	6 (37.7) [29.0, 46.3]

[1] Kaplan-Meier estimates
[2] Q1, Q3 (25th and 75th percentiles, correspondingly)

02APR2019
TA395005302 Metastatic Gastric Cancer
Date cut-off: MARCH 2018

TA3-95005-302

Time to Deterioration by 5 or More Points of QoL Score by Treatment Group - TA395005302 Metastatic Gastric Cancer - Intention to treat population (N=507)
Overall

Parameter	TAS-102 (N=290)	Placebo (N=130)

[3] Stratified Log-Rank Test (Stratification Factors: Baseline Value of EORTC QLQ-C30 or QLQ-STO22 Score, country and primary tumour type)
[4] Using log-log transformation methodology of Kalbfleisch and Prentice

02APR2019
TA395005302 Metastatic Gastric Cancer
Date cut-off: MARCH 2018

TA3-95005-302

Time to Deterioration by 5 or More Points of QoL Score by Treatment Group - TA395005302 Metastatic Gastric Cancer - Intention to treat population (N=507)
Overall

Parameter	TAS-102 (N=290)	Placebo (N=130)
Pain QS22		
Time to deterioration (months) [1]		
Q1 (95% CI)[2]	1.2 (1.2, 1.3)	1.1 (1.0, 1.1)
Median (95% CI)	2.6 (2.2, 3.8)	1.7 (1.2, 2.3)
Q3 (95% CI)[2]	. (., .)	. (3.7, .)
p-value (two-sided)[3]	0.0937	
Hazard Ratio		
HR TAS-102:Placebo (95% CI)	0.7300 (0.5011, 1.0637)	
Number of Subjects by Censoring Status (n (%))		
Total Subjects	290	130
Not Censored	171 (59.0)	88 (67.7)
Censored	119 (41.0)	42 (32.3)
Non-Deteriorated Patients (n(%)) - Kaplan-Meier Estimates		
3 months		
n (%) [95% CI][4]	122 (47.7) [41.7, 53.4]	38 (34.8) [26.6, 43.2]
6 months		
n (%) [95% CI][4]	61 (40.0) [34.1, 45.9]	17 (29.4) [21.4, 37.9]
9 months		
n (%) [95% CI][4]	32 (35.3) [28.8, 41.8]	8 (29.4) [21.4, 37.9]
12 months		
n (%) [95% CI][4]	15 (35.3) [28.8, 41.8]	5 (29.4) [21.4, 37.9]

[1] Kaplan-Meier estimates
[2] Q1, Q3 (25th and 75th percentiles, correspondingly)

02APR2019
TA395005302 Metastatic Gastric Cancer
Date cut-off: MARCH 2018

TA3-95005-302

Time to Deterioration by 5 or More Points of QoL Score by Treatment Group - TA395005302 Metastatic Gastric Cancer - Intention to treat population (N=507)
Overall

Parameter	TAS-102 (N=290)	Placebo (N=130)

[3] Stratified Log-Rank Test (Stratification Factors: Baseline Value of EORTC QLQ-C30 or QLQ-STO22 Score, country and primary tumour type)
[4] Using log-log transformation methodology of Kalbfleisch and Prentice

02APR2019
TA395005302 Metastatic Gastric Cancer
Date cut-off: MARCH 2018

TA3-95005-302

Time to Deterioration by 5 or More Points of QoL Score by Treatment Group - TA395005302 Metastatic Gastric Cancer - Intention to treat population (N=507)
Overall

Parameter	TAS-102 (N=290)	Placebo (N=130)
Reflux		
Time to deterioration (months) [1]		
Q1 (95% CI)[2]	1.3 (1.2, 1.6)	1.2 (1.1, 1.8)
Median (95% CI)	5.8 (2.8, .)	. (2.8, .)
Q3 (95% CI)[2]	. (., .)	. (., .)
p-value (two-sided)[3]	0.6601	
Hazard Ratio		
HR TAS-102:Placebo (95% CI)	1.0877 (0.7428, 1.5928)	
Number of Subjects by Censoring Status (n (%))		
Total Subjects	290	130
Not Censored	143 (49.3)	56 (43.1)
Censored	147 (50.7)	74 (56.9)
Non-Deteriorated Patients (n(%)) - Kaplan-Meier Estimates		
3 months		
n (%) [95% CI][4]	141 (55.5) [49.5, 61.1]	62 (59.0) [49.9, 67.1]
6 months		
n (%) [95% CI][4]	79 (49.9) [43.7, 55.8]	32 (54.0) [44.3, 62.7]
9 months		
n (%) [95% CI][4]	47 (47.2) [40.7, 53.5]	19 (54.0) [44.3, 62.7]
12 months		
n (%) [95% CI][4]	21 (45.8) [38.9, 52.5]	5 (54.0) [44.3, 62.7]

[1] Kaplan-Meier estimates
[2] Q1, Q3 (25th and 75th percentiles, correspondingly)

02APR2019
TA395005302 Metastatic Gastric Cancer
Date cut-off: MARCH 2018

TA3-95005-302

Time to Deterioration by 5 or More Points of QoL Score by Treatment Group - TA395005302 Metastatic Gastric Cancer - Intention to treat population (N=507)
Overall

Parameter	TAS-102 (N=290)	Placebo (N=130)

[3] Stratified Log-Rank Test (Stratification Factors: Baseline Value of EORTC QLQ-C30 or QLQ-STO22 Score, country and primary tumour type)
[4] Using log-log transformation methodology of Kalbfleisch and Prentice

02APR2019
TA395005302 Metastatic Gastric Cancer
Date cut-off: MARCH 2018

TA3-95005-302

Time to Deterioration by 5 or More Points of QoL Score by Treatment Group - TA395005302 Metastatic Gastric Cancer - Intention to treat population (N=507)
Overall

Parameter	TAS-102 (N=289)	Placebo (N=129)
Anxiety		
Time to deterioration (months) [1]		
Q1 (95% CI)[2]	1.6 (1.2, 2.0)	1.2 (1.2, 2.0)
Median (95% CI)	8.1 (5.2, .)	8.1 (2.4, .)
Q3 (95% CI)[2]	. (., .)	. (., .)
p-value (two-sided)[3]	0.4559	
Hazard Ratio		
HR TAS-102:Placebo (95% CI)	1.1726 (0.7697, 1.7862)	
Number of Subjects by Censoring Status (n (%))		
Total Subjects	289	129
Not Censored	134 (46.4)	59 (45.7)
Censored	155 (53.6)	70 (54.3)
Non-Deteriorated Patients (n(%)) - Kaplan-Meier Estimates		
3 months		
n (%) [95% CI][4]	150 (59.9) [53.9, 65.4]	54 (54.4) [45.1, 62.9]
6 months		
n (%) [95% CI][4]	80 (53.2) [46.9, 59.2]	27 (51.5) [41.7, 60.4]
9 months		
n (%) [95% CI][4]	38 (46.2) [38.8, 53.3]	15 (48.9) [38.4, 58.6]
12 months		
n (%) [95% CI][4]	17 (44.2) [36.2, 52.0]	3 (48.9) [38.4, 58.6]

[1] Kaplan-Meier estimates
[2] Q1, Q3 (25th and 75th percentiles, correspondingly)

02APR2019
TA395005302 Metastatic Gastric Cancer
Date cut-off: MARCH 2018

TA3-95005-302

Time to Deterioration by 5 or More Points of QoL Score by Treatment Group - TA395005302 Metastatic Gastric Cancer - Intention to treat population (N=507)
Overall

Parameter	TAS-102 (N=289)	Placebo (N=129)

[3] Stratified Log-Rank Test (Stratification Factors: Baseline Value of EORTC QLQ-C30 or QLQ-STO22 Score, country and primary tumour type)
[4] Using log-log transformation methodology of Kalbfleisch and Prentice

02APR2019
TA395005302 Metastatic Gastric Cancer
Date cut-off: MARCH 2018

TA3-95005-302

Time to Deterioration by 5 or More Points of QoL Score by Treatment Group - TA395005302 Metastatic Gastric Cancer - Intention to treat population (N=507)
Overall

Parameter	TAS-102 (N=289)	Placebo (N=130)
Dry Mouth		
Time to deterioration (months) [1]		
Q1 (95% CI)[2]	2.1 (1.4, 2.3)	1.7 (1.2, 2.4)
Median (95% CI)	. (6.5, .)	. (5.3, .)
Q3 (95% CI)[2]	. (., .)	. (., .)
p-value (two-sided)[3]	0.8498	
Hazard Ratio		
HR TAS-102:Placebo (95% CI)	1.0353 (0.7182, 1.4923)	
Number of Subjects by Censoring Status (n (%))		
Total Subjects	289	130
Not Censored	120 (41.5)	51 (39.2)
Censored	169 (58.5)	79 (60.8)
Non-Deteriorated Patients (n(%)) - Kaplan-Meier Estimates		
3 months		
n (%) [95% CI][4]	163 (64.8) [58.9, 70.1]	67 (63.4) [54.3, 71.2]
6 months		
n (%) [95% CI][4]	89 (57.0) [50.7, 62.8]	35 (57.1) [47.3, 65.8]
9 months		
n (%) [95% CI][4]	46 (54.6) [48.1, 60.8]	23 (57.1) [47.3, 65.8]
12 months		
n (%) [95% CI][4]	21 (53.4) [46.5, 59.8]	8 (57.1) [47.3, 65.8]

[1] Kaplan-Meier estimates
[2] Q1, Q3 (25th and 75th percentiles, correspondingly)

02APR2019
TA395005302 Metastatic Gastric Cancer
Date cut-off: MARCH 2018

TA3-95005-302

Time to Deterioration by 5 or More Points of QoL Score by Treatment Group - TA395005302 Metastatic Gastric Cancer - Intention to treat population (N=507)
Overall

Parameter	TAS-102 (N=289)	Placebo (N=130)

[3] Stratified Log-Rank Test (Stratification Factors: Baseline Value of EORTC QLQ-C30 or QLQ-STO22 Score, country and primary tumour type)
[4] Using log-log transformation methodology of Kalbfleisch and Prentice

02APR2019
TA395005302 Metastatic Gastric Cancer
Date cut-off: MARCH 2018

TA3-95005-302

Time to Deterioration by 5 or More Points of QoL Score by Treatment Group - TA395005302 Metastatic Gastric Cancer - Intention to treat population (N=507)
Overall

Parameter	TAS-102 (N=283)	Placebo (N=130)
Body Image		
Time to deterioration (months) [1]		
Q1 (95% CI)[2]	2.2 (1.7, 3.8)	. (2.3, .)
Median (95% CI)	. (., .)	. (., .)
Q3 (95% CI)[2]	. (., .)	. (., .)
p-value (two-sided)[3]	0.3437	
Hazard Ratio		
HR TAS-102:Placebo (95% CI)	1.2588 (0.7786, 2.0353)	
Number of Subjects by Censoring Status (n (%))		
Total Subjects	283	130
Not Censored	93 (32.9)	28 (21.5)
Censored	190 (67.1)	102 (78.5)
Non-Deteriorated Patients (n(%)) - Kaplan-Meier Estimates		
3 months		
n (%) [95% CI][4]	176 (71.4) [65.7, 76.4]	78 (78.0) [69.5, 84.4]
6 months		
n (%) [95% CI][4]	95 (66.3) [60.2, 71.7]	42 (77.0) [68.3, 83.5]
9 months		
n (%) [95% CI][4]	54 (63.3) [56.6, 69.4]	26 (77.0) [68.3, 83.5]
12 months		
n (%) [95% CI][4]	26 (63.3) [56.6, 69.4]	9 (77.0) [68.3, 83.5]

[1] Kaplan-Meier estimates
[2] Q1, Q3 (25th and 75th percentiles, correspondingly)

02APR2019
TA395005302 Metastatic Gastric Cancer
Date cut-off: MARCH 2018

TA3-95005-302

Time to Deterioration by 5 or More Points of QoL Score by Treatment Group - TA395005302 Metastatic Gastric Cancer - Intention to treat population (N=507)
Overall

Parameter	TAS-102 (N=283)	Placebo (N=130)

[3] Stratified Log-Rank Test (Stratification Factors: Baseline Value of EORTC QLQ-C30 or QLQ-STO22 Score, country and primary tumour type)
[4] Using log-log transformation methodology of Kalbfleisch and Prentice

02APR2019
TA395005302 Metastatic Gastric Cancer
Date cut-off: MARCH 2018

TA3-95005-302

Time to Deterioration by 5 or More Points of QoL Score by Treatment Group - TA395005302 Metastatic Gastric Cancer - Intention to treat population (N=507)
Overall

Parameter	TAS-102 (N=290)	Placebo (N=130)
Hair Loss		
Time to deterioration (months) [1]		
Q1 (95% CI)[2]	8.9 (4.2, .)	. (., .)
Median (95% CI)	. (., .)	. (., .)
Q3 (95% CI)[2]	. (., .)	. (., .)
p-value (two-sided)[3]	0.0462	
Hazard Ratio		
HR TAS-102:Placebo (95% CI)	1.9927 (0.9963, 3.9856)	
Number of Subjects by Censoring Status (n (%))		
Total Subjects	290	130
Not Censored	62 (21.4)	13 (10.0)
Censored	228 (78.6)	117 (90.0)
Non-Deteriorated Patients (n(%)) - Kaplan-Meier Estimates		
3 months		
n (%) [95% CI][4]	201 (82.7) [77.7, 86.7]	88 (89.6) [82.7, 93.8]
6 months		
n (%) [95% CI][4]	106 (76.7) [70.8, 81.5]	43 (89.6) [82.7, 93.8]
9 months		
n (%) [95% CI][4]	56 (74.7) [68.2, 80.0]	26 (89.6) [82.7, 93.8]
12 months		
n (%) [95% CI][4]	28 (74.7) [68.2, 80.0]	8 (89.6) [82.7, 93.8]

[1] Kaplan-Meier estimates
[2] Q1, Q3 (25th and 75th percentiles, correspondingly)

02APR2019
TA395005302 Metastatic Gastric Cancer
Date cut-off: MARCH 2018

TA3-95005-302

Time to Deterioration by 5 or More Points of QoL Score by Treatment Group - TA395005302 Metastatic Gastric Cancer - Intention to treat population (N=507)
Overall

Parameter	TAS-102 (N=290)	Placebo (N=130)

[3] Stratified Log-Rank Test (Stratification Factors: Baseline Value of EORTC QLQ-C30 or QLQ-STO22 Score, country and primary tumour type)
[4] Using log-log transformation methodology of Kalbfleisch and Prentice

02APR2019
TA395005302 Metastatic Gastric Cancer
Date cut-off: MARCH 2018

TA3-95005-302

Time to Deterioration by 5 or More Points of QoL Score by Treatment Group - TA395005302 Metastatic Gastric Cancer - Intention to treat population (N=507)
Overall

Parameter	TAS-102 (N=289)	Placebo (N=130)
Taste Problems		
Time to deterioration (months) [1]		
Q1 (95% CI)[2]	2.1 (1.3, 2.4)	2.1 (1.2, .)
Median (95% CI)	. (8.0, .)	. (., .)
Q3 (95% CI)[2]	. (., .)	. (., .)
p-value (two-sided)[3]	0.3440	
Hazard Ratio		
HR TAS-102:Placebo (95% CI)	1.2094 (0.8115, 1.8024)	
Number of Subjects by Censoring Status (n (%))		
Total Subjects	289	130
Not Censored	116 (40.1)	39 (30.0)
Censored	173 (59.9)	91 (70.0)
Non-Deteriorated Patients (n(%)) - Kaplan-Meier Estimates		
3 months		
n (%) [95% CI][4]	169 (66.5) [60.6, 71.6]	75 (70.9) [62.1, 78.0]
6 months		
n (%) [95% CI][4]	91 (58.6) [52.4, 64.4]	37 (68.4) [59.2, 76.0]
9 months		
n (%) [95% CI][4]	43 (56.0) [49.3, 62.2]	23 (68.4) [59.2, 76.0]
12 months		
n (%) [95% CI][4]	19 (54.6) [47.5, 61.2]	8 (68.4) [59.2, 76.0]

[1] Kaplan-Meier estimates
[2] Q1, Q3 (25th and 75th percentiles, correspondingly)

02APR2019
TA395005302 Metastatic Gastric Cancer
Date cut-off: MARCH 2018

TA3-95005-302

Time to Deterioration by 5 or More Points of QoL Score by Treatment Group - TA395005302 Metastatic Gastric Cancer - Intention to treat population (N=507)
Overall

Parameter	TAS-102 (N=289)	Placebo (N=130)

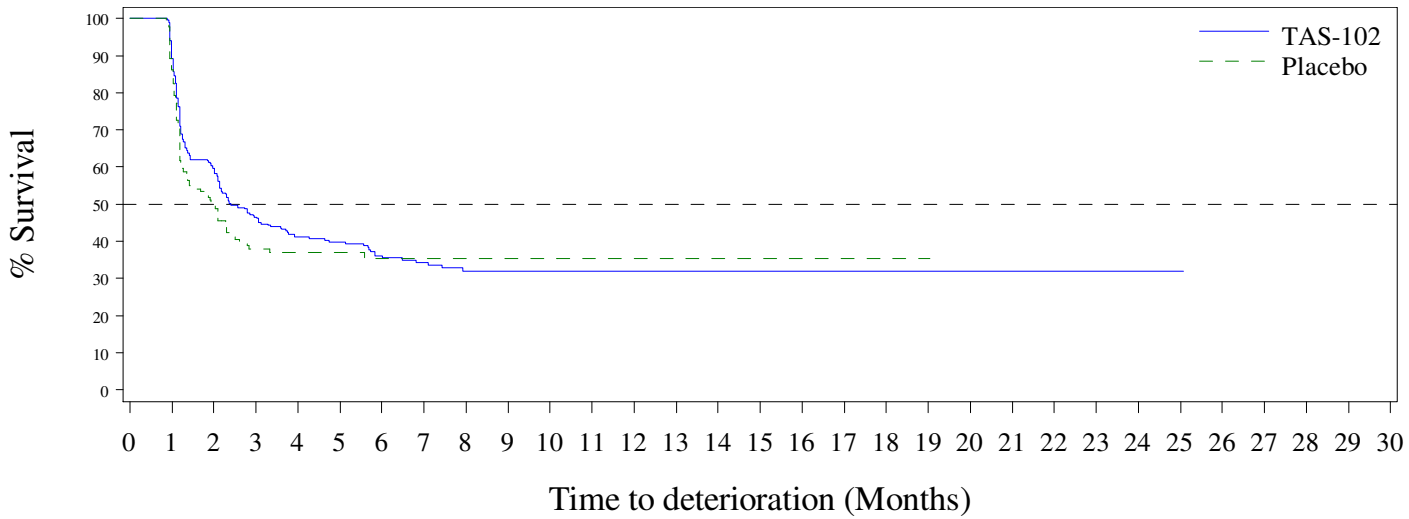
[3] Stratified Log-Rank Test (Stratification Factors: Baseline Value of EORTC QLQ-C30 or QLQ-STO22 Score, country and primary tumour type)
[4] Using log-log transformation methodology of Kalbfleisch and Prentice

02APR2019
TA395005302 Metastatic Gastric Cancer
Date cut-off: MARCH 2018

TA3-95005-302

Anhang 4-G1.1.2: Kaplan-Meier Plots für Zeit bis zur Verschlechterung in der Symptomatik um mindestens 5 Punkte (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-STO22)

Time to Deterioration by 5 or more points of Fatigue by Treatment Group - ITT (N=507)

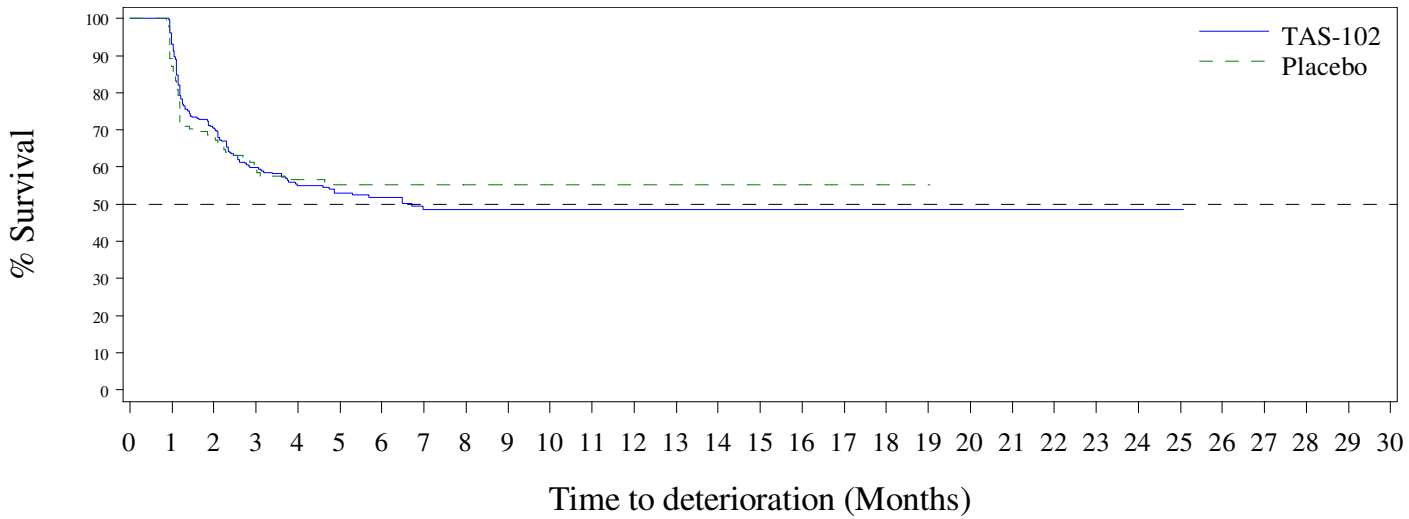


N at Risk:

TAS-102	290	259	170	128	99	87	63	48	35	32	27	19	13	9	6	3	2	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0
Placebo	131	113	64	41	32	29	21	19	18	13	10	8	5	5	5	4	4	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

TA3-95005-302

Time to Deterioration by 5 or more points of Nausea by Treatment Group - ITT (N=507)

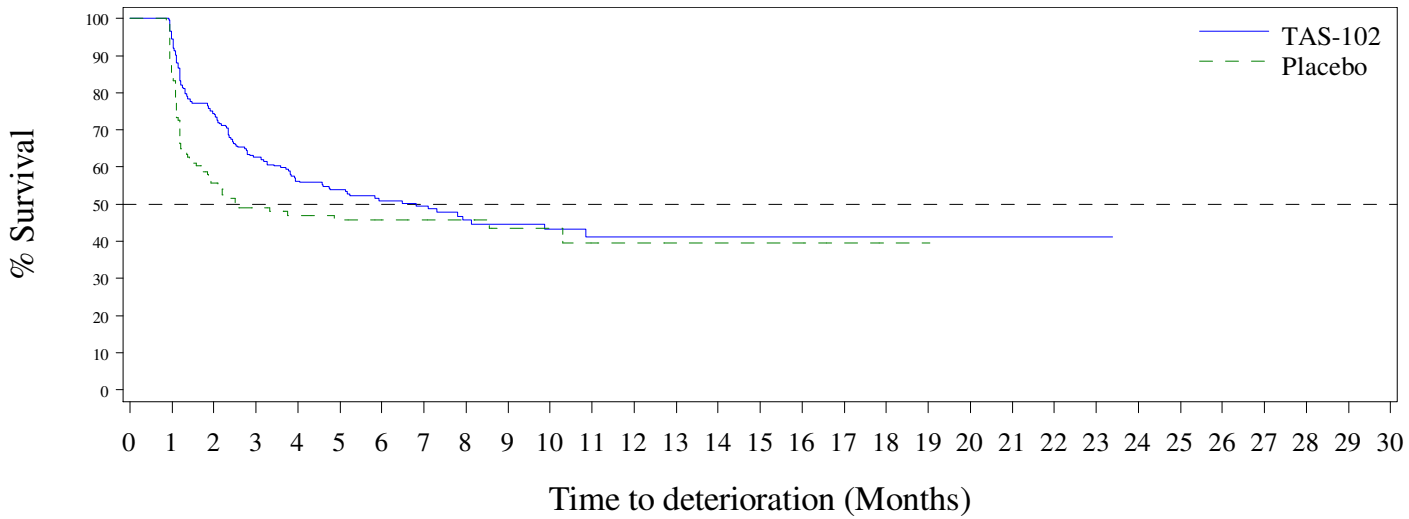


N at Risk:

TAS-102	290	270	195	151	122	94	77	57	44	40	31	23	19	14	11	7	5	3	3	3	2	2	2	2	1	1	0	0	0	0	0
Placebo	131	114	89	65	48	43	32	26	23	21	16	14	8	7	6	5	5	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

TA3-95005-302

Time to Deterioration by 5 or more points of Pain by Treatment Group - ITT (N=507)

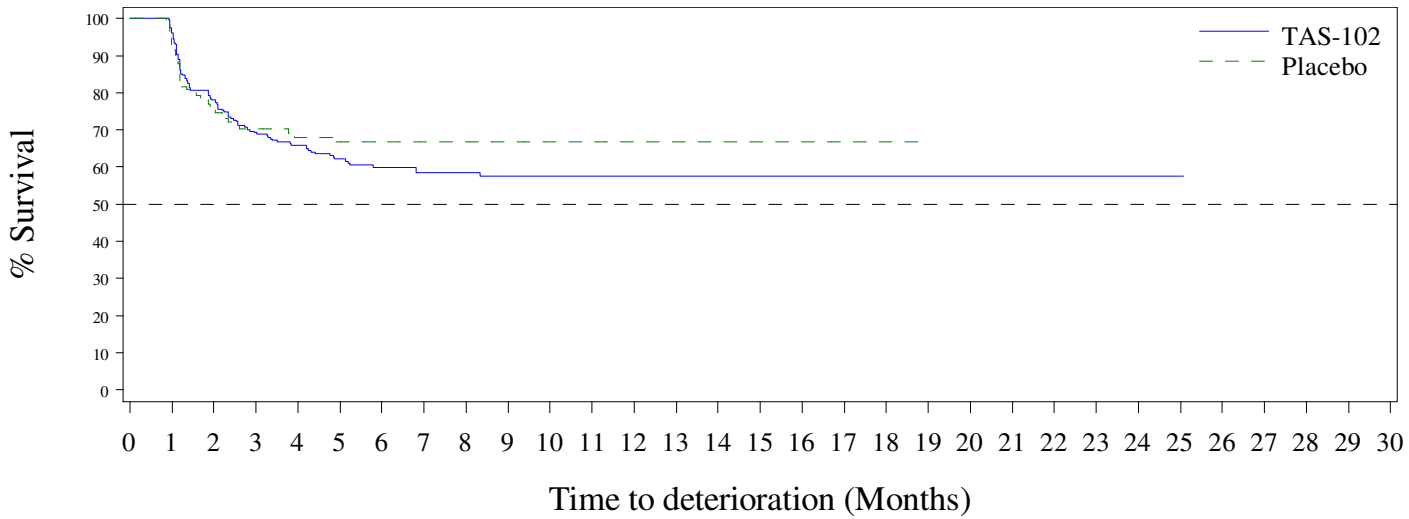


N at Risk:

TAS-102	291	275	208	159	125	100	79	63	43	38	29	21	15	11	8	4	3	2	2	2	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
Placebo	131	111	72	53	41	36	29	25	23	16	12	9	6	5	5	5	5	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

TA3-95005-302

Time to Deterioration by 5 or more points of Dyspnoea by Treatment Group - ITT (N=507)

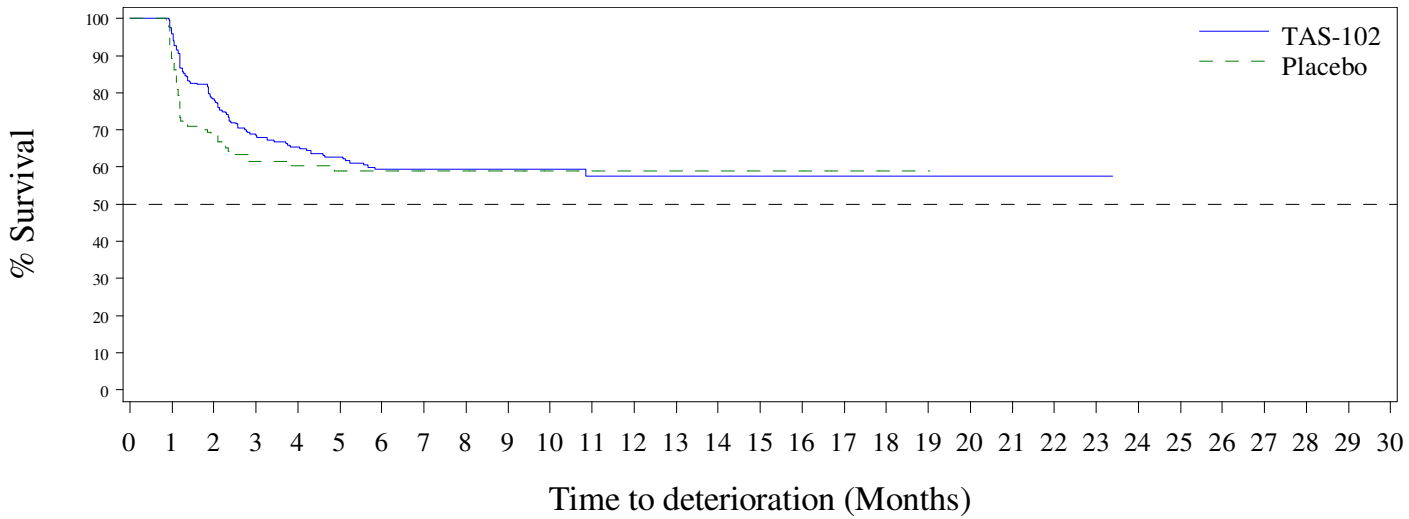


N at Risk:

TAS-102	290	279	216	175	150	117	97	76	60	53	42	32	23	18	15	8	5	3	3	3	3	3	3	3	2	1	0	0	0	0	0
Placebo	131	121	96	76	57	50	38	32	29	23	14	12	7	6	5	4	4	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

TA3-95005-302

Time to Deterioration by 5 or more points of Insomnia by Treatment Group - ITT (N=507)

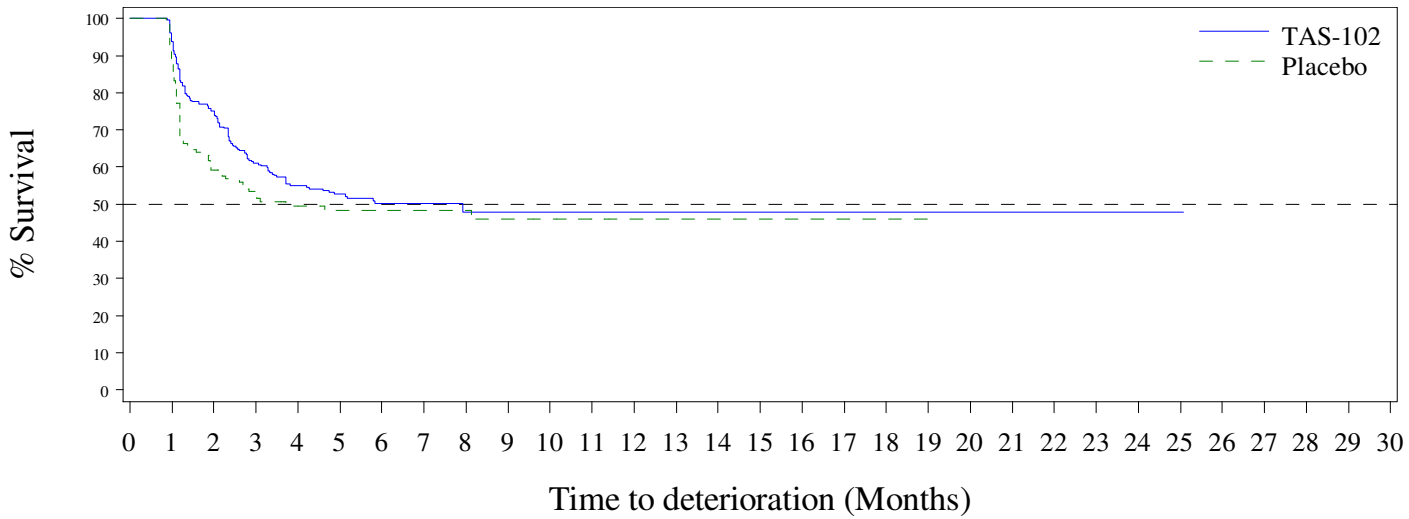


N at Risk:

TAS-102	287	275	215	169	147	120	99	81	59	51	43	32	23	15	11	5	4	2	2	2	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
Placebo	131	117	86	64	49	46	36	28	26	21	16	13	8	7	6	5	5	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

TA3-95005-302

Time to Deterioration by 5 or more points of Appetite Loss by Treatment Group - ITT (N=507)

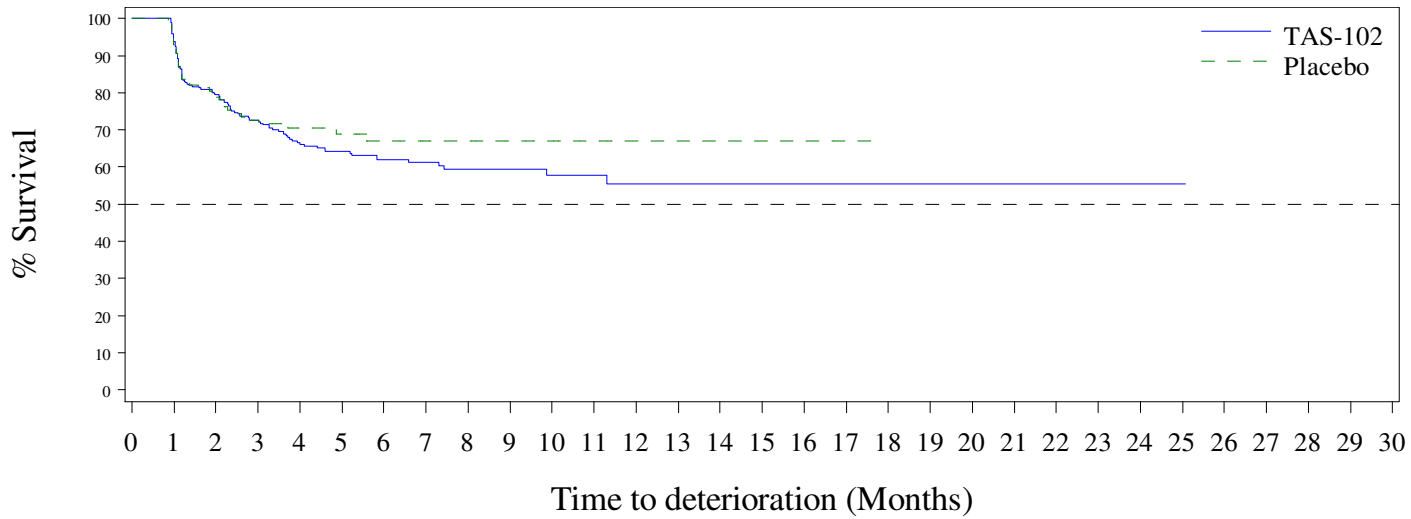


N at Risk:

TAS-102	290	272	209	154	122	96	75	62	41	38	31	24	18	14	12	8	6	3	3	3	2	2	2	2	1	1	0	0	0	0	0
Placebo	131	116	75	59	42	36	30	23	21	17	12	9	4	4	4	4	4	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

TA3-95005-302

Time to Deterioration by 5 or more points of Constipation by Treatment Group - ITT (N=507)

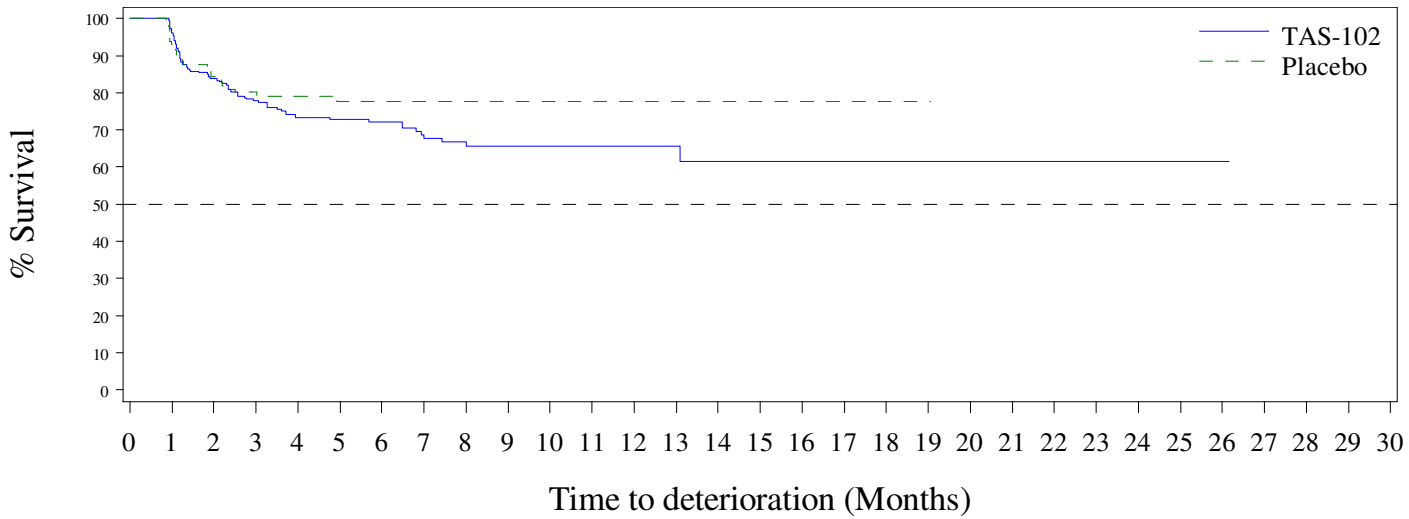


N at Risk:

TAS-102	289	271	220	182	148	120	96	80	55	48	36	27	18	13	11	5	4	3	3	3	3	3	3	3	2	1	0	0	0	0	0
Placebo	129	120	96	73	53	44	34	28	25	21	15	11	6	5	4	3	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

TA3-95005-302

Time to Deterioration by 5 or more points of Diarrhoea by Treatment Group - ITT (N=507)

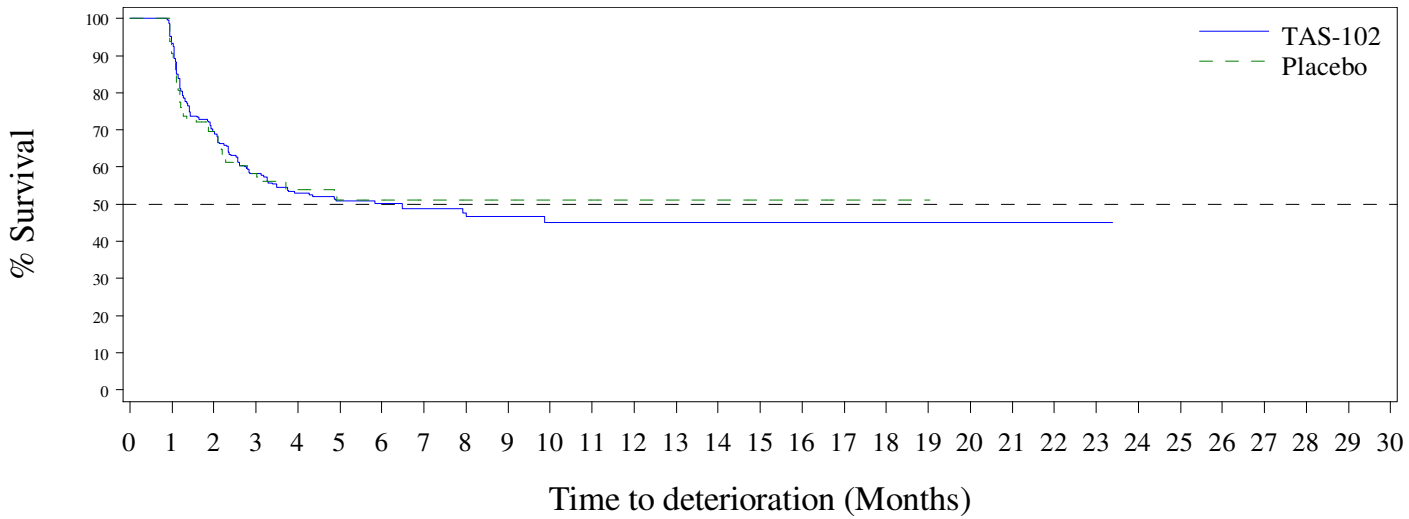


N at Risk:

TAS-102	289	278	229	189	155	126	101	77	58	49	38	32	25	17	12	6	6	4	4	4	4	3	3	3	2	1	1	0	0	0	0
Placebo	130	121	104	81	59	53	40	33	29	25	18	15	9	8	7	6	6	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

TA3-95005-302

Time to Deterioration by 5 or more points of Dysphagia by Treatment Group - ITT (N=507)

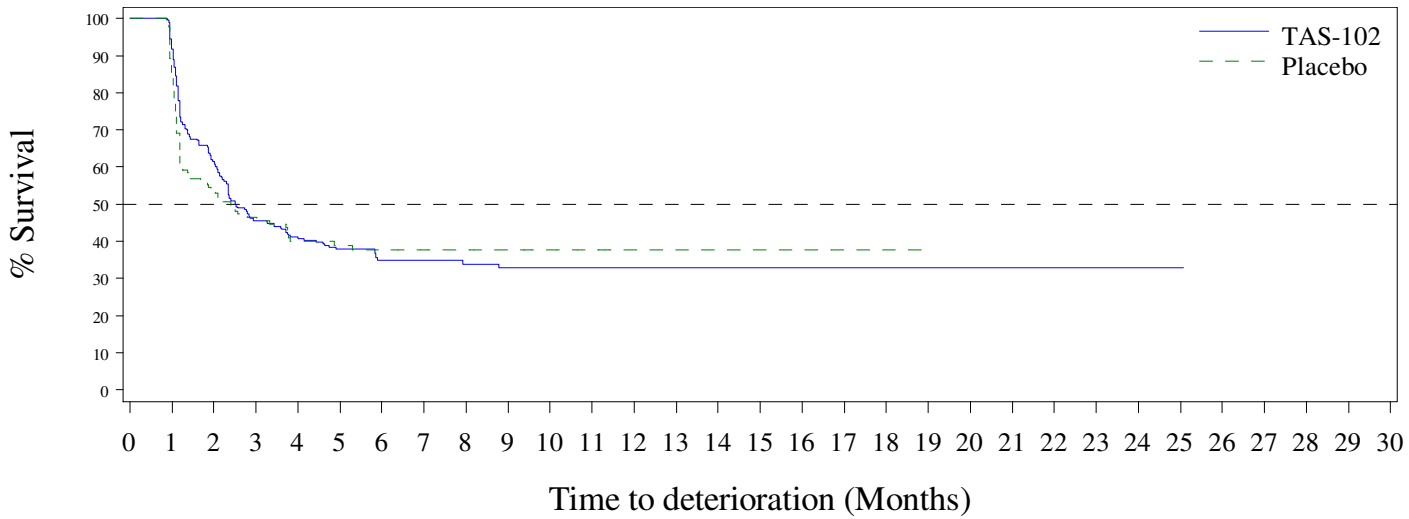


N at Risk:

TAS-102	290	271	194	150	119	93	78	61	44	39	30	24	16	10	8	4	3	2	2	2	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
Placebo	129	117	85	58	41	35	26	19	17	15	11	9	6	6	6	5	5	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

TA3-95005-302

Time to Deterioration by 5 or more points of Dietary Restrictions by Treatment Group - ITT (N=507)

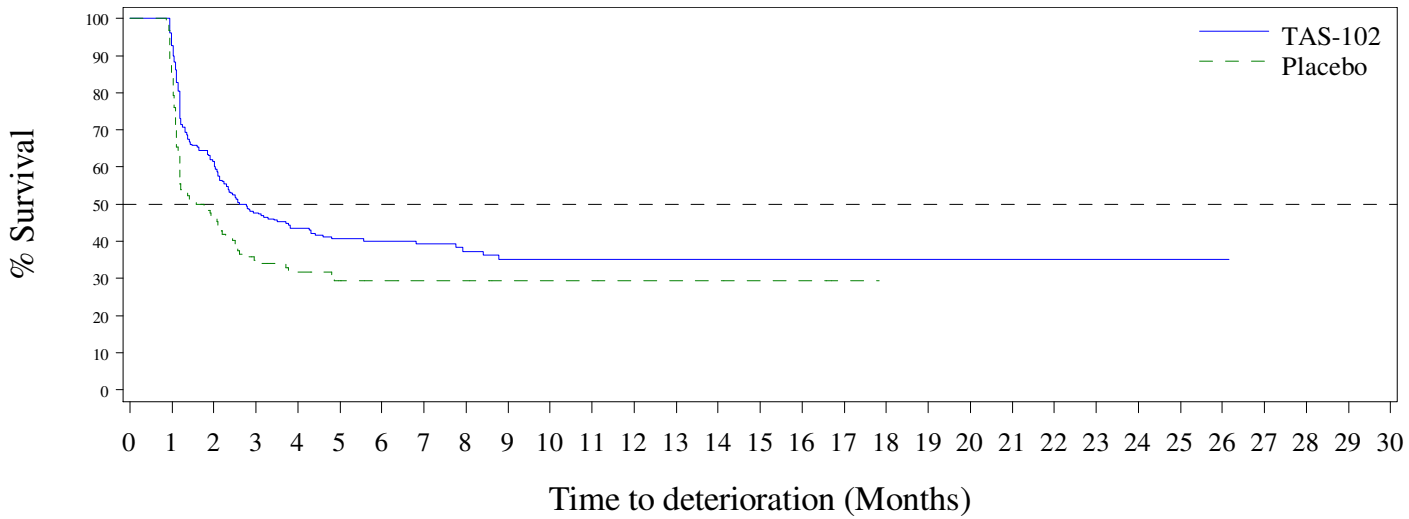


N at Risk:

TAS-102	290	266	173	119	98	74	57	47	33	28	19	14	10	7	6	3	2	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0
Placebo	130	111	68	55	41	36	26	20	19	16	12	9	6	6	5	5	5	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

TA3-95005-302

Time to Deterioration by 5 or more points of Pain QS22 by Treatment Group - ITT (N=507)

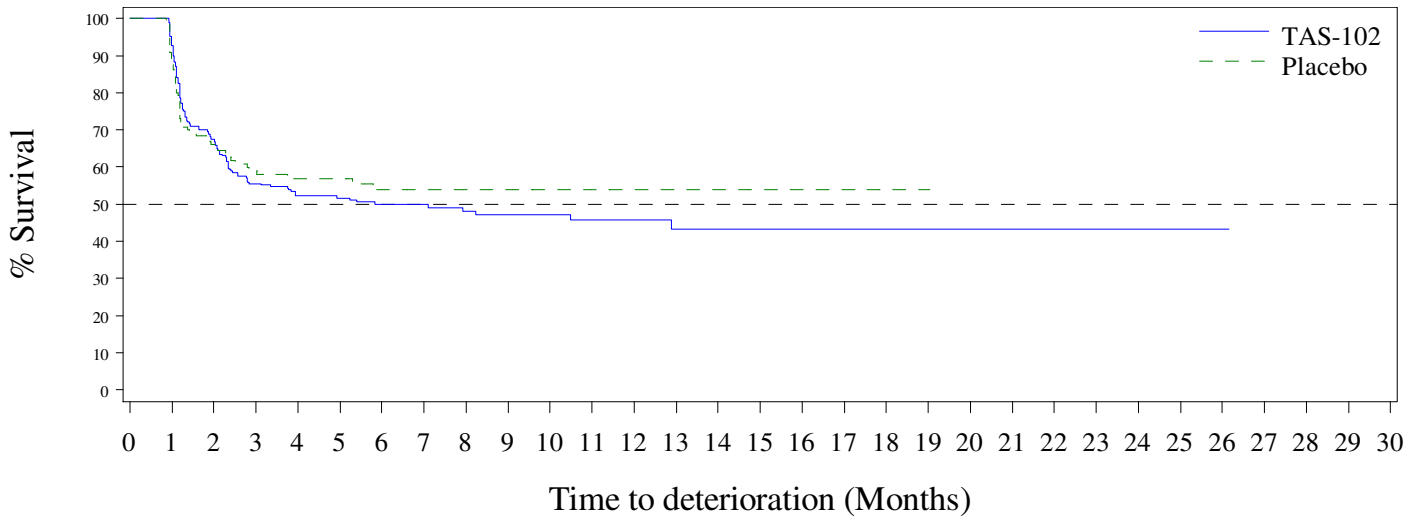


N at Risk:

TAS-102	290	269	170	122	98	72	61	48	38	32	25	21	15	10	8	4	3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0
Placebo	130	110	59	38	28	23	17	12	11	8	8	7	5	5	4	3	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

TA3-95005-302

Time to Deterioration by 5 or more points of Reflux by Treatment Group - ITT (N=507)

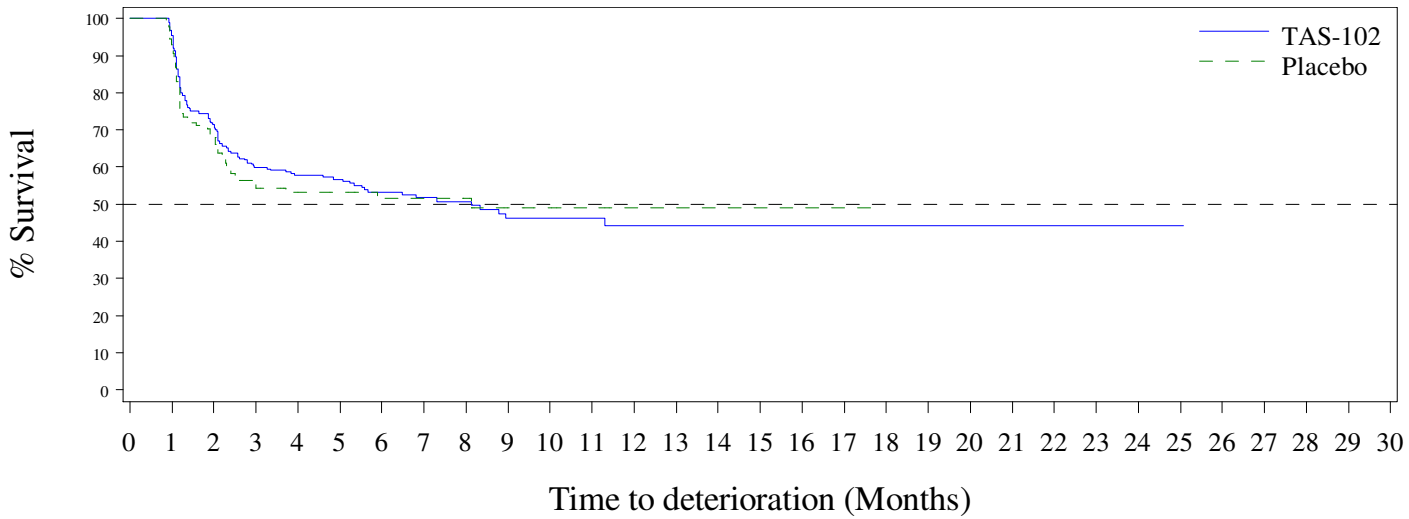


N at Risk:

TAS-102	290	269	185	141	120	97	79	63	51	47	39	32	21	16	13	10	7	4	4	4	4	4	4	3	2	1	0	0	0	0
Placebo	130	115	82	62	47	44	32	25	23	19	13	10	5	5	5	4	4	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

TA3-95005-302

Time to Deterioration by 5 or more points of Anxiety by Treatment Group - ITT (N=507)

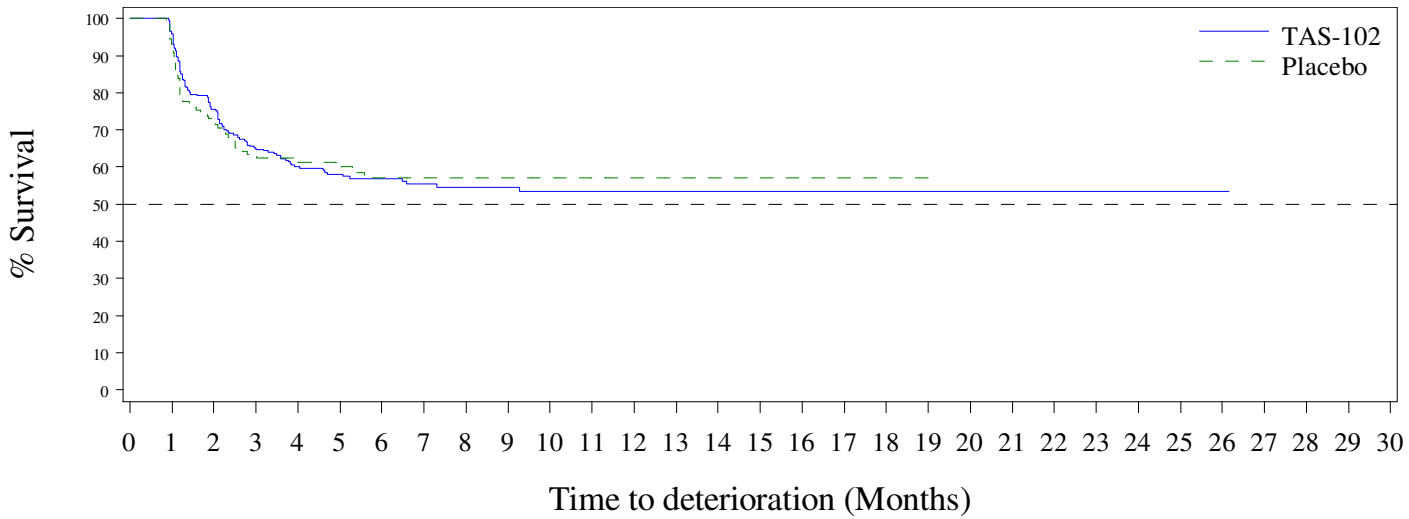


N at Risk:

TAS-102	289	276	197	150	130	104	80	63	47	38	30	25	17	11	8	5	3	2	2	2	2	2	2	1	1	0	0	0	0	0
Placebo	129	120	82	54	41	35	27	23	21	15	11	8	3	3	3	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

TA3-95005-302

Time to Deterioration by 5 or more points of Dry Mouth by Treatment Group - ITT (N=507)

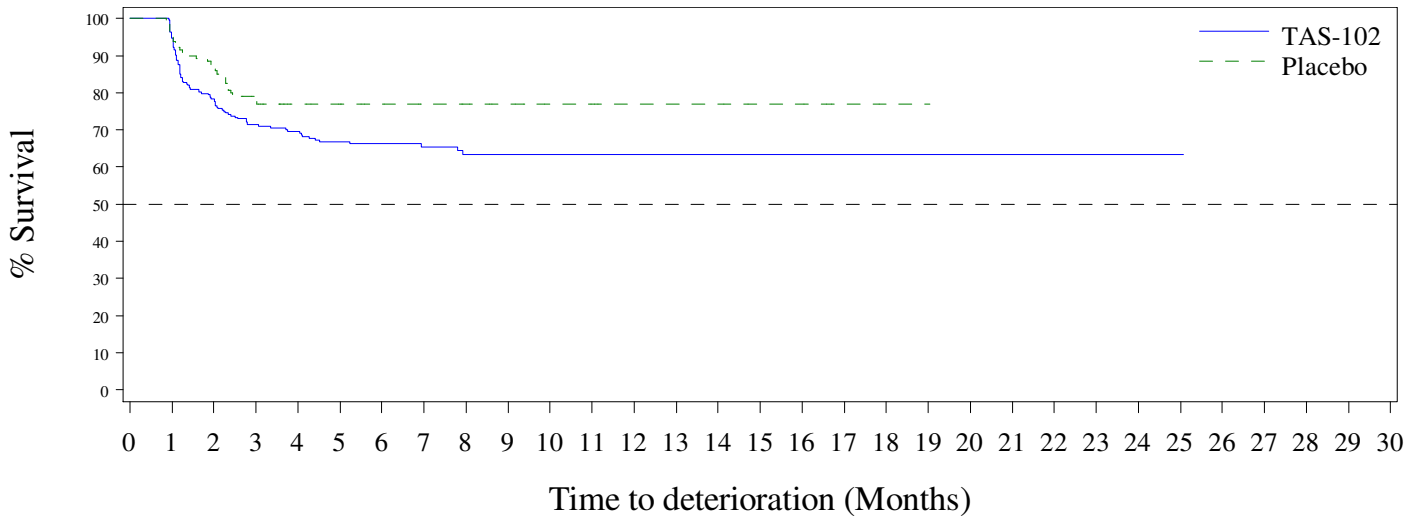


N at Risk:

TAS-102	289	277	208	163	131	105	89	71	53	46	36	29	21	15	11	7	6	4	4	4	3	3	3	3	2	2	1	0	0	0	0
Placebo	130	121	90	67	51	45	35	29	27	23	17	13	8	7	6	4	4	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

TA3-95005-302

Time to Deterioration by 5 or more points of Body Image by Treatment Group - ITT (N=507)

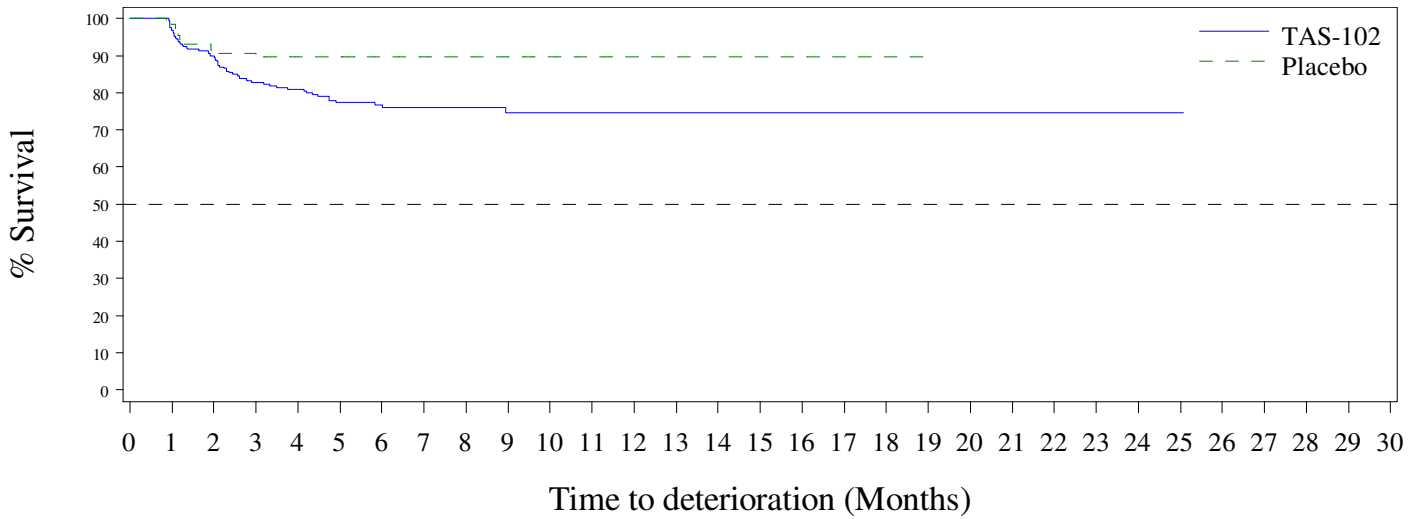


N at Risk:

TAS-102	283	268	208	176	152	119	95	79	58	54	41	36	26	20	15	9	7	5	5	5	4	3	3	3	2	1	0	0	0	0	0
Placebo	130	124	107	78	60	52	42	34	31	26	18	15	9	8	7	5	5	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

TA3-95005-302

Time to Deterioration by 5 or more points of Hair Loss by Treatment Group - ITT (N=507)

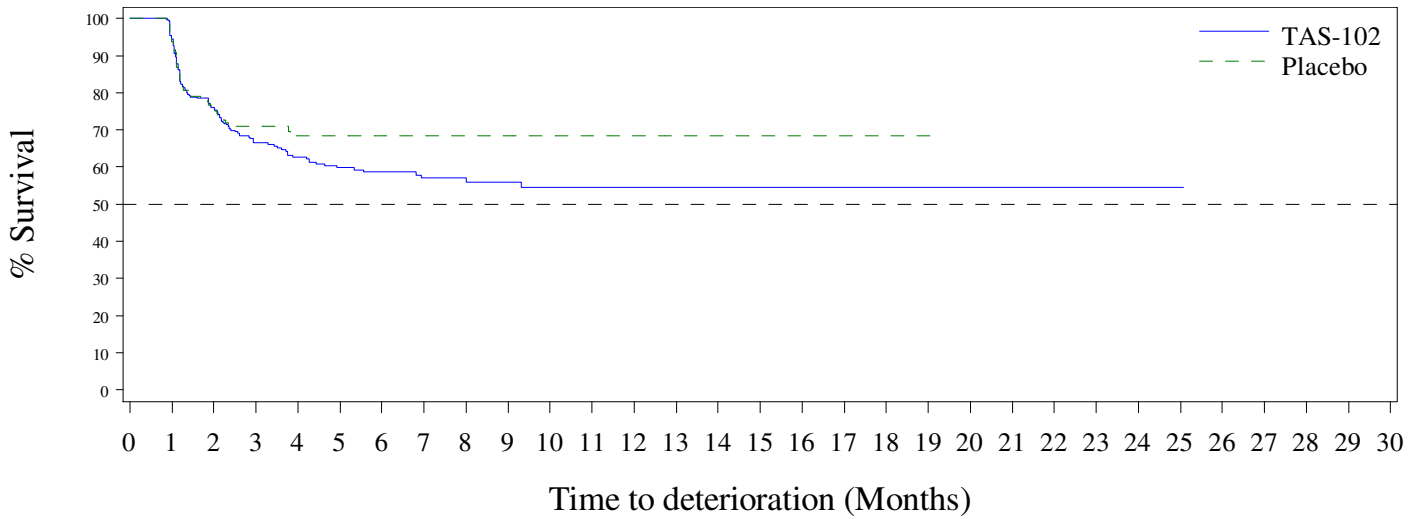


N at Risk:

TAS-102	290	281	246	201	170	134	106	87	65	56	46	35	28	21	17	8	7	5	5	5	4	3	3	3	2	1	0	0	0	0	0
Placebo	130	128	112	88	62	55	43	36	32	26	17	14	8	8	7	5	5	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

TA3-95005-302

Time to Deterioration by 5 or more points of Taste Problems by Treatment Group - ITT (N=507)



N at Risk:

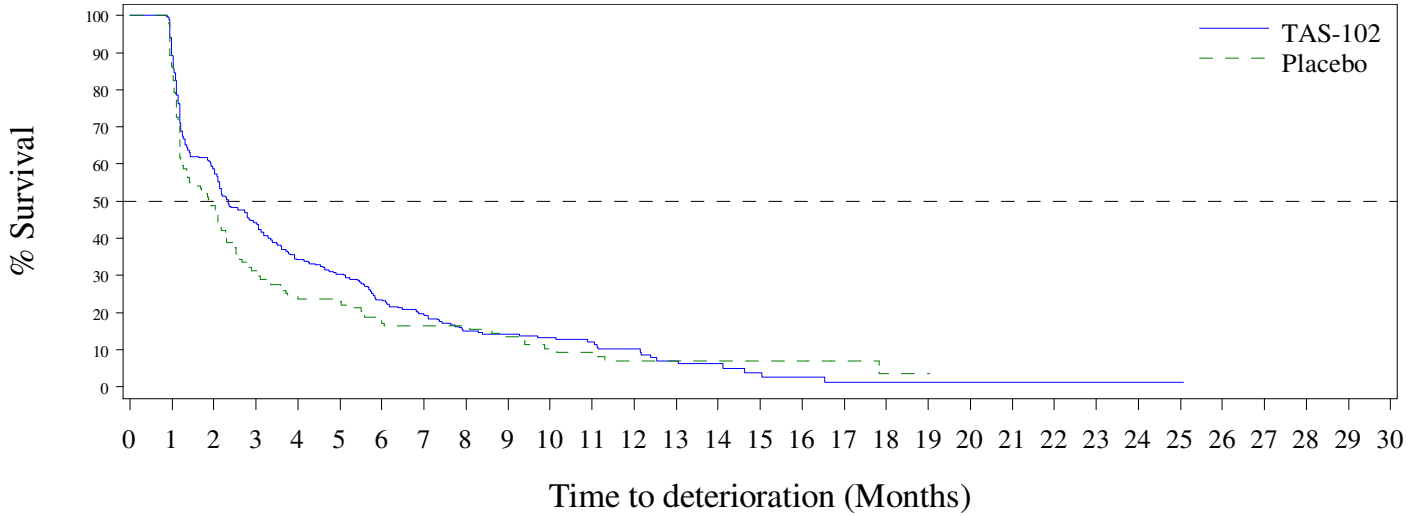
TAS-102	289	273	212	169	141	110	91	73	51	43	34	28	19	11	8	5	4	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0
Placebo	130	122	95	75	54	48	37	31	30	23	16	13	8	7	6	5	5	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

TA3-95005-302

Anhang 4-G1.2: Sensitivitätsanalyse für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik um mindestens 10 Punkte, die Tod als Ereignis berücksichtigt

Anhang 4-G1.2.1: Kaplan-Meier Plots für Zeit bis zur Verschlechterung in der Symptomatik um mindestens 10 Punkte (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-STO22)

Sensitivity analysis: Time to Deterioration by 10 or more points of Fatigue considering death as event by Treatment Group - ITT (N=507)

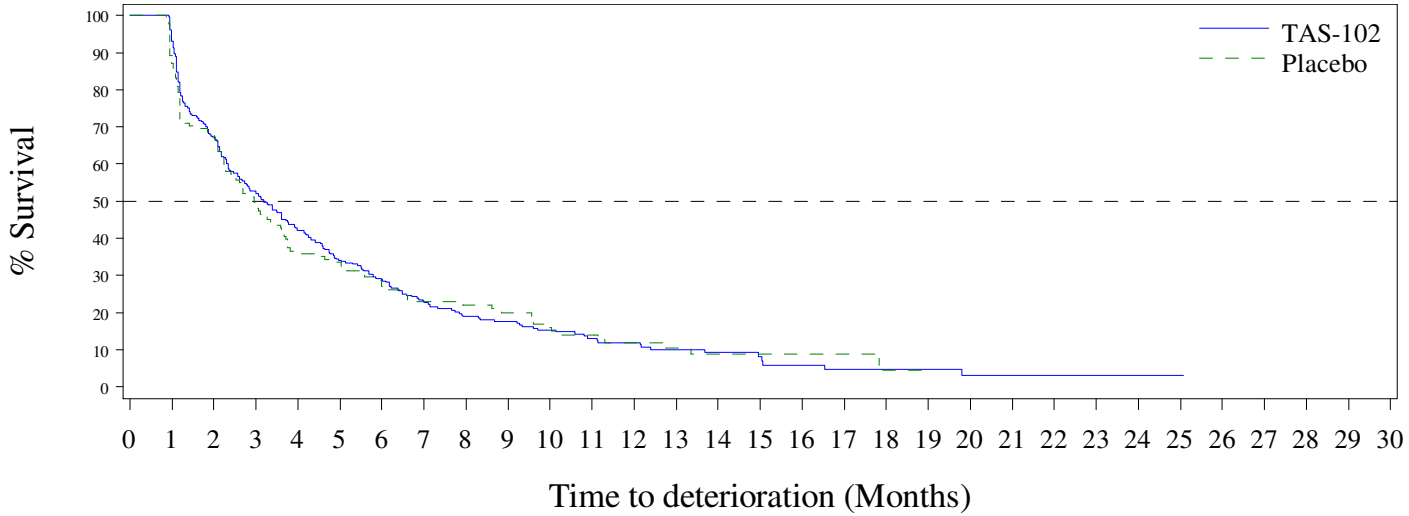


N at Risk:

TAS-102	290	259	170	128	99	87	63	48	35	32	27	19	13	9	6	3	2	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0
Placebo	131	113	64	41	32	29	21	19	18	13	10	8	5	5	5	4	4	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

TA3-95005-302

Sensitivity analysis: Time to Deterioration by 10 or more points of Nausea considering death as event by Treatment Group - ITT (N=507)

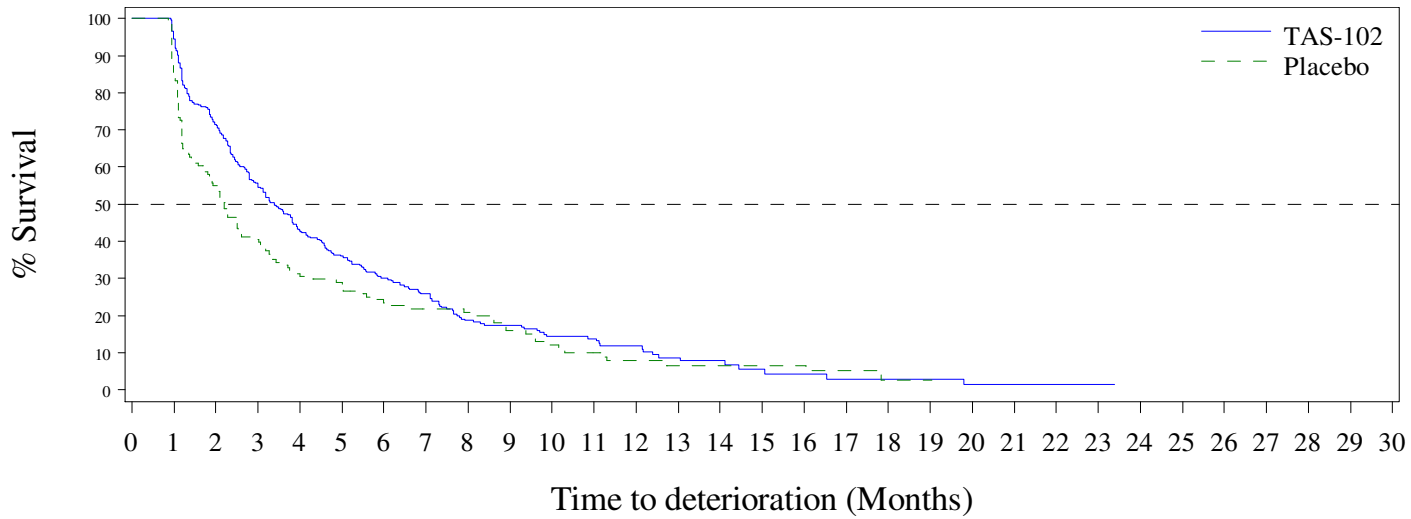


N at Risk:

TAS-102	290	270	195	151	122	94	77	57	44	40	31	23	19	14	11	7	5	3	3	3	2	2	2	2	1	1	0	0	0	0	0
Placebo	131	114	89	65	48	43	32	26	23	21	16	14	8	7	6	5	5	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

TA3-95005-302

Sensitivity analysis: Time to Deterioration by 10 or more points of Pain considering death as event by Treatment Group - ITT (N=507)

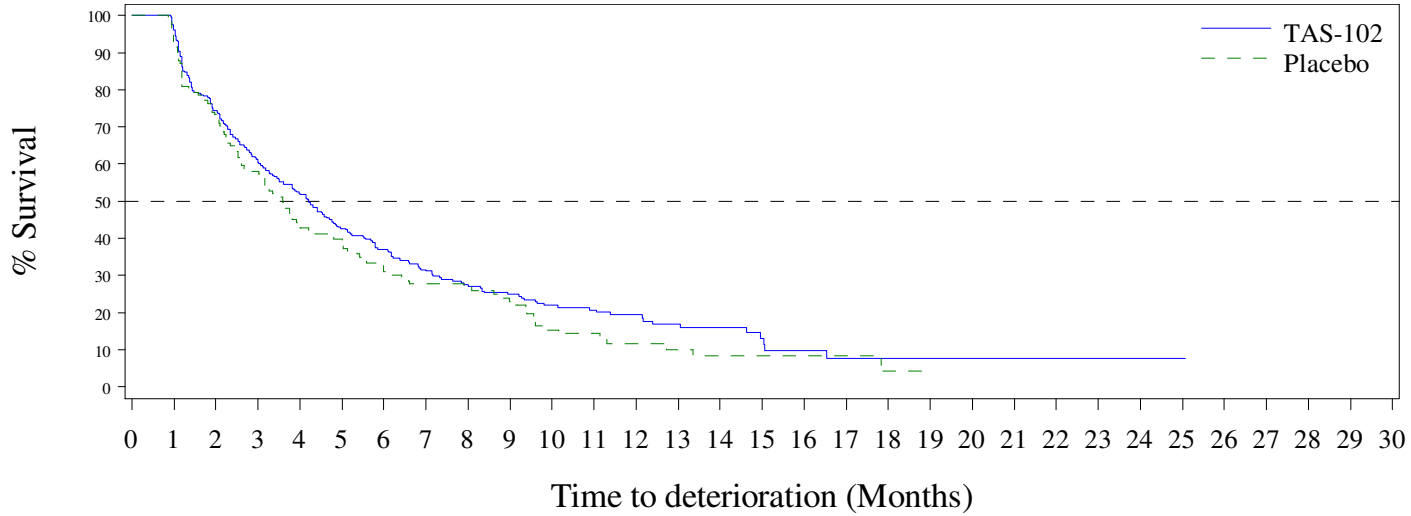


N at Risk:

TAS-102	291	275	208	159	125	100	79	63	43	38	29	21	15	11	8	4	3	2	2	2	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
Placebo	131	111	72	53	41	36	29	25	23	16	12	9	6	5	5	5	5	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

TA3-95005-302

Sensitivity analysis: Time to Deterioration by 10 or more points of Dyspnoea considering death as event by Treatment Group - ITT (N=507)

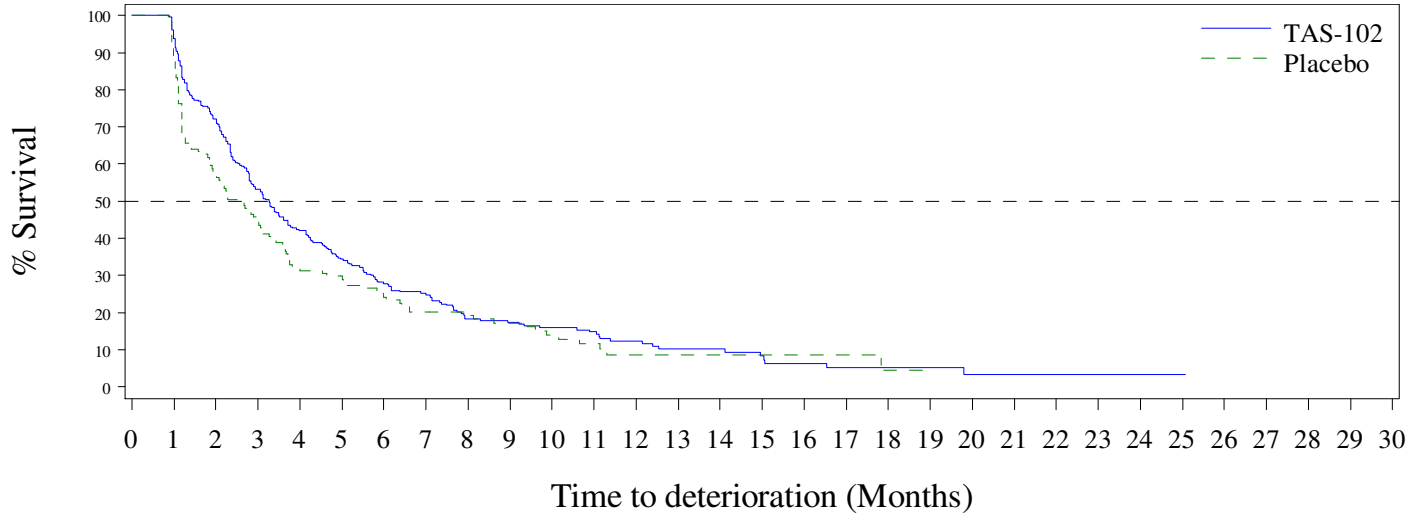


N at Risk:

TAS-102	290	279	216	175	150	117	97	76	60	53	42	32	23	18	15	8	5	3	3	3	3	3	3	3	2	1	0	0	0	0	0
Placebo	131	121	96	76	57	50	38	32	29	23	14	12	7	6	5	4	4	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

TA3-95005-302

Sensitivity analysis: Time to Deterioration by 10 or more points of Appetite Loss considering death as event by Treatment Group - ITT (N=507)

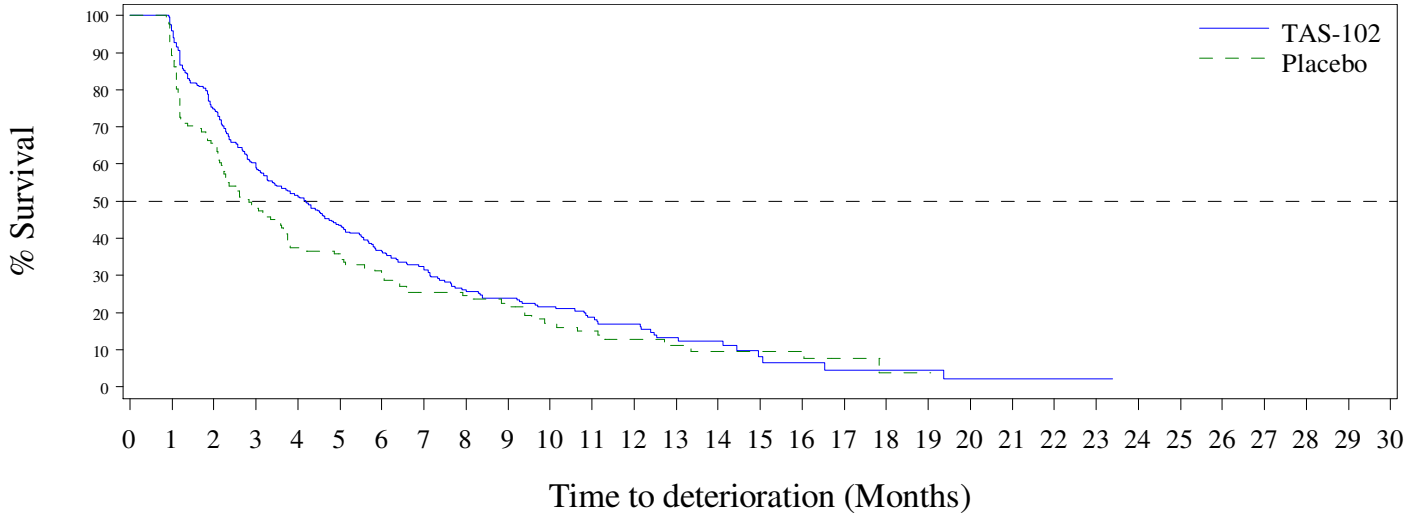


N at Risk:

TAS-102	290	272	209	154	122	96	75	62	41	38	31	24	18	14	12	8	6	3	3	3	2	2	2	2	1	1	0	0	0	0	0
Placebo	131	116	75	59	42	36	30	23	21	17	12	9	4	4	4	4	4	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

TA3-95005-302

Sensitivity analysis: Time to Deterioration by 10 or more points of Insomnia considering death as event by Treatment Group - ITT (N=507)

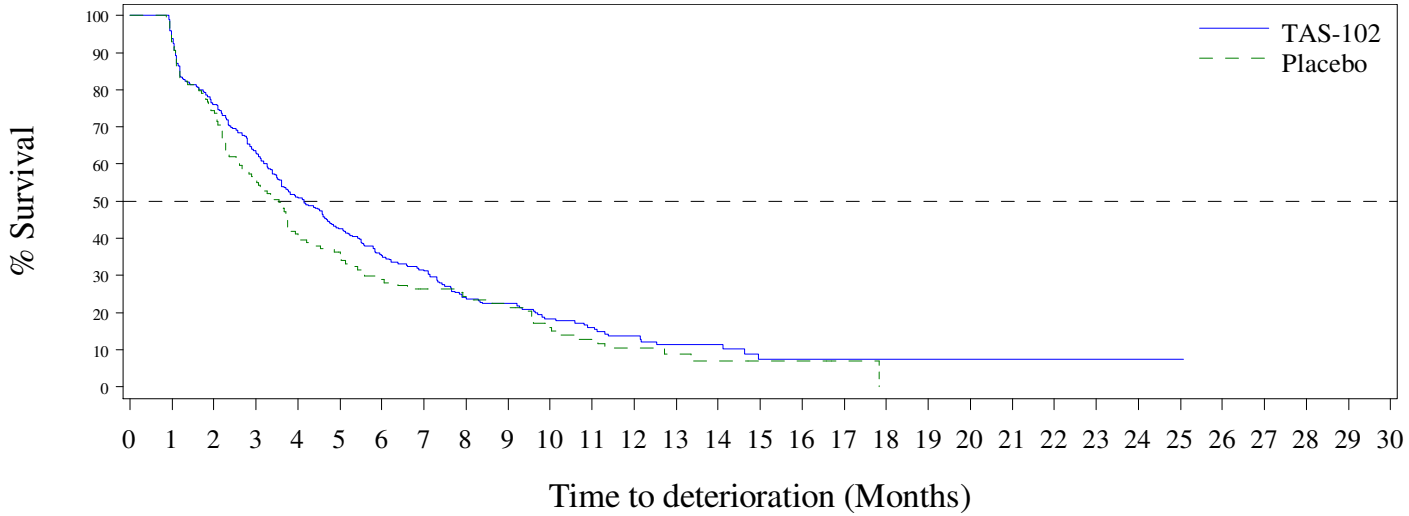


N at Risk:

TAS-102	287	275	215	169	147	120	99	81	59	51	43	32	23	15	11	5	4	2	2	2	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
Placebo	131	117	86	64	49	46	36	28	26	21	16	13	8	7	6	5	5	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

TA3-95005-302

Sensitivity analysis: Time to Deterioration by 10 or more points of Constipation considering death as event by Treatment Group - ITT (N=507)

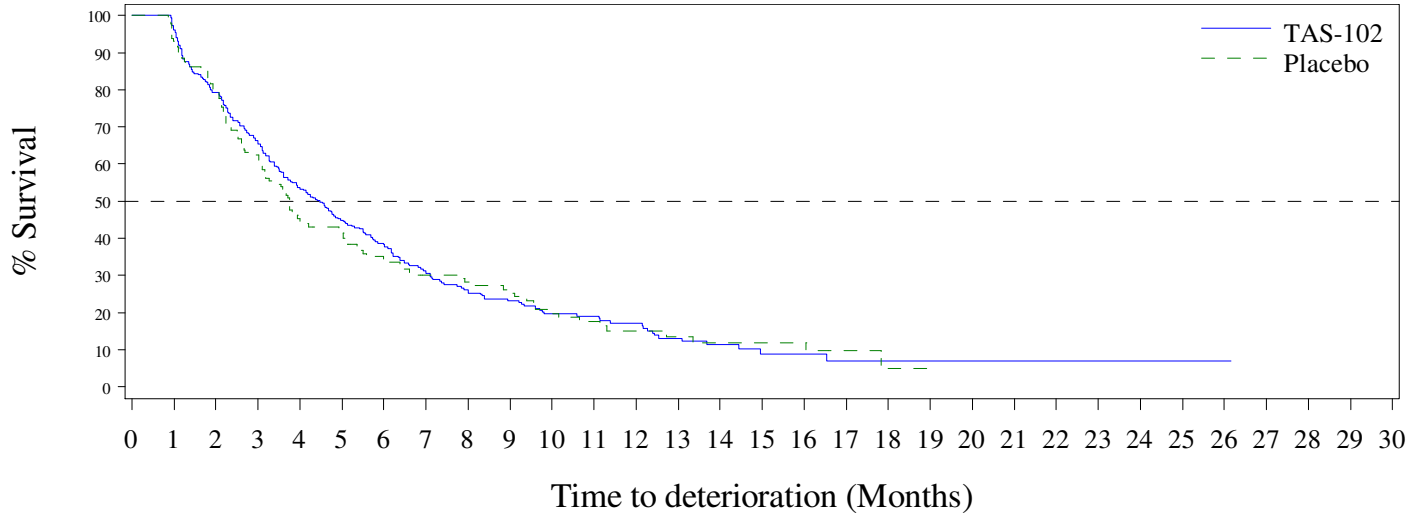


N at Risk:

TAS-102	289	271	220	182	148	120	96	80	55	48	36	27	18	13	11	5	4	3	3	3	3	3	3	2	1	0	0	0	0	0
Placebo	129	120	96	73	53	44	34	28	25	21	15	11	6	5	4	3	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

TA3-95005-302

Sensitivity analysis: Time to Deterioration by 10 or more points of Diarrhoea considering death as event by Treatment Group - ITT (N=507)

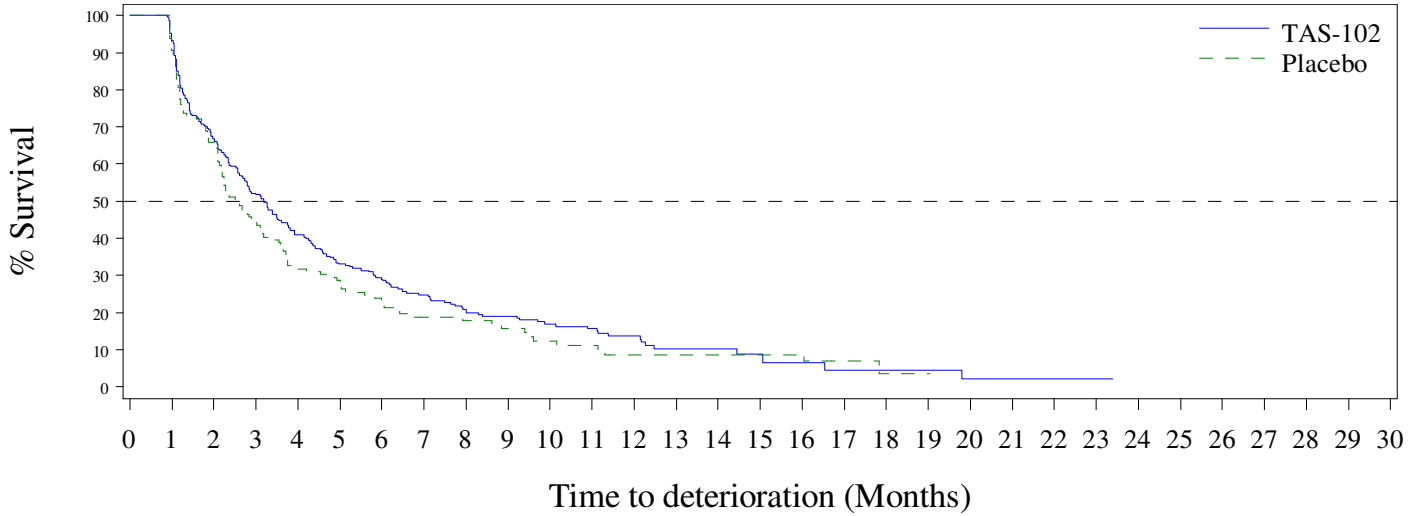


N at Risk:

TAS-102	289	278	229	189	155	126	101	77	58	49	38	32	25	17	12	6	6	4	4	4	4	3	3	3	2	1	1	0	0	0	0
Placebo	130	121	104	81	59	53	40	33	29	25	18	15	9	8	7	6	6	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

TA3-95005-302

Sensitivity analysis: Time to Deterioration by 10 or more points of Dysphagia considering death as event by Treatment Group - ITT (N=507)

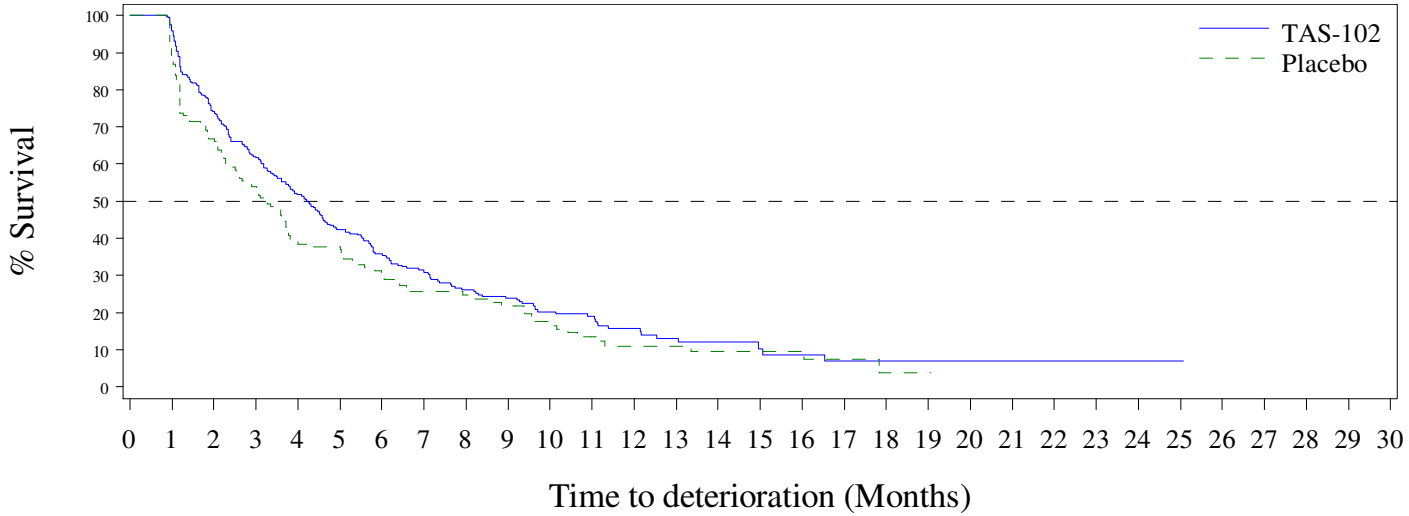


N at Risk:

TAS-102	290	271	194	150	119	93	78	61	44	39	30	24	16	10	8	4	3	2	2	2	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
Placebo	129	117	85	58	41	35	26	19	17	15	11	9	6	6	6	5	5	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

TA3-95005-302

Sensitivity analysis: Time to Deterioration by 10 or more points of Dietary Restrictions considering death as event by Treatment Group - ITT (N=507)

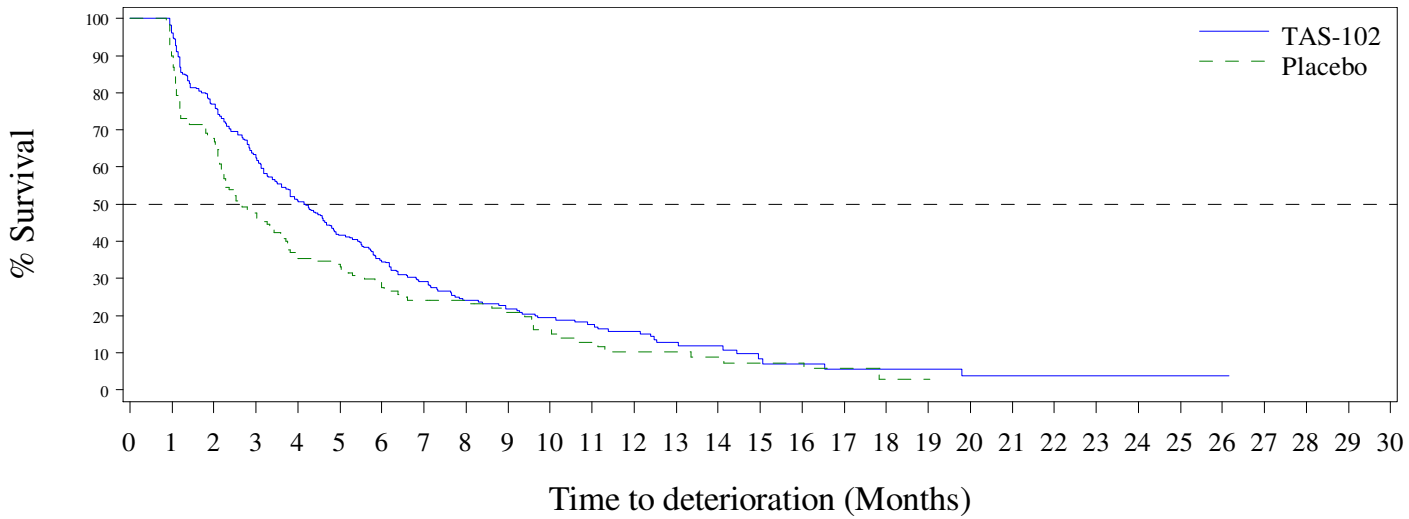


N at Risk:

TAS-102	290	278	215	179	149	116	93	76	56	49	37	29	18	13	9	6	5	3	3	3	3	2	2	2	1	1	0	0	0	0	0
Placebo	130	115	87	70	51	47	36	29	26	22	17	12	7	7	6	5	5	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

TA3-95005-302

Sensitivity analysis: Time to Deterioration by 10 or more points of Pain QS22 considering death as event by Treatment Group - ITT (N=507)

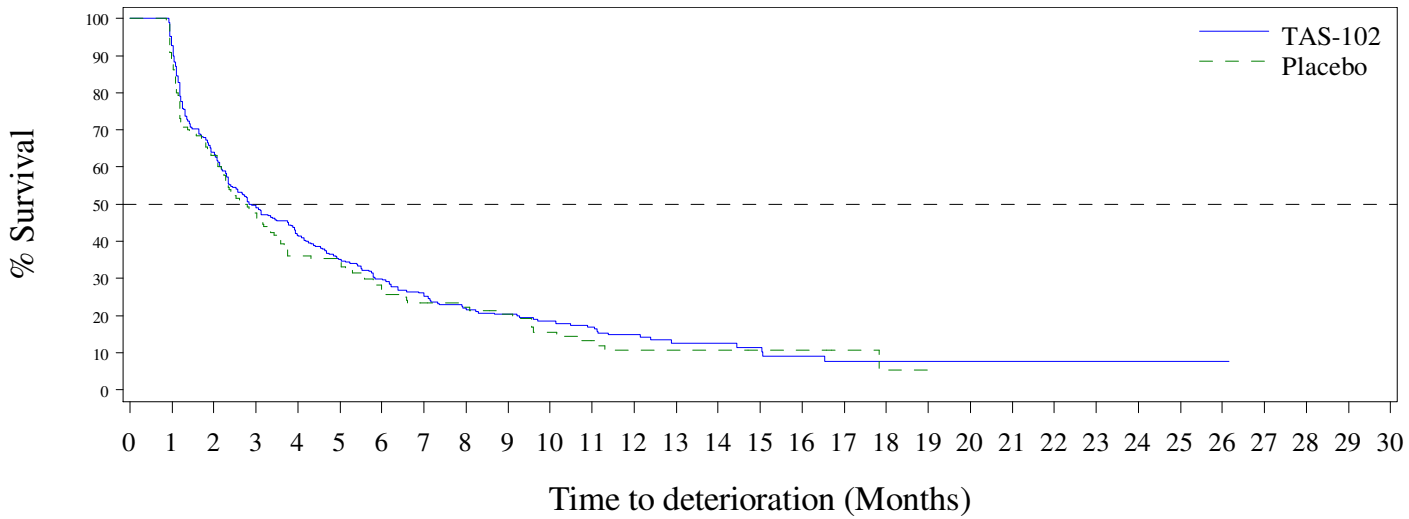


N at Risk:

TAS-102	290	279	223	181	147	115	92	71	55	47	38	29	21	15	12	6	5	3	3	3	2	2	2	2	1	1	1	0	0	0	0
Placebo	130	117	88	62	47	42	33	26	24	19	14	10	7	7	6	5	5	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

TA3-95005-302

Sensitivity analysis: Time to Deterioration by 10 or more points of Reflux considering death as event by Treatment Group - ITT (N=507)

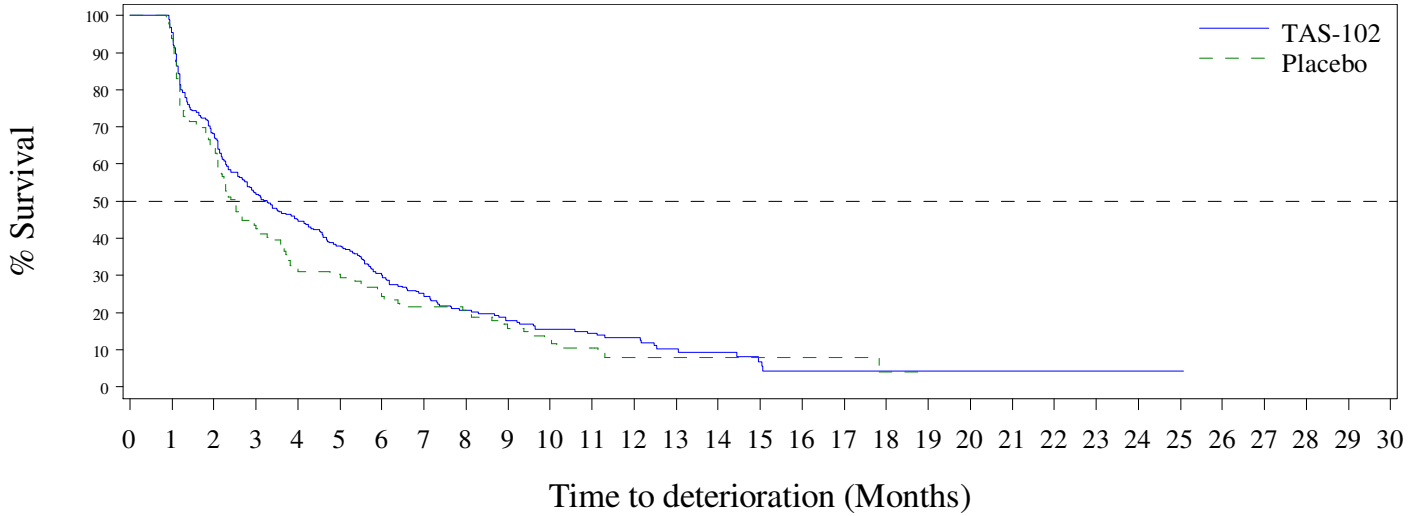


N at Risk:

TAS-102	290	269	186	142	121	98	80	64	51	47	39	32	21	16	13	10	7	4	4	4	4	4	4	3	2	1	0	0	0	0
Placebo	130	115	82	62	47	44	32	25	23	19	13	10	5	5	5	4	4	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

TA3-95005-302

Sensitivity analysis: Time to Deterioration by 10 or more points of Anxiety considering death as event by Treatment Group - ITT (N=507)

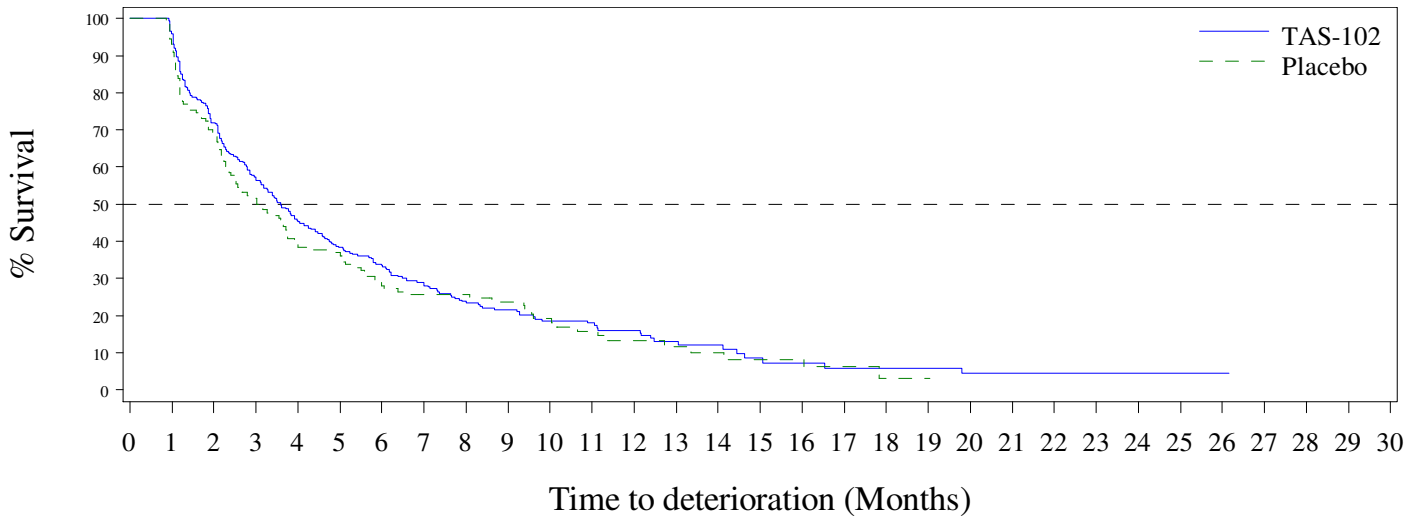


N at Risk:

TAS-102	289	276	197	150	130	104	80	63	47	39	31	26	18	12	9	5	3	2	2	2	2	2	2	1	1	0	0	0	0	0
Placebo	129	121	83	55	42	36	28	24	22	16	12	9	4	4	4	3	3	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

TA3-95005-302

Sensitivity analysis: Time to Deterioration by 10 or more points of Dry Mouth considering death as event by Treatment Group - ITT (N=507)

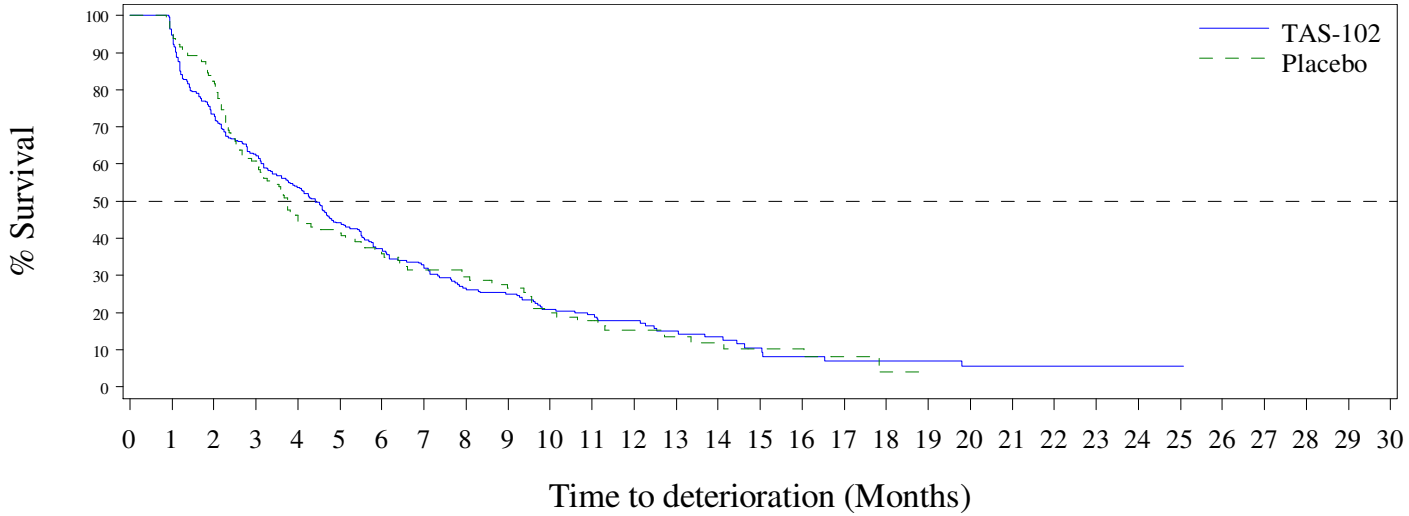


N at Risk:

TAS-102	289	277	208	163	131	105	89	71	53	46	36	29	21	15	11	7	6	4	4	4	3	3	3	3	2	2	1	0	0	0	0
Placebo	130	121	90	67	51	45	35	29	27	23	17	13	8	7	6	4	4	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

TA3-95005-302

Sensitivity analysis: Time to Deterioration by 10 or more points of Body Image considering death as event by Treatment Group - ITT (N=507)

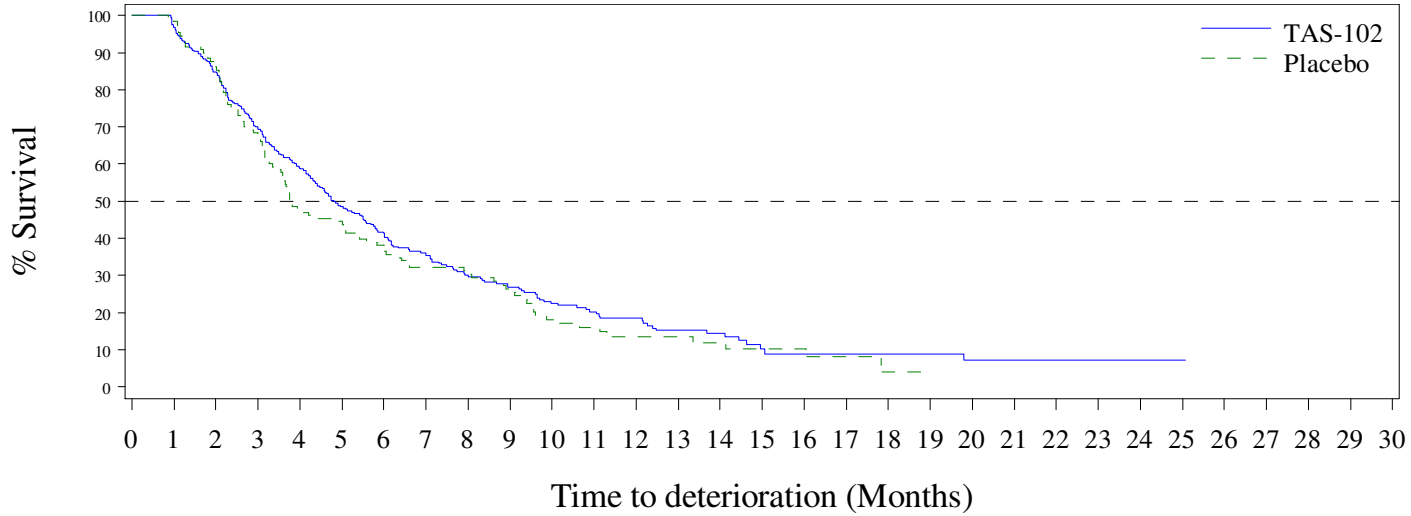


N at Risk:

TAS-102	283	268	208	176	152	119	95	79	58	54	41	36	26	20	15	9	7	5	5	5	4	3	3	3	2	1	0	0	0	0	0
Placebo	130	124	107	78	60	52	42	34	31	26	18	15	9	8	7	5	5	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

TA3-95005-302

Sensitivity analysis: Time to Deterioration by 10 or more points of Hair Loss considering death as event by Treatment Group - ITT (N=507)

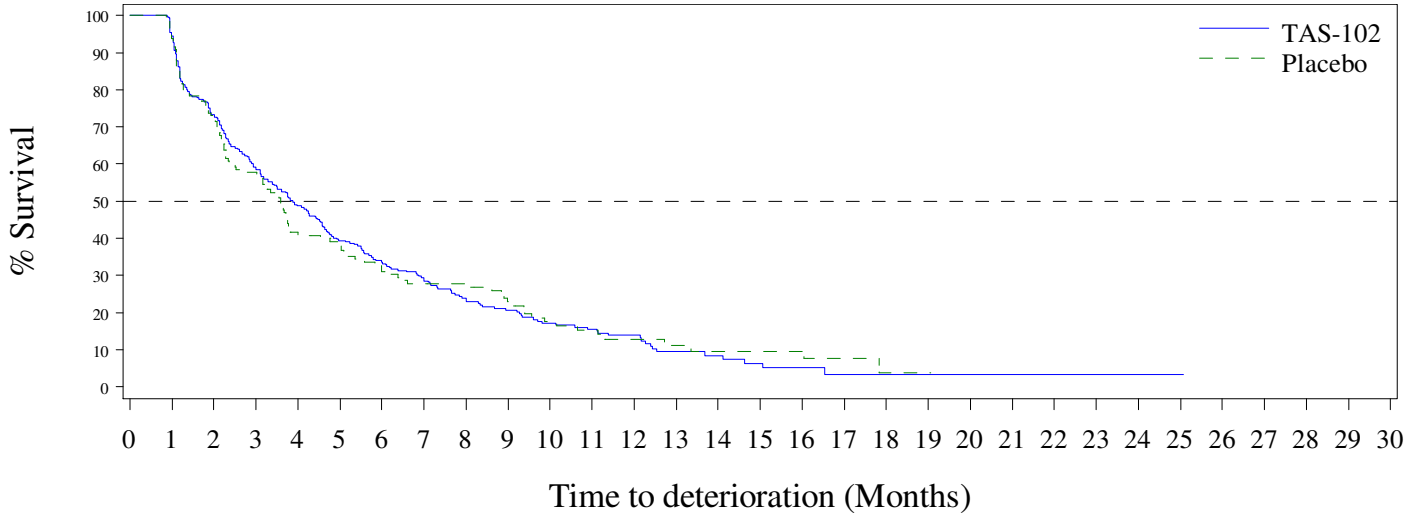


N at Risk:

TAS-102	290	281	246	201	170	134	106	87	65	56	46	35	28	21	17	8	7	5	5	5	4	3	3	3	2	1	0	0	0	0	0
Placebo	130	128	112	88	62	55	43	36	32	26	17	14	8	8	7	5	5	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

TA3-95005-302

Sensitivity analysis: Time to Deterioration by 10 or more points of Taste Problems considering death as event by Treatment Group - ITT (N=507)



N at Risk:

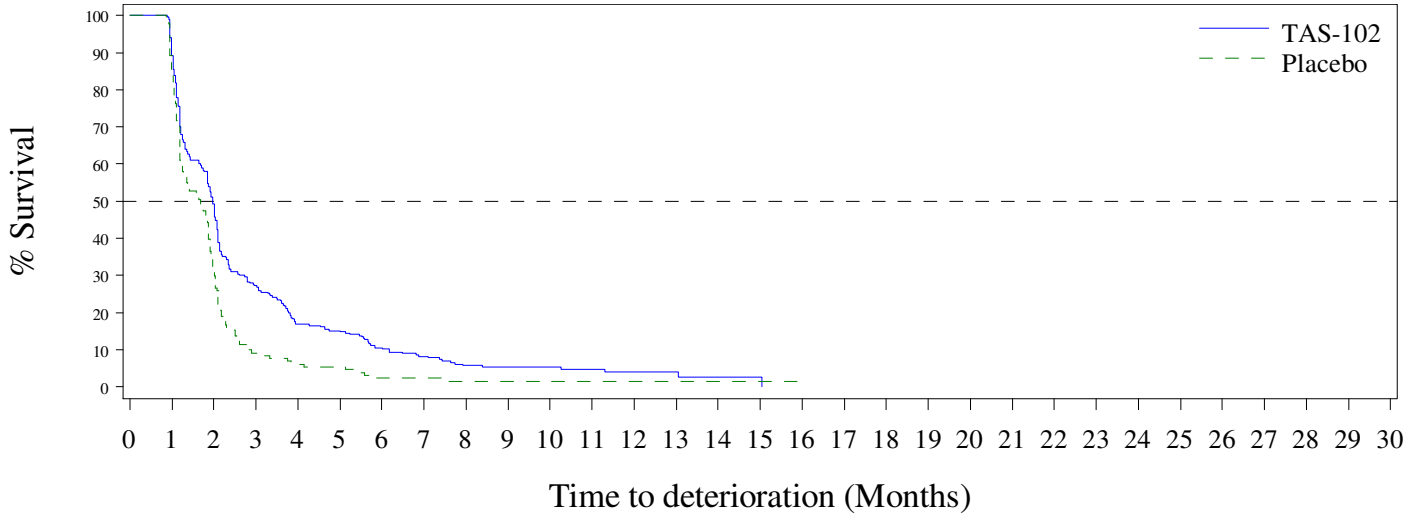
TAS-102	289	273	212	169	141	110	91	73	51	43	34	28	19	11	8	5	4	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0
Placebo	130	122	95	75	54	48	37	31	30	23	16	13	8	7	6	5	5	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

TA3-95005-302

Anhang 4-G1.3: Sensitivitätsanalyse für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik um mindestens 10 Punkte, die Tod und Krankheitsprogression als Ereignis berücksichtigt

Anhang 4-G1.3.1: Kaplan-Meier Plots für Zeit bis zur Verschlechterung in der Symptomatik um mindestens 10 Punkte (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-STO22)

Sensitivity analysis: Time to Deterioration by 10 or more points of Fatigue considering death or progression (PD) as event by Treatment Group - ITT (N=507)

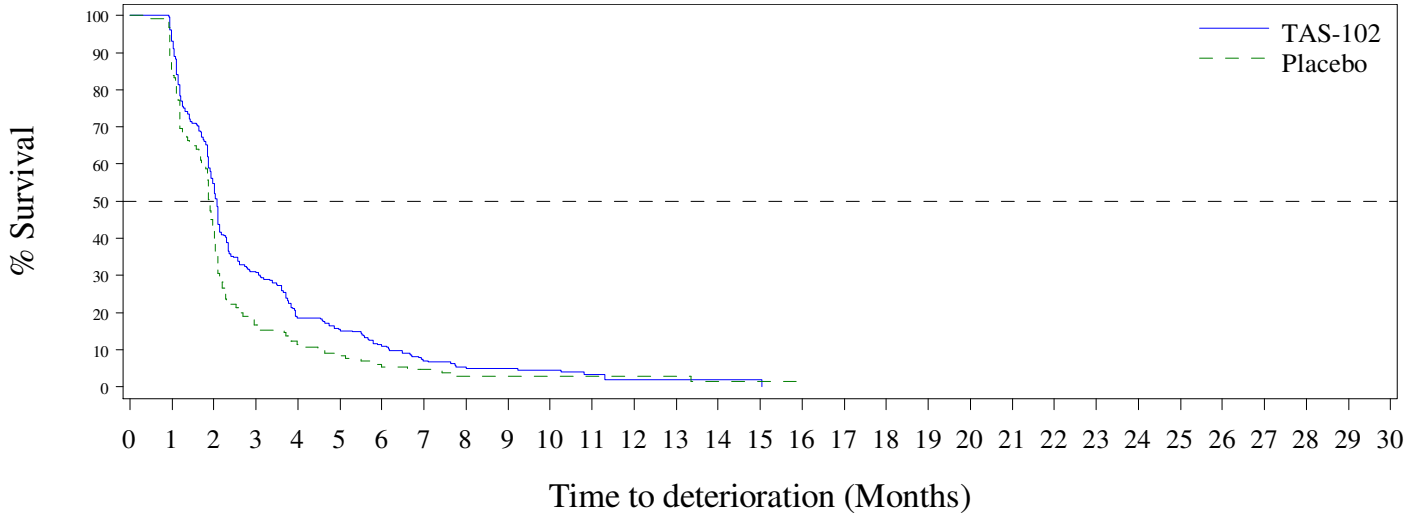


N at Risk:

TAS-102	290	259	143	79	49	43	28	21	13	12	10	6	3	3	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Placebo	131	112	42	12	8	7	3	3	2	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

TA3-95005-302

Sensitivity analysis: Time to Deterioration by 10 or more points of Nausea considering death or progression (PD) as event by Treatment Group - ITT (N=507)

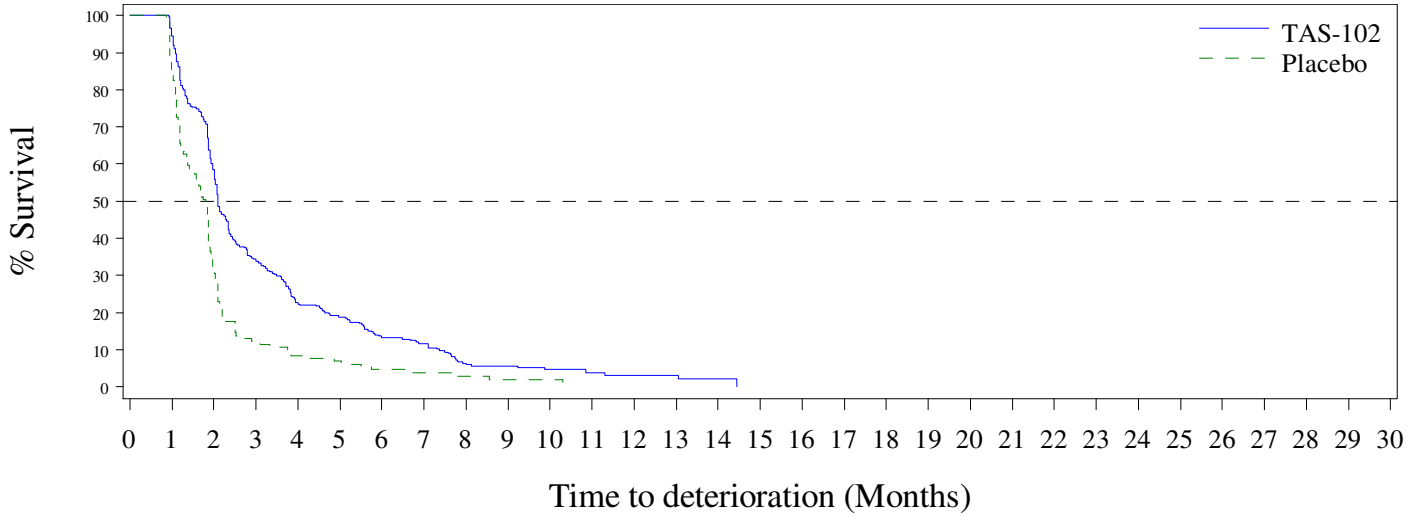


N at Risk:

TAS-102	290	270	159	89	54	42	29	18	11	11	8	5	3	3	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Placebo	131	112	55	22	15	12	7	5	3	3	3	3	2	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

TA3-95005-302

Sensitivity analysis: Time to Deterioration by 10 or more points of Pain considering death or progression (PD) as event by Treatment Group - ITT (N=507)

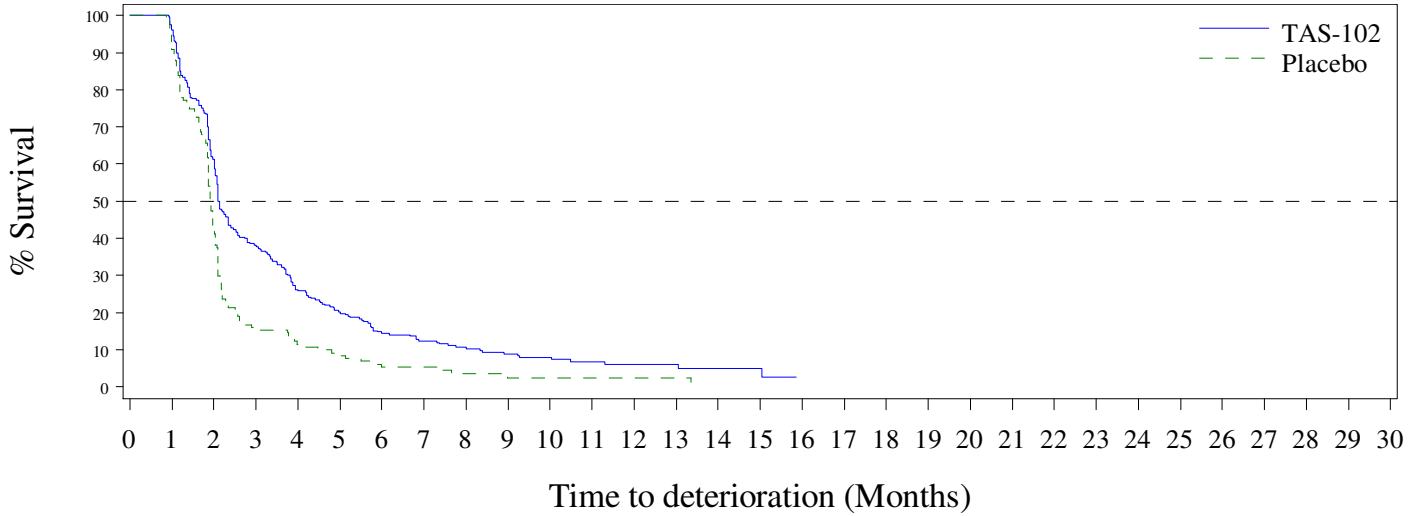


N at Risk:

TAS-102	291	275	170	98	66	52	35	30	14	13	9	5	3	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Placebo	131	110	42	16	11	9	6	4	3	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

TA3-95005-302

Sensitivity analysis: Time to Deterioration by 10 or more points of Dyspnoea considering death or progression (PD) as event by Treatment Group - ITT (N=507)

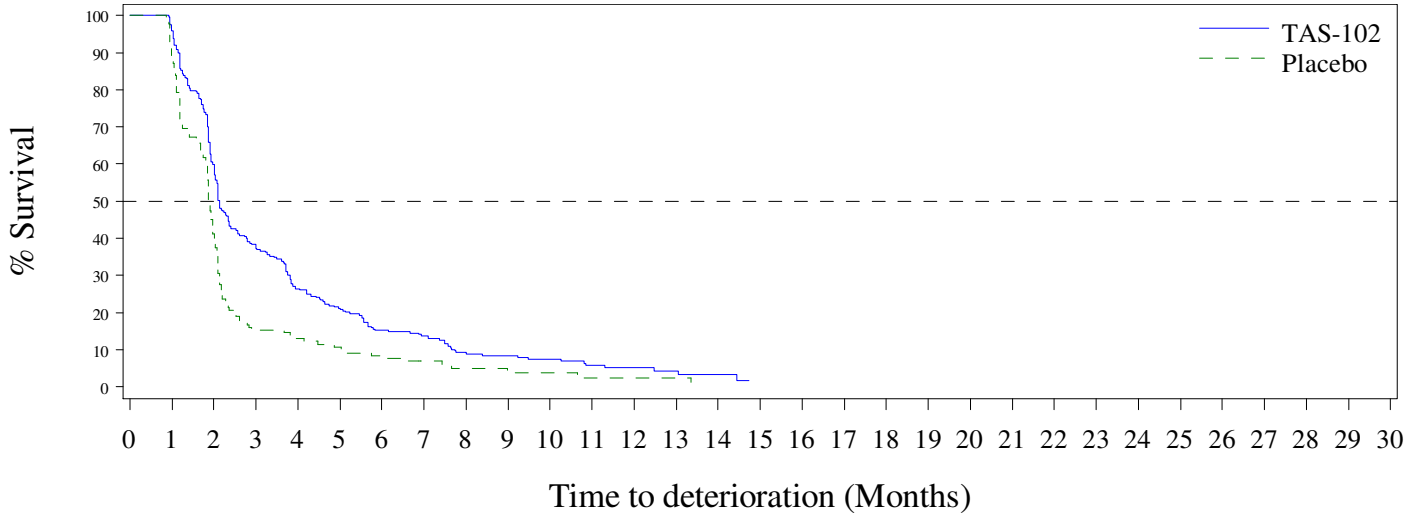


N at Risk:

TAS-102	290	279	178	110	75	53	37	30	23	20	15	9	6	6	5	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Placebo	131	119	57	21	15	12	7	6	4	2	2	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

TA3-95005-302

Sensitivity analysis: Time to Deterioration by 10 or more points of Insomnia considering death or progression (PD) as event by Treatment Group - ITT (N=507)

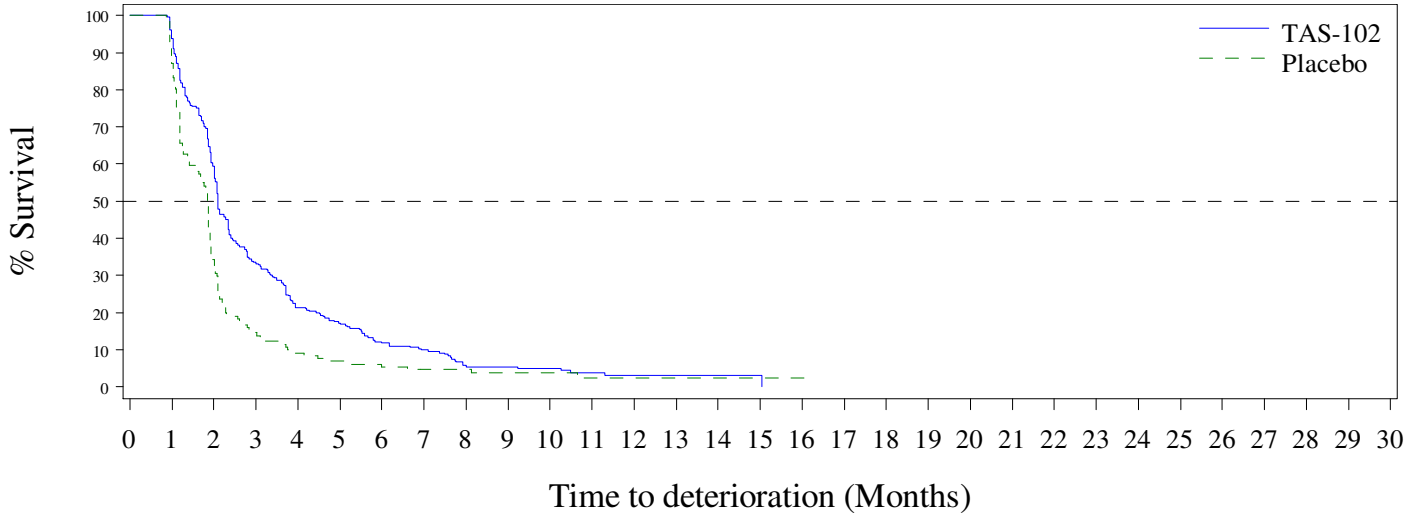


N at Risk:

TAS-102	287	275	172	107	75	57	41	35	21	20	15	9	6	4	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Placebo	131	116	54	20	17	14	10	7	5	3	3	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

TA3-95005-302

Sensitivity analysis: Time to Deterioration by 10 or more points of Appetite Loss considering death or progression (PD) as event by Treatment Group - ITT (N=507)

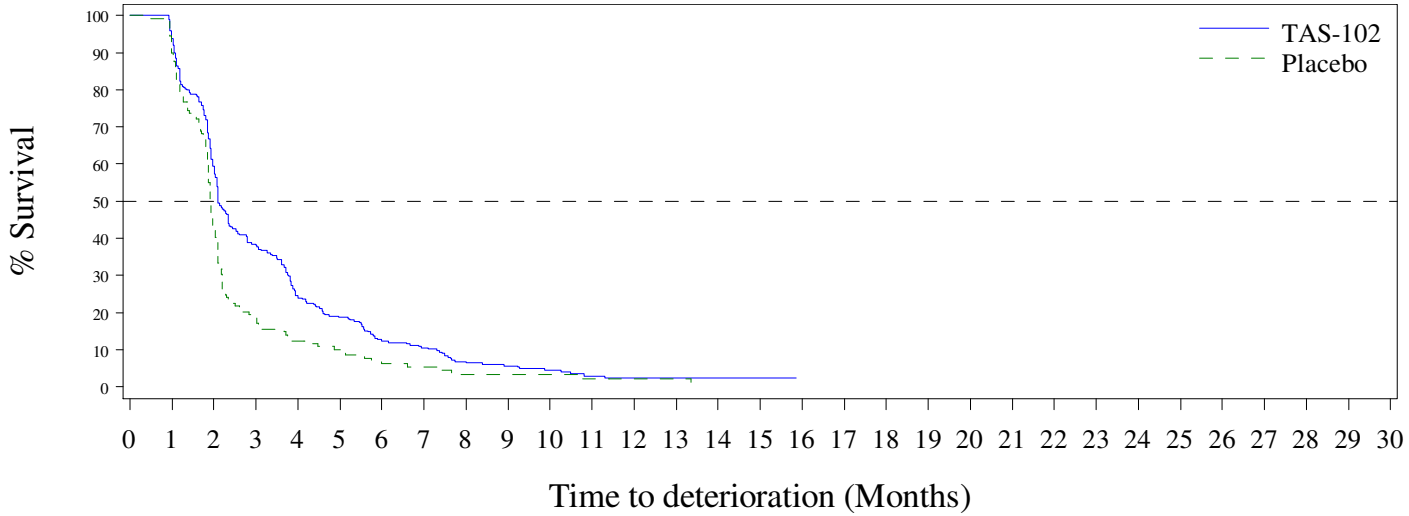


N at Risk:

TAS-102	290	272	172	96	62	47	32	26	13	13	9	5	3	3	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Placebo	131	114	45	19	12	9	7	5	5	3	3	2	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

TA3-95005-302

Sensitivity analysis: Time to Deterioration by 10 or more points of Constipation considering death or progression (PD) as event by Treatment Group - ITT (N=507)

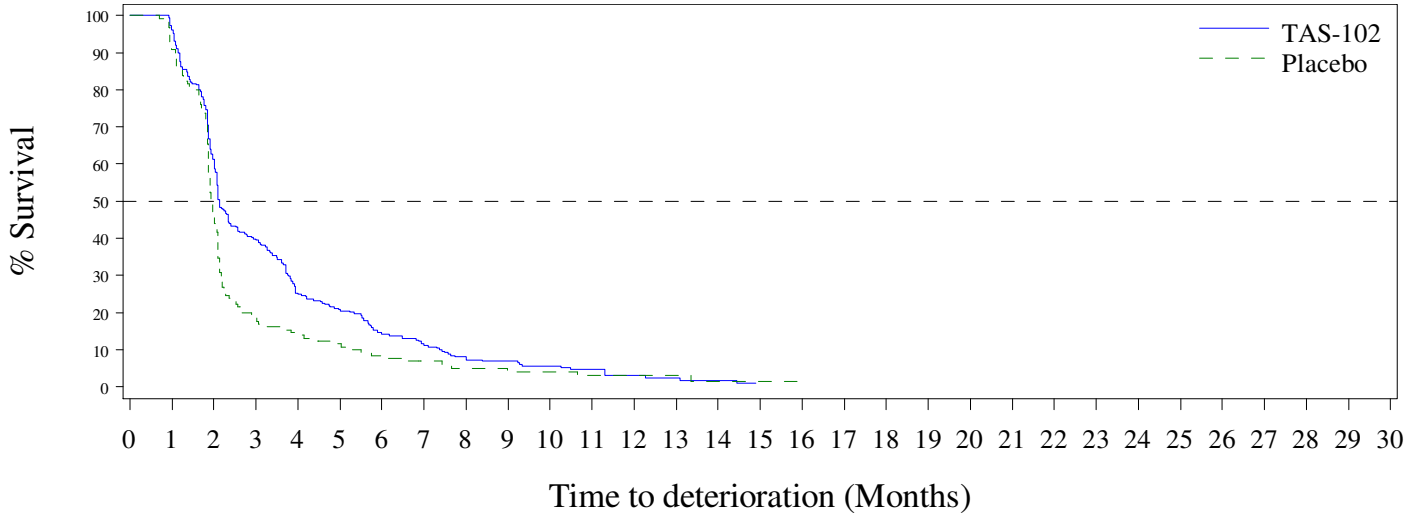


N at Risk:

TAS-102	289	271	172	110	71	53	34	29	17	15	10	5	3	3	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Placebo	129	116	56	24	16	13	8	5	3	3	3	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

TA3-95005-302

Sensitivity analysis: Time to Deterioration by 10 or more points of Diarrhoea considering death or progression (PD) as event by Treatment Group - ITT (N=507)

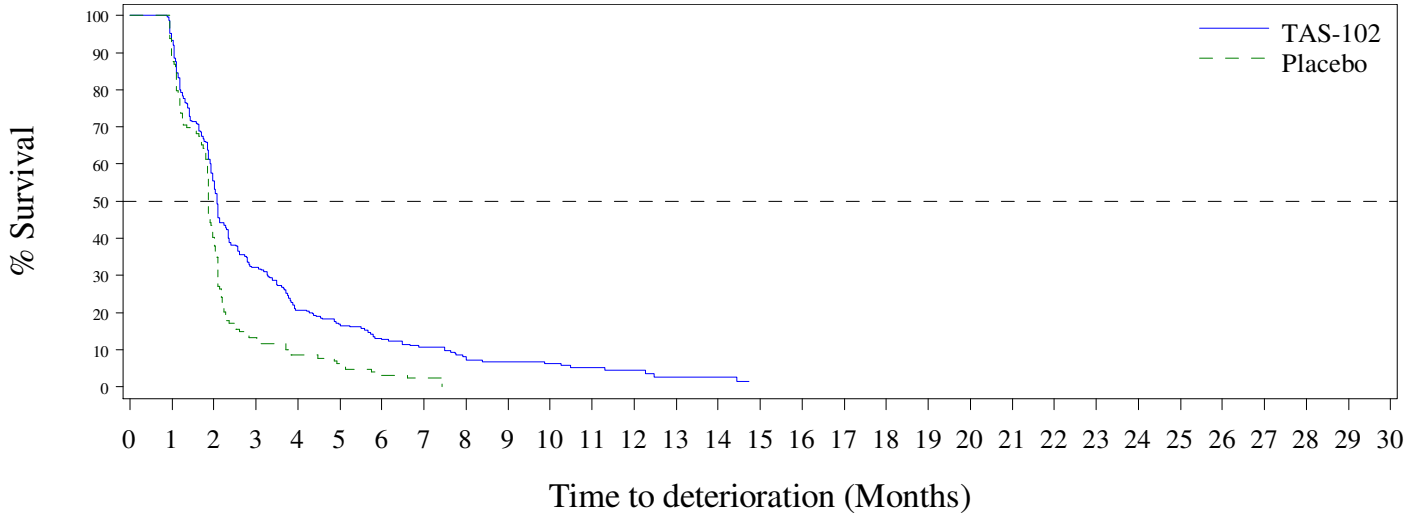


N at Risk:

TAS-102	289	278	177	114	73	57	38	30	19	18	13	8	5	4	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Placebo	130	118	61	25	18	15	10	7	5	4	4	3	2	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

TA3-95005-302

Sensitivity analysis: Time to Deterioration by 10 or more points of Dysphagia considering death or progression (PD) as event by Treatment Group - ITT (N=507)

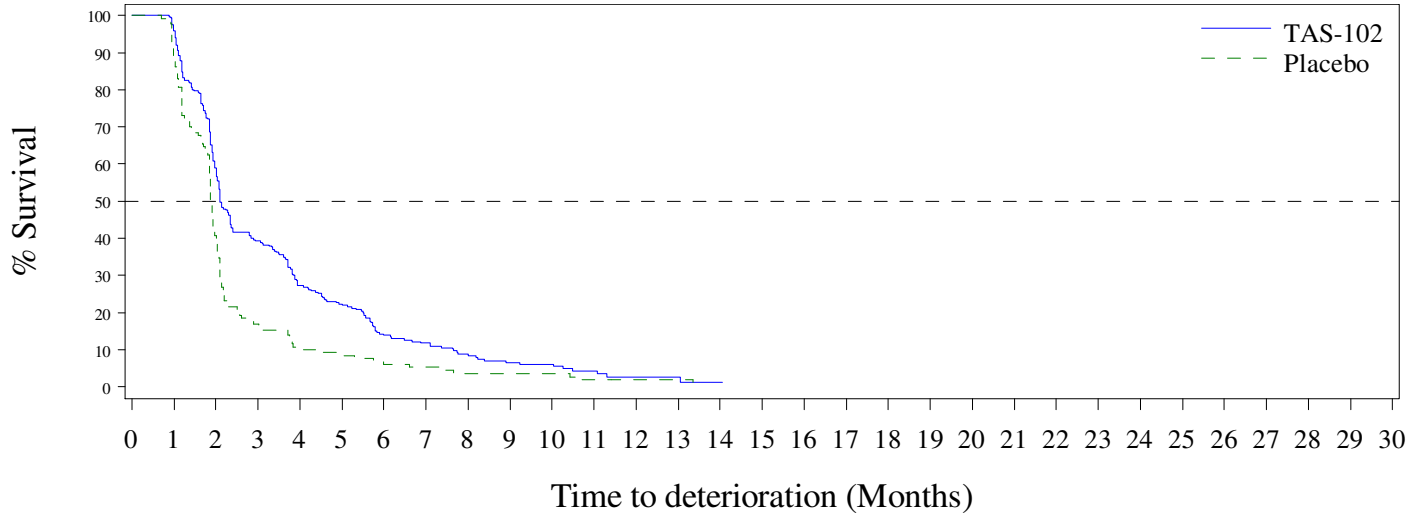


N at Risk:

TAS-102	290	271	161	93	60	46	32	26	17	16	12	8	5	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Placebo	129	115	52	17	11	8	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

TA3-95005-302

Sensitivity analysis: Time to Deterioration by 10 or more points of Dietary Restrictions considering death or progression (PD) as event by Treatment Group - ITT (N=507)

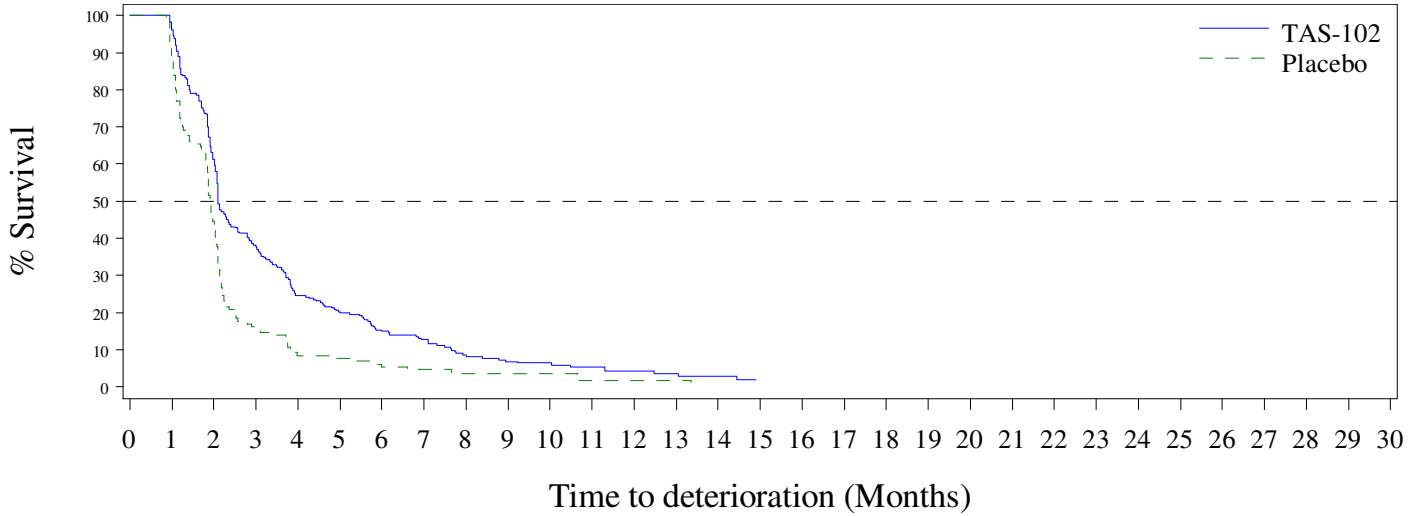


N at Risk:

TAS-102	290	278	171	114	78	59	35	29	19	15	11	5	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Placebo	130	114	53	22	13	12	8	6	4	4	4	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

TA3-95005-302

Sensitivity analysis: Time to Deterioration by 10 or more points of Pain QS22 considering death or progression (PD) as event by Treatment Group - ITT (N=507)

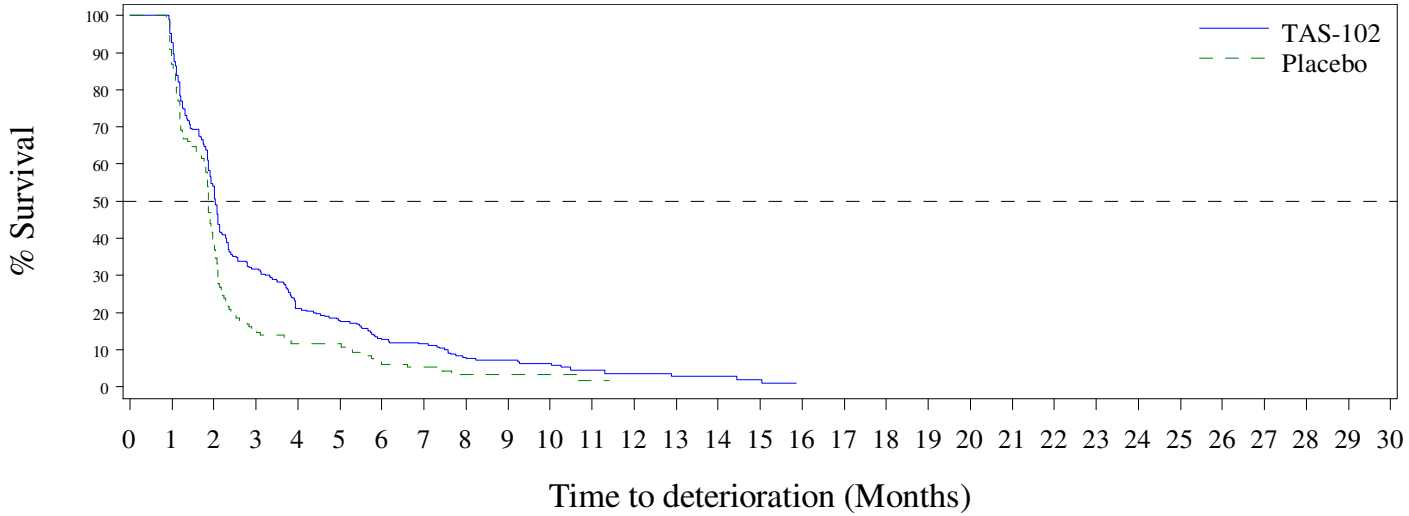


N at Risk:

TAS-102	290	279	178	109	70	55	40	32	19	16	13	9	6	5	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Placebo	130	115	58	21	11	10	7	4	3	2	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

TA3-95005-302

Sensitivity analysis: Time to Deterioration by 10 or more points of Reflux considering death or progression (PD) as event by Treatment Group - ITT (N=507)

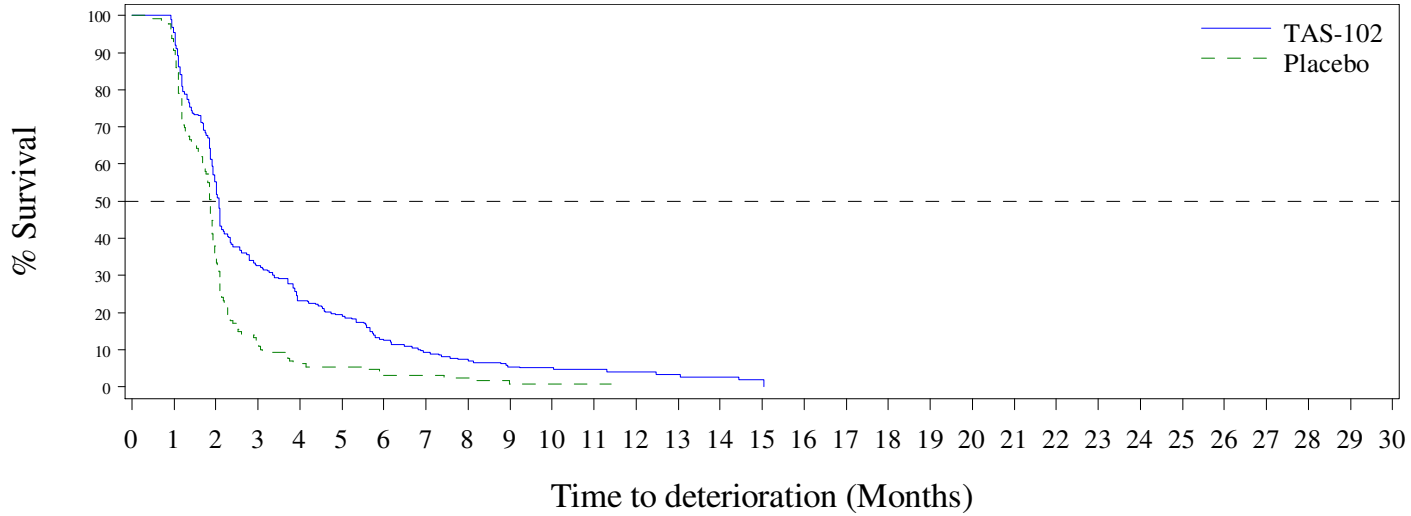


N at Risk:

TAS-102	290	269	157	92	61	49	34	29	19	18	14	9	5	4	4	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Placebo	130	113	51	20	15	15	8	5	3	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

TA3-95005-302

Sensitivity analysis: Time to Deterioration by 10 or more points of Anxiety considering death or progression (PD) as event by Treatment Group - ITT (N=507)

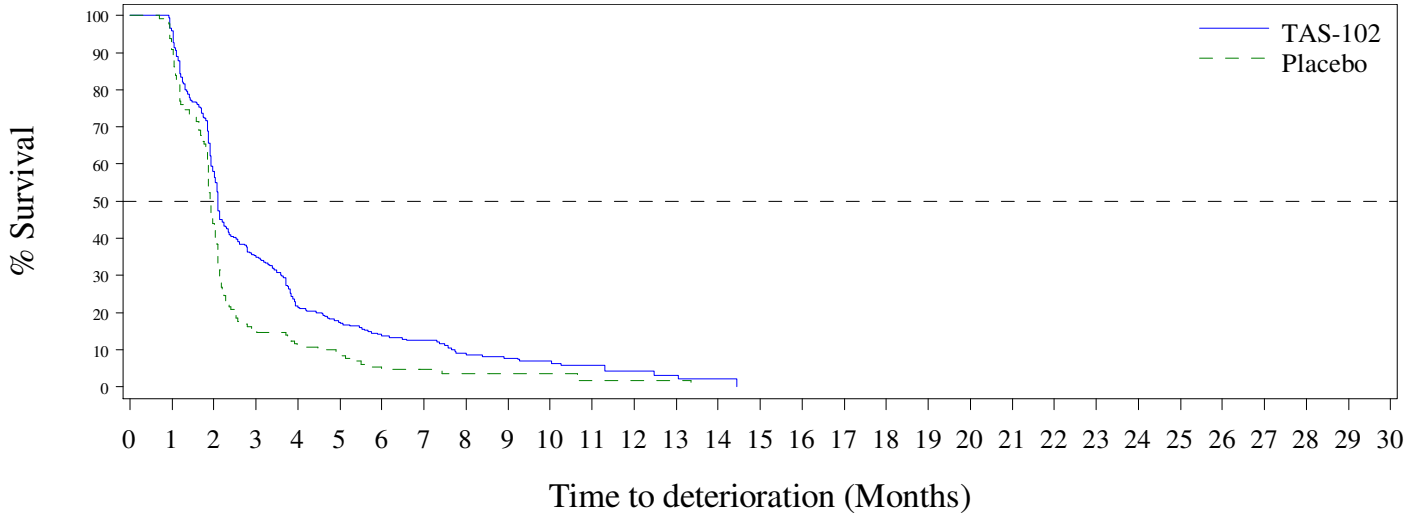


N at Risk:

TAS-102	289	276	160	94	67	51	32	24	18	14	11	8	6	5	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Placebo	129	117	46	15	8	7	4	4	3	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

TA3-95005-302

Sensitivity analysis: Time to Deterioration by 10 or more points of Dry Mouth considering death or progression (PD) as event by Treatment Group - ITT (N=507)

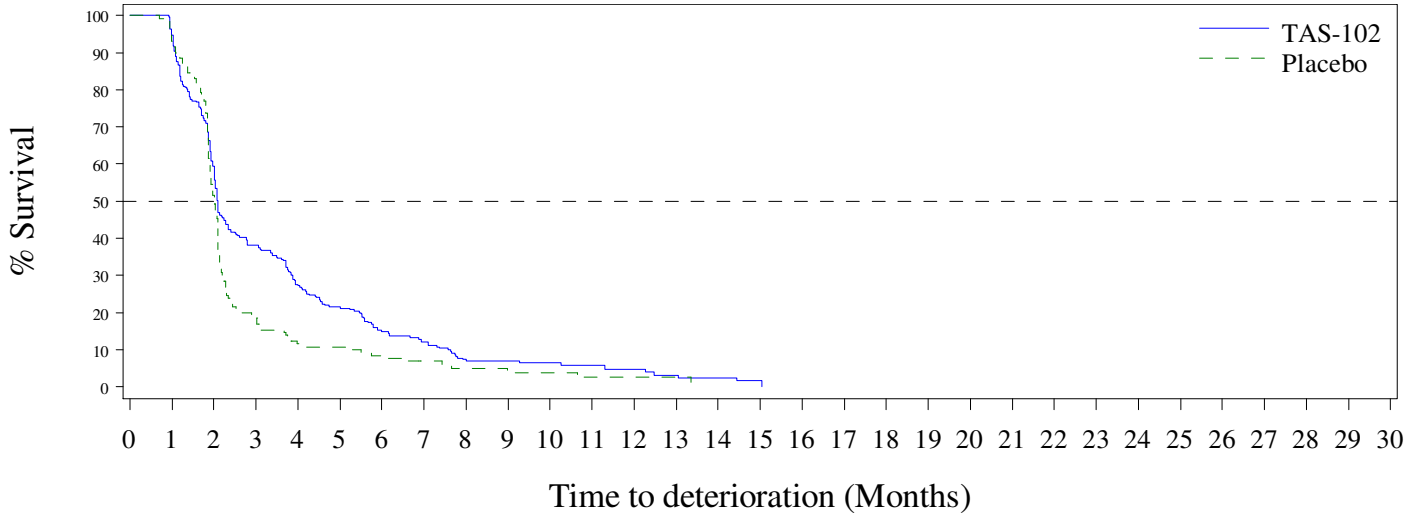


N at Risk:

TAS-102	289	277	168	101	62	46	35	30	20	18	13	7	4	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Placebo	130	118	57	20	14	12	6	4	3	2	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

TA3-95005-302

Sensitivity analysis: Time to Deterioration by 10 or more points of Body Image considering death or progression (PD) as event by Treatment Group - ITT (N=507)

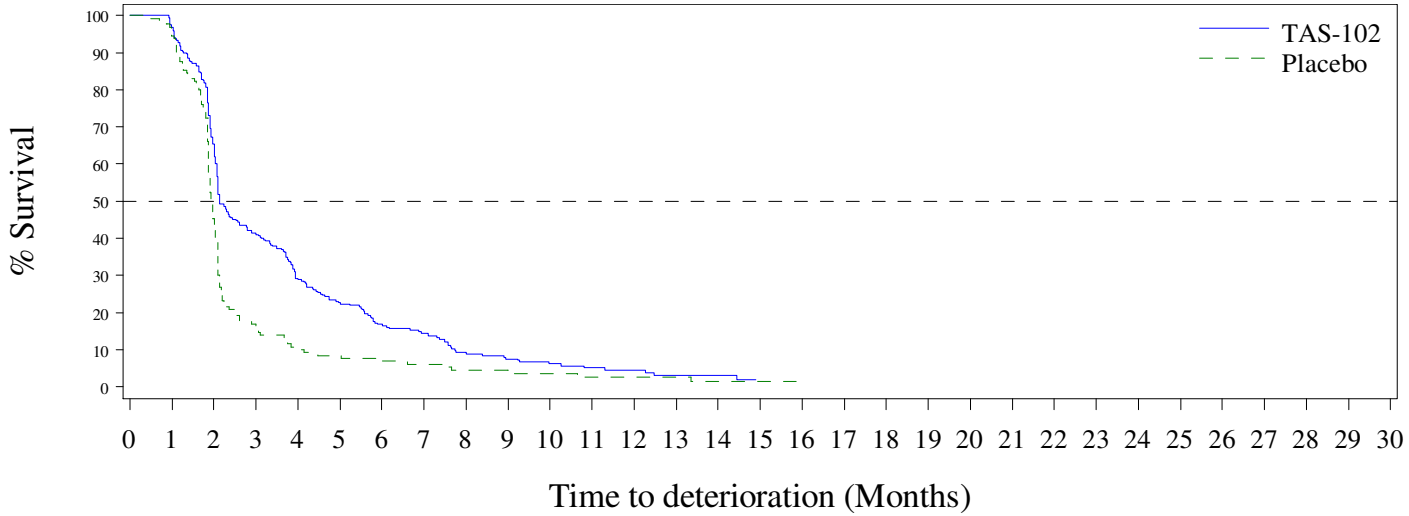


N at Risk:

TAS-102	283	268	168	108	78	56	37	29	16	16	12	10	6	4	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Placebo	130	121	67	24	15	14	10	7	5	3	3	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

TA3-95005-302

Sensitivity analysis: Time to Deterioration by 10 or more points of Hair Loss considering death or progression (PD) as event by Treatment Group - ITT (N=507)

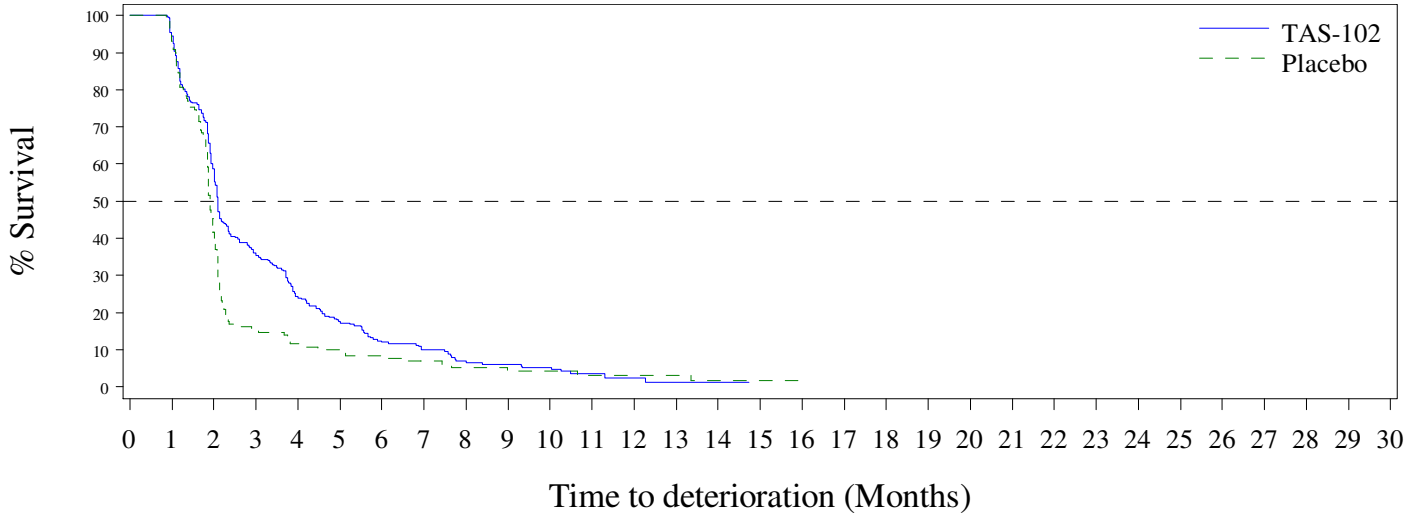


N at Risk:

TAS-102	290	281	190	119	84	61	43	35	20	17	13	8	6	4	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Placebo	130	123	59	21	13	11	9	7	5	4	4	3	2	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

TA3-95005-302

Sensitivity analysis: Time to Deterioration by 10 or more points of Taste Problems considering death or progression (PD) as event by Treatment Group - ITT (N=507)



N at Risk:

TAS-102	289	273	170	102	70	47	32	25	15	14	11	6	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Placebo	130	121	54	20	15	13	10	8	6	4	4	3	2	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

TA3-95005-302

Anhang 4-G1.4: Hauptanalyse für die Zeit bis zur Verbesserung der Symptomatik um mindestens 10 Punkte

Anhang 4-G1.4.1: Ergebnisse für Zeit bis zur Verbesserung in der Symptomatik um mindestens 10 Punkte (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-STO22)

Time to improvement by 10 or more points of QoL by Treatment Group - ITT (N=507)

Parameter	TAS-102 (N=290)	Placebo (N=131)
Fatigue		
Time to improvement (months) [1]		
Q1 (95% CI) [2]	2.0 (1.4, 2.6)	1.9 (1.2, 5.7)
Median (95% CI)	. (., .)	. (., .)
Q3 (95% CI) [2]	. (., .)	. (., .)
p-value (two-sided) [3]	0.4434	
Hazard Ratio		
HR TAS-102:Placebo (95% CI)	0.8392 (0.5332, 1.3209)	
Number of Subjects by Censoring Status (n (%))		
Total Subjects	290	131
Not Censored	103 (35.5)	40 (30.5)
Censored	187 (64.5)	91 (69.5)

[1] Kaplan-Meier estimates
[2] Q1, Q3 (25 and 75 percentiles, correspondingly)
[3] Stratified log-rank test (stratification factors: Baseline Value of EORTC QLQ-C30 or QLQ-STO22 Score, Country and Primary Cancer Type)
[4] Using log-log transformation methodology of Kalbfleisch and Prentice

Time to improvement by 10 or more points of QoL by Treatment Group - ITT (N=507)

Parameter	TAS-102 (N=290)	Placebo (N=131)
Non-Improved Patients (n(%)) - Kaplan-Meier Estimates		
3 months		
n (%) [95% CI] [4]	154 (67.9) [62.1, 73.1]	68 (69.9) [61.0, 77.2]
6 months		
n (%) [95% CI] [4]	73 (61.8) [55.4, 67.5]	29 (66.7) [56.9, 74.8]
9 months		
n (%) [95% CI] [4]	36 (61.8) [55.4, 67.5]	17 (66.7) [56.9, 74.8]
12 months		
n (%) [95% CI] [4]	17 (60.0) [52.9, 66.4]	6 (66.7) [56.9, 74.8]

[1] Kaplan-Meier estimates
[2] Q1, Q3 (25 and 75 percentiles, correspondingly)
[3] Stratified log-rank test (stratification factors: Baseline Value of EORTC QLQ-C30 or QLQ-STO22 Score, Country and Primary Cancer Type)
[4] Using log-log transformation methodology of Kalbfleisch and Prentice

Time to improvement by 10 or more points of QoL by Treatment Group - ITT (N=507)

Parameter	TAS-102 (N=290)	Placebo (N=131)
Nausea and Vomiting		
Time to improvement (months) [1]		
Q1 (95% CI) [2]	. (4.9, .)	. (., .)
Median (95% CI)	. (., .)	. (., .)
Q3 (95% CI) [2]	. (., .)	. (., .)
p-value (two-sided) [3]	0.5977	
Hazard Ratio		
HR TAS-102:Placebo (95% CI)	1.2463 (0.5326, 2.9160)	
Number of Subjects by Censoring Status (n (%))		
Total Subjects	290	131
Not Censored	56 (19.3)	17 (13.0)
Censored	234 (80.7)	114 (87.0)

[1] Kaplan-Meier estimates
[2] Q1, Q3 (25 and 75 percentiles, correspondingly)
[3] Stratified log-rank test (stratification factors: Baseline Value of EORTC QLQ-C30 or QLQ-STO22 Score, Country and Primary Cancer Type)
[4] Using log-log transformation methodology of Kalbfleisch and Prentice

Time to improvement by 10 or more points of QoL by Treatment Group - ITT (N=507)

Parameter	TAS-102 (N=290)	Placebo (N=131)
Non-Improved Patients (n(%)) - Kaplan-Meier Estimates		
3 months		
n (%) [95% CI] [4]	197 (82.3) [77.3, 86.3]	86 (86.6) [79.3, 91.5]
6 months		
n (%) [95% CI] [4]	114 (79.4) [74.0, 83.8]	48 (86.6) [79.3, 91.5]
9 months		
n (%) [95% CI] [4]	63 (79.4) [74.0, 83.8]	28 (86.6) [79.3, 91.5]
12 months		
n (%) [95% CI] [4]	31 (79.4) [74.0, 83.8]	9 (86.6) [79.3, 91.5]

[1] Kaplan-Meier estimates
[2] Q1, Q3 (25 and 75 percentiles, correspondingly)
[3] Stratified log-rank test (stratification factors: Baseline Value of EORTC QLQ-C30 or QLQ-STO22 Score, Country and Primary Cancer Type)
[4] Using log-log transformation methodology of Kalbfleisch and Prentice

Time to improvement by 10 or more points of QoL by Treatment Group - ITT (N=507)

Parameter	TAS-102 (N=291)	Placebo (N=131)
Pain		
Time to improvement (months) [1]		
Q1 (95% CI) [2]	1.4 (1.2, 2.1)	1.3 (1.2, .)
Median (95% CI)	. (., .)	. (., .)
Q3 (95% CI) [2]	. (., .)	. (., .)
p-value (two-sided) [3]	0.0707	
Hazard Ratio		
HR TAS-102:Placebo (95% CI)	1.5112 (0.9515, 2.4001)	
Number of Subjects by Censoring Status (n (%))		
Total Subjects	291	131
Not Censored	116 (39.9)	37 (28.2)
Censored	175 (60.1)	94 (71.8)

[1] Kaplan-Meier estimates
[2] Q1, Q3 (25 and 75 percentiles, correspondingly)
[3] Stratified log-rank test (stratification factors: Baseline Value of EORTC QLQ-C30 or QLQ-STO22 Score, Country and Primary Cancer Type)
[4] Using log-log transformation methodology of Kalbfleisch and Prentice

Time to improvement by 10 or more points of QoL by Treatment Group - ITT (N=507)

Parameter	TAS-102 (N=291)	Placebo (N=131)
Non-Improved Patients (n(%)) - Kaplan-Meier Estimates		
3 months		
n (%) [95% CI] [4]	153 (64.2) [58.3, 69.5]	72 (73.1) [64.5, 79.9]
6 months		
n (%) [95% CI] [4]	82 (57.9) [51.6, 63.6]	35 (72.0) [63.3, 79.0]
9 months		
n (%) [95% CI] [4]	38 (56.8) [50.2, 62.8]	21 (69.4) [59.4, 77.4]
12 months		
n (%) [95% CI] [4]	20 (56.8) [50.2, 62.8]	6 (69.4) [59.4, 77.4]

[1] Kaplan-Meier estimates
[2] Q1, Q3 (25 and 75 percentiles, correspondingly)
[3] Stratified log-rank test (stratification factors: Baseline Value of EORTC QLQ-C30 or QLQ-STO22 Score, Country and Primary Cancer Type)
[4] Using log-log transformation methodology of Kalbfleisch and Prentice

Time to improvement by 10 or more points of QoL by Treatment Group - ITT (N=507)

Parameter	TAS-102 (N=290)	Placebo (N=131)
Dyspnoea		
Time to improvement (months) [1]		
Q1 (95% CI) [2]	. (5.6, .)	. (., .)
Median (95% CI)	. (., .)	. (., .)
Q3 (95% CI) [2]	. (., .)	. (., .)
p-value (two-sided) [3]	0.9969	
Hazard Ratio		
HR TAS-102:Placebo (95% CI)	1.0013 (0.5234, 1.9154)	
Number of Subjects by Censoring Status (n (%))		
Total Subjects	290	131
Not Censored	57 (19.7)	20 (15.3)
Censored	233 (80.3)	111 (84.7)

[1] Kaplan-Meier estimates
[2] Q1, Q3 (25 and 75 percentiles, correspondingly)
[3] Stratified log-rank test (stratification factors: Baseline Value of EORTC QLQ-C30 or QLQ-STO22 Score, Country and Primary Cancer Type)
[4] Using log-log transformation methodology of Kalbfleisch and Prentice

Time to improvement by 10 or more points of QoL by Treatment Group - ITT (N=507)

Parameter	TAS-102 (N=290)	Placebo (N=131)
Non-Improved Patients (n(%)) - Kaplan-Meier Estimates		
3 months		
n (%) [95% CI] [4]	194 (80.7) [75.6, 84.9]	85 (84.4) [76.9, 89.7]
6 months		
n (%) [95% CI] [4]	114 (79.6) [74.3, 84.0]	43 (84.4) [76.9, 89.7]
9 months		
n (%) [95% CI] [4]	57 (78.8) [73.3, 83.4]	27 (84.4) [76.9, 89.7]
12 months		
n (%) [95% CI] [4]	28 (78.8) [73.3, 83.4]	9 (84.4) [76.9, 89.7]

[1] Kaplan-Meier estimates
[2] Q1, Q3 (25 and 75 percentiles, correspondingly)
[3] Stratified log-rank test (stratification factors: Baseline Value of EORTC QLQ-C30 or QLQ-STO22 Score, Country and Primary Cancer Type)
[4] Using log-log transformation methodology of Kalbfleisch and Prentice

Time to improvement by 10 or more points of QoL by Treatment Group - ITT (N=507)

Parameter	TAS-102 (N=287)	Placebo (N=131)
Insomnia		
Time to improvement (months) [1]		
Q1 (95% CI) [2]	2.8 (2.0, .)	. (2.3, .)
Median (95% CI)	. (., .)	. (., .)
Q3 (95% CI) [2]	. (., .)	. (., .)
p-value (two-sided) [3]	0.5270	
Hazard Ratio		
HR TAS-102:Placebo (95% CI)	1.1863 (0.6833, 2.0596)	
Number of Subjects by Censoring Status (n (%))		
Total Subjects	287	131
Not Censored	79 (27.5)	24 (18.3)
Censored	208 (72.5)	107 (81.7)

[1] Kaplan-Meier estimates
[2] Q1, Q3 (25 and 75 percentiles, correspondingly)
[3] Stratified log-rank test (stratification factors: Baseline Value of EORTC QLQ-C30 or QLQ-STO22 Score, Country and Primary Cancer Type)
[4] Using log-log transformation methodology of Kalbfleisch and Prentice

Time to improvement by 10 or more points of QoL by Treatment Group - ITT (N=507)

Parameter	TAS-102 (N=287)	Placebo (N=131)
Non-Improved Patients (n(%)) - Kaplan-Meier Estimates		
3 months		
n (%) [95% CI] [4]	172 (75.0) [69.5, 79.7]	81 (82.2) [74.4, 87.8]
6 months		
n (%) [95% CI] [4]	95 (71.2) [65.3, 76.3]	42 (80.9) [72.7, 86.8]
9 months		
n (%) [95% CI] [4]	49 (71.2) [65.3, 76.3]	26 (80.9) [72.7, 86.8]
12 months		
n (%) [95% CI] [4]	23 (69.7) [63.1, 75.3]	10 (80.9) [72.7, 86.8]

[1] Kaplan-Meier estimates
[2] Q1, Q3 (25 and 75 percentiles, correspondingly)
[3] Stratified log-rank test (stratification factors: Baseline Value of EORTC QLQ-C30 or QLQ-STO22 Score, Country and Primary Cancer Type)
[4] Using log-log transformation methodology of Kalbfleisch and Prentice

Time to improvement by 10 or more points of QoL by Treatment Group - ITT (N=507)

Parameter	TAS-102 (N=290)	Placebo (N=131)
Appetite Loss		
Time to improvement (months) [1]		
Q1 (95% CI) [2]	9.3 (2.9, .)	. (5.8, .)
Median (95% CI)	. (., .)	. (., .)
Q3 (95% CI) [2]	. (., .)	. (., .)
p-value (two-sided) [3]	0.1077	
Hazard Ratio		
HR TAS-102:Placebo (95% CI)	1.6758 (0.8813, 3.1866)	
Number of Subjects by Censoring Status (n (%))		
Total Subjects	290	131
Not Censored	67 (23.1)	19 (14.5)
Censored	223 (76.9)	112 (85.5)

[1] Kaplan-Meier estimates
[2] Q1, Q3 (25 and 75 percentiles, correspondingly)
[3] Stratified log-rank test (stratification factors: Baseline Value of EORTC QLQ-C30 or QLQ-STO22 Score, Country and Primary Cancer Type)
[4] Using log-log transformation methodology of Kalbfleisch and Prentice

Time to improvement by 10 or more points of QoL by Treatment Group - ITT (N=507)

Parameter	TAS-102 (N=290)	Placebo (N=131)
Non-Improved Patients (n(%)) - Kaplan-Meier Estimates		
3 months		
n (%) [95% CI] [4]	184 (78.9) [73.6, 83.3]	84 (86.1) [78.5, 91.1]
6 months		
n (%) [95% CI] [4]	103 (76.0) [70.3, 80.7]	37 (82.6) [73.3, 88.9]
9 months		
n (%) [95% CI] [4]	58 (75.2) [69.4, 80.1]	23 (82.6) [73.3, 88.9]
12 months		
n (%) [95% CI] [4]	27 (73.8) [67.4, 79.2]	7 (82.6) [73.3, 88.9]

[1] Kaplan-Meier estimates
[2] Q1, Q3 (25 and 75 percentiles, correspondingly)
[3] Stratified log-rank test (stratification factors: Baseline Value of EORTC QLQ-C30 or QLQ-STO22 Score, Country and Primary Cancer Type)
[4] Using log-log transformation methodology of Kalbfleisch and Prentice

Time to improvement by 10 or more points of QoL by Treatment Group - ITT (N=507)

Parameter	TAS-102 (N=289)	Placebo (N=129)
Constipation		
Time to improvement (months) [1]		
Q1 (95% CI) [2]	. (5.6, .)	. (., .)
Median (95% CI)	. (., .)	. (., .)
Q3 (95% CI) [2]	. (., .)	. (., .)
p-value (two-sided) [3]	0.1020	
Hazard Ratio		
HR TAS-102:Placebo (95% CI)	1.6983 (0.8725, 3.3058)	
Number of Subjects by Censoring Status (n (%))		
Total Subjects	289	129
Not Censored	56 (19.4)	21 (16.3)
Censored	233 (80.6)	108 (83.7)

[1] Kaplan-Meier estimates
[2] Q1, Q3 (25 and 75 percentiles, correspondingly)
[3] Stratified log-rank test (stratification factors: Baseline Value of EORTC QLQ-C30 or QLQ-STO22 Score, Country and Primary Cancer Type)
[4] Using log-log transformation methodology of Kalbfleisch and Prentice

Time to improvement by 10 or more points of QoL by Treatment Group - ITT (N=507)

Parameter	TAS-102 (N=289)	Placebo (N=129)
Non-Improved Patients (n(%)) - Kaplan-Meier Estimates		
3 months		
n (%) [95% CI] [4]	201 (83.7) [78.8, 87.5]	84 (83.4) [75.7, 88.9]
6 months		
n (%) [95% CI] [4]	113 (78.4) [72.7, 83.1]	43 (83.4) [75.7, 88.9]
9 months		
n (%) [95% CI] [4]	59 (78.4) [72.7, 83.1]	26 (83.4) [75.7, 88.9]
12 months		
n (%) [95% CI] [4]	29 (78.4) [72.7, 83.1]	9 (83.4) [75.7, 88.9]

[1] Kaplan-Meier estimates
[2] Q1, Q3 (25 and 75 percentiles, correspondingly)
[3] Stratified log-rank test (stratification factors: Baseline Value of EORTC QLQ-C30 or QLQ-STO22 Score, Country and Primary Cancer Type)
[4] Using log-log transformation methodology of Kalbfleisch and Prentice

Time to improvement by 10 or more points of QoL by Treatment Group - ITT (N=507)

Parameter	TAS-102 (N=289)	Placebo (N=130)
Diarrhoea		
Time to improvement (months) [1]		
Q1 (95% CI) [2]	. (3.7, .)	. (., .)
Median (95% CI)	. (., .)	. (., .)
Q3 (95% CI) [2]	. (., .)	. (., .)
p-value (two-sided) [3]	0.0643	
Hazard Ratio		
HR TAS-102:Placebo (95% CI)	0.4911 (0.2264, 1.0653)	
Number of Subjects by Censoring Status (n (%))		
Total Subjects	289	130
Not Censored	62 (21.5)	17 (13.1)
Censored	227 (78.5)	113 (86.9)

[1] Kaplan-Meier estimates
[2] Q1, Q3 (25 and 75 percentiles, correspondingly)
[3] Stratified log-rank test (stratification factors: Baseline Value of EORTC QLQ-C30 or QLQ-STO22 Score, Country and Primary Cancer Type)
[4] Using log-log transformation methodology of Kalbfleisch and Prentice

Time to improvement by 10 or more points of QoL by Treatment Group - ITT (N=507)

Parameter	TAS-102 (N=289)	Placebo (N=130)
Non-Improved Patients (n(%)) - Kaplan-Meier Estimates		
3 months		
n (%) [95% CI] [4]	197 (81.0) [75.9, 85.1]	87 (86.9) [79.7, 91.6]
6 months		
n (%) [95% CI] [4]	111 (77.8) [72.3, 82.3]	48 (86.9) [79.7, 91.6]
9 months		
n (%) [95% CI] [4]	56 (76.9) [71.2, 81.6]	30 (86.9) [79.7, 91.6]
12 months		
n (%) [95% CI] [4]	27 (76.9) [71.2, 81.6]	10 (86.9) [79.7, 91.6]

[1] Kaplan-Meier estimates
[2] Q1, Q3 (25 and 75 percentiles, correspondingly)
[3] Stratified log-rank test (stratification factors: Baseline Value of EORTC QLQ-C30 or QLQ-STO22 Score, Country and Primary Cancer Type)
[4] Using log-log transformation methodology of Kalbfleisch and Prentice

Time to improvement by 10 or more points of QoL by Treatment Group - ITT (N=507)

Parameter	TAS-102 (N=290)	Placebo (N=129)
Dysphagia		
Time to improvement (months) [1]		
Q1 (95% CI) [2]	2.8 (1.9, .)	. (4.8, .)
Median (95% CI)	. (., .)	. (., .)
Q3 (95% CI) [2]	. (., .)	. (., .)
p-value (two-sided) [3]	0.1016	
Hazard Ratio		
HR TAS-102:Placebo (95% CI)	1.8964 (0.8386, 4.2884)	
Number of Subjects by Censoring Status (n (%))		
Total Subjects	290	129
Not Censored	76 (26.2)	19 (14.7)
Censored	214 (73.8)	110 (85.3)

[1] Kaplan-Meier estimates
[2] Q1, Q3 (25 and 75 percentiles, correspondingly)
[3] Stratified log-rank test (stratification factors: Baseline Value of EORTC QLQ-C30 or QLQ-STO22 Score, Country and Primary Cancer Type)
[4] Using log-log transformation methodology of Kalbfleisch and Prentice

Time to improvement by 10 or more points of QoL by Treatment Group - ITT (N=507)

Parameter	TAS-102 (N=290)	Placebo (N=129)
Non-Improved Patients (n(%)) - Kaplan-Meier Estimates		
3 months		
n (%) [95% CI] [4]	177 (74.2) [68.7, 79.0]	83 (85.9) [78.3, 91.1]
6 months		
n (%) [95% CI] [4]	105 (72.9) [67.3, 77.8]	39 (82.9) [74.1, 89.0]
9 months		
n (%) [95% CI] [4]	58 (72.9) [67.3, 77.8]	25 (82.9) [74.1, 89.0]
12 months		
n (%) [95% CI] [4]	30 (72.9) [67.3, 77.8]	6 (82.9) [74.1, 89.0]

[1] Kaplan-Meier estimates
[2] Q1, Q3 (25 and 75 percentiles, correspondingly)
[3] Stratified log-rank test (stratification factors: Baseline Value of EORTC QLQ-C30 or QLQ-STO22 Score, Country and Primary Cancer Type)
[4] Using log-log transformation methodology of Kalbfleisch and Prentice

Time to improvement by 10 or more points of QoL by Treatment Group - ITT (N=507)

Parameter	TAS-102 (N=290)	Placebo (N=130)
Dietary Restrictions		
Time to improvement (months) [1]		
Q1 (95% CI) [2]	. (4.7, .)	. (., .)
Median (95% CI)	. (., .)	. (., .)
Q3 (95% CI) [2]	. (., .)	. (., .)
p-value (two-sided) [3]	0.0396	
Hazard Ratio		
HR TAS-102:Placebo (95% CI)	2.3259 (1.0198, 5.3046)	
Number of Subjects by Censoring Status (n (%))		
Total Subjects	290	130
Not Censored	56 (19.3)	15 (11.5)
Censored	234 (80.7)	115 (88.5)

[1] Kaplan-Meier estimates
[2] Q1, Q3 (25 and 75 percentiles, correspondingly)
[3] Stratified log-rank test (stratification factors: Baseline Value of EORTC QLQ-C30 or QLQ-STO22 Score, Country and Primary Cancer Type)
[4] Using log-log transformation methodology of Kalbfleisch and Prentice

Time to improvement by 10 or more points of QoL by Treatment Group - ITT (N=507)

Parameter	TAS-102 (N=290)	Placebo (N=130)
Non-Improved Patients (n(%)) - Kaplan-Meier Estimates		
3 months		
n (%) [95% CI] [4]	196 (82.2) [77.1, 86.2]	86 (88.5) [81.2, 93.0]
6 months		
n (%) [95% CI] [4]	113 (79.0) [73.5, 83.5]	41 (87.1) [79.2, 92.1]
9 months		
n (%) [95% CI] [4]	60 (79.0) [73.5, 83.5]	27 (87.1) [79.2, 92.1]
12 months		
n (%) [95% CI] [4]	31 (79.0) [73.5, 83.5]	9 (87.1) [79.2, 92.1]

[1] Kaplan-Meier estimates
[2] Q1, Q3 (25 and 75 percentiles, correspondingly)
[3] Stratified log-rank test (stratification factors: Baseline Value of EORTC QLQ-C30 or QLQ-STO22 Score, Country and Primary Cancer Type)
[4] Using log-log transformation methodology of Kalbfleisch and Prentice

Time to improvement by 10 or more points of QoL by Treatment Group - ITT (N=507)

Parameter	TAS-102 (N=290)	Placebo (N=130)
Pain QS22		
Time to improvement (months) [1]		
Q1 (95% CI) [2]	4.3 (2.3, .)	. (., .)
Median (95% CI)	. (., .)	. (., .)
Q3 (95% CI) [2]	. (., .)	. (., .)
p-value (two-sided) [3]	0.7553	
Hazard Ratio		
HR TAS-102:Placebo (95% CI)	1.1171 (0.5556, 2.2461)	
Number of Subjects by Censoring Status (n (%))		
Total Subjects	290	130
Not Censored	72 (24.8)	15 (11.5)
Censored	218 (75.2)	115 (88.5)

[1] Kaplan-Meier estimates
[2] Q1, Q3 (25 and 75 percentiles, correspondingly)
[3] Stratified log-rank test (stratification factors: Baseline Value of EORTC QLQ-C30 or QLQ-STO22 Score, Country and Primary Cancer Type)
[4] Using log-log transformation methodology of Kalbfleisch and Prentice

Time to improvement by 10 or more points of QoL by Treatment Group - ITT (N=507)

Parameter	TAS-102 (N=290)	Placebo (N=130)
Non-Improved Patients (n(%)) - Kaplan-Meier Estimates		
3 months		
n (%) [95% CI] [4]	185 (78.2) [72.9, 82.6]	88 (89.7) [82.9, 93.9]
6 months		
n (%) [95% CI] [4]	104 (73.4) [67.6, 78.4]	41 (87.3) [79.5, 92.2]
9 months		
n (%) [95% CI] [4]	52 (73.4) [67.6, 78.4]	25 (87.3) [79.5, 92.2]
12 months		
n (%) [95% CI] [4]	24 (73.4) [67.6, 78.4]	9 (87.3) [79.5, 92.2]

[1] Kaplan-Meier estimates
[2] Q1, Q3 (25 and 75 percentiles, correspondingly)
[3] Stratified log-rank test (stratification factors: Baseline Value of EORTC QLQ-C30 or QLQ-STO22 Score, Country and Primary Cancer Type)
[4] Using log-log transformation methodology of Kalbfleisch and Prentice

Time to improvement by 10 or more points of QoL by Treatment Group - ITT (N=507)

Parameter	TAS-102 (N=290)	Placebo (N=130)
Reflux		
Time to improvement (months) [1]		
Q1 (95% CI) [2]	3.0 (2.0, .)	3.1 (1.2, .)
Median (95% CI)	. (., .)	. (., .)
Q3 (95% CI) [2]	. (., .)	. (., .)
p-value (two-sided) [3]	0.2566	
Hazard Ratio		
HR TAS-102:Placebo (95% CI)	0.7301 (0.4187, 1.2731)	
Number of Subjects by Censoring Status (n (%))		
Total Subjects	290	130
Not Censored	78 (26.9)	32 (24.6)
Censored	212 (73.1)	98 (75.4)

[1] Kaplan-Meier estimates
[2] Q1, Q3 (25 and 75 percentiles, correspondingly)
[3] Stratified log-rank test (stratification factors: Baseline Value of EORTC QLQ-C30 or QLQ-STO22 Score, Country and Primary Cancer Type)
[4] Using log-log transformation methodology of Kalbfleisch and Prentice

Time to improvement by 10 or more points of QoL by Treatment Group - ITT (N=507)

Parameter	TAS-102 (N=290)	Placebo (N=130)
Non-Improved Patients (n(%)) - Kaplan-Meier Estimates		
3 months		
n (%) [95% CI] [4]	180 (75.7) [70.3, 80.3]	72 (75.9) [67.6, 82.4]
6 months		
n (%) [95% CI] [4]	97 (71.6) [65.7, 76.7]	37 (74.9) [66.3, 81.5]
9 months		
n (%) [95% CI] [4]	46 (70.6) [64.4, 76.0]	24 (74.9) [66.3, 81.5]
12 months		
n (%) [95% CI] [4]	24 (70.6) [64.4, 76.0]	8 (74.9) [66.3, 81.5]

[1] Kaplan-Meier estimates
[2] Q1, Q3 (25 and 75 percentiles, correspondingly)
[3] Stratified log-rank test (stratification factors: Baseline Value of EORTC QLQ-C30 or QLQ-STO22 Score, Country and Primary Cancer Type)
[4] Using log-log transformation methodology of Kalbfleisch and Prentice

Time to improvement by 10 or more points of QoL by Treatment Group - ITT (N=507)

Parameter	TAS-102 (N=289)	Placebo (N=129)
Anxiety		
Time to improvement (months) [1]		
Q1 (95% CI) [2]	1.2 (1.2, 1.3)	1.2 (1.1, 1.4)
Median (95% CI)	6.5 (2.2, .)	. (., .)
Q3 (95% CI) [2]	. (., .)	. (., .)
p-value (two-sided) [3]	0.9487	
Hazard Ratio		
HR TAS-102:Placebo (95% CI)	1.0142 (0.6538, 1.5733)	
Number of Subjects by Censoring Status (n (%))		
Total Subjects	289	129
Not Censored	142 (49.1)	46 (35.7)
Censored	147 (50.9)	83 (64.3)

[1] Kaplan-Meier estimates
[2] Q1, Q3 (25 and 75 percentiles, correspondingly)
[3] Stratified log-rank test (stratification factors: Baseline Value of EORTC QLQ-C30 or QLQ-STO22 Score, Country and Primary Cancer Type)
[4] Using log-log transformation methodology of Kalbfleisch and Prentice

Time to improvement by 10 or more points of QoL by Treatment Group - ITT (N=507)

Parameter	TAS-102 (N=289)	Placebo (N=129)
Non-Improved Patients (n(%)) - Kaplan-Meier Estimates		
3 months		
n (%) [95% CI] [4]	122 (52.7) [46.7, 58.4]	60 (63.5) [54.4, 71.3]
6 months		
n (%) [95% CI] [4]	59 (50.1) [44.0, 56.0]	28 (63.5) [54.4, 71.3]
9 months		
n (%) [95% CI] [4]	24 (48.2) [41.7, 54.4]	19 (63.5) [54.4, 71.3]
12 months		
n (%) [95% CI] [4]	10 (44.2) [34.5, 53.4]	8 (63.5) [54.4, 71.3]

[1] Kaplan-Meier estimates
[2] Q1, Q3 (25 and 75 percentiles, correspondingly)
[3] Stratified log-rank test (stratification factors: Baseline Value of EORTC QLQ-C30 or QLQ-STO22 Score, Country and Primary Cancer Type)
[4] Using log-log transformation methodology of Kalbfleisch and Prentice

Time to improvement by 10 or more points of QoL by Treatment Group - ITT (N=507)

Parameter	TAS-102 (N=289)	Placebo (N=130)
Dry Mouth		
Time to improvement (months) [1]		
Q1 (95% CI) [2]	. (3.1, .)	. (3.8, .)
Median (95% CI)	. (., .)	. (., .)
Q3 (95% CI) [2]	. (., .)	. (., .)
p-value (two-sided) [3]	0.7922	
Hazard Ratio		
HR TAS-102:Placebo (95% CI)	0.9257 (0.5150, 1.6639)	
Number of Subjects by Censoring Status (n (%))		
Total Subjects	289	130
Not Censored	64 (22.1)	22 (16.9)
Censored	225 (77.9)	108 (83.1)

[1] Kaplan-Meier estimates
[2] Q1, Q3 (25 and 75 percentiles, correspondingly)
[3] Stratified log-rank test (stratification factors: Baseline Value of EORTC QLQ-C30 or QLQ-STO22 Score, Country and Primary Cancer Type)
[4] Using log-log transformation methodology of Kalbfleisch and Prentice

Time to improvement by 10 or more points of QoL by Treatment Group - ITT (N=507)

Parameter	TAS-102 (N=289)	Placebo (N=130)
Non-Improved Patients (n(%)) - Kaplan-Meier Estimates		
3 months		
n (%) [95% CI] [4]	193 (80.9) [75.8, 85.0]	80 (83.3) [75.4, 88.8]
6 months		
n (%) [95% CI] [4]	101 (76.5) [70.8, 81.2]	41 (81.9) [73.7, 87.8]
9 months		
n (%) [95% CI] [4]	52 (75.6) [69.7, 80.5]	25 (81.9) [73.7, 87.8]
12 months		
n (%) [95% CI] [4]	26 (75.6) [69.7, 80.5]	8 (81.9) [73.7, 87.8]

[1] Kaplan-Meier estimates
[2] Q1, Q3 (25 and 75 percentiles, correspondingly)
[3] Stratified log-rank test (stratification factors: Baseline Value of EORTC QLQ-C30 or QLQ-STO22 Score, Country and Primary Cancer Type)
[4] Using log-log transformation methodology of Kalbfleisch and Prentice

Time to improvement by 10 or more points of QoL by Treatment Group - ITT (N=507)

Parameter	TAS-102 (N=283)	Placebo (N=130)
Body Image		
Time to improvement (months) [1]		
Q1 (95% CI) [2]	2.6 (1.9, 9.3)	1.9 (1.2, .)
Median (95% CI)	. (., .)	. (., .)
Q3 (95% CI) [2]	. (., .)	. (., .)
p-value (two-sided) [3]	0.3850	
Hazard Ratio		
HR TAS-102:Placebo (95% CI)	1.2261 (0.7669, 1.9604)	
Number of Subjects by Censoring Status (n (%))		
Total Subjects	283	130
Not Censored	81 (28.6)	37 (28.5)
Censored	202 (71.4)	93 (71.5)

[1] Kaplan-Meier estimates
[2] Q1, Q3 (25 and 75 percentiles, correspondingly)
[3] Stratified log-rank test (stratification factors: Baseline Value of EORTC QLQ-C30 or QLQ-STO22 Score, Country and Primary Cancer Type)
[4] Using log-log transformation methodology of Kalbfleisch and Prentice

Time to improvement by 10 or more points of QoL by Treatment Group - ITT (N=507)

Parameter	TAS-102 (N=283)	Placebo (N=130)
Non-Improved Patients (n(%)) - Kaplan-Meier Estimates		
3 months		
n (%) [95% CI] [4]	173 (73.5) [67.9, 78.4]	69 (71.8) [63.1, 78.8]
6 months		
n (%) [95% CI] [4]	97 (70.0) [64.0, 75.2]	33 (70.3) [61.2, 77.6]
9 months		
n (%) [95% CI] [4]	45 (70.0) [64.0, 75.2]	22 (70.3) [61.2, 77.6]
12 months		
n (%) [95% CI] [4]	24 (68.4) [61.6, 74.2]	9 (70.3) [61.2, 77.6]

[1] Kaplan-Meier estimates
[2] Q1, Q3 (25 and 75 percentiles, correspondingly)
[3] Stratified log-rank test (stratification factors: Baseline Value of EORTC QLQ-C30 or QLQ-STO22 Score, Country and Primary Cancer Type)
[4] Using log-log transformation methodology of Kalbfleisch and Prentice

Time to improvement by 10 or more points of QoL by Treatment Group - ITT (N=507)

Parameter	TAS-102 (N=290)	Placebo (N=130)
Hair Loss		
Time to improvement (months) [1]		
Q1 (95% CI) [2]	1.2 (1.2, 1.4)	1.2 (1.0, 1.2)
Median (95% CI)	. (., .)	. (1.9, .)
Q3 (95% CI) [2]	. (., .)	. (., .)
p-value (two-sided) [3]	0.0458	
Hazard Ratio		
HR TAS-102:Placebo (95% CI)	0.5934 (0.3455, 1.0191)	
Number of Subjects by Censoring Status (n (%))		
Total Subjects	290	130
Not Censored	120 (41.4)	55 (42.3)
Censored	170 (58.6)	75 (57.7)

[1] Kaplan-Meier estimates
[2] Q1, Q3 (25 and 75 percentiles, correspondingly)
[3] Stratified log-rank test (stratification factors: Baseline Value of EORTC QLQ-C30 or QLQ-STO22 Score, Country and Primary Cancer Type)
[4] Using log-log transformation methodology of Kalbfleisch and Prentice

Time to improvement by 10 or more points of QoL by Treatment Group - ITT (N=507)

Parameter	TAS-102 (N=290)	Placebo (N=130)
Non-Improved Patients (n(%)) - Kaplan-Meier Estimates		
3 months		
n (%) [95% CI] [4]	147 (61.6) [55.7, 67.0]	59 (57.4) [48.4, 65.4]
6 months		
n (%) [95% CI] [4]	82 (56.7) [50.5, 62.5]	33 (57.4) [48.4, 65.4]
9 months		
n (%) [95% CI] [4]	42 (56.7) [50.5, 62.5]	22 (57.4) [48.4, 65.4]
12 months		
n (%) [95% CI] [4]	22 (56.7) [50.5, 62.5]	9 (57.4) [48.4, 65.4]

[1] Kaplan-Meier estimates
[2] Q1, Q3 (25 and 75 percentiles, correspondingly)
[3] Stratified log-rank test (stratification factors: Baseline Value of EORTC QLQ-C30 or QLQ-STO22 Score, Country and Primary Cancer Type)
[4] Using log-log transformation methodology of Kalbfleisch and Prentice

Time to improvement by 10 or more points of QoL by Treatment Group - ITT (N=507)

Parameter	TAS-102 (N=289)	Placebo (N=130)
Taste Problems		
Time to improvement (months) [1]		
Q1 (95% CI) [2]	. (3.4, .)	. (2.6, .)
Median (95% CI)	. (., .)	. (., .)
Q3 (95% CI) [2]	. (., .)	. (., .)
p-value (two-sided) [3]	0.0171	
Hazard Ratio		
HR TAS-102:Placebo (95% CI)	0.4817 (0.2610, 0.8888)	
Number of Subjects by Censoring Status (n (%))		
Total Subjects	289	130
Not Censored	61 (21.1)	24 (18.5)
Censored	228 (78.9)	106 (81.5)

[1] Kaplan-Meier estimates
[2] Q1, Q3 (25 and 75 percentiles, correspondingly)
[3] Stratified log-rank test (stratification factors: Baseline Value of EORTC QLQ-C30 or QLQ-STO22 Score, Country and Primary Cancer Type)
[4] Using log-log transformation methodology of Kalbfleisch and Prentice

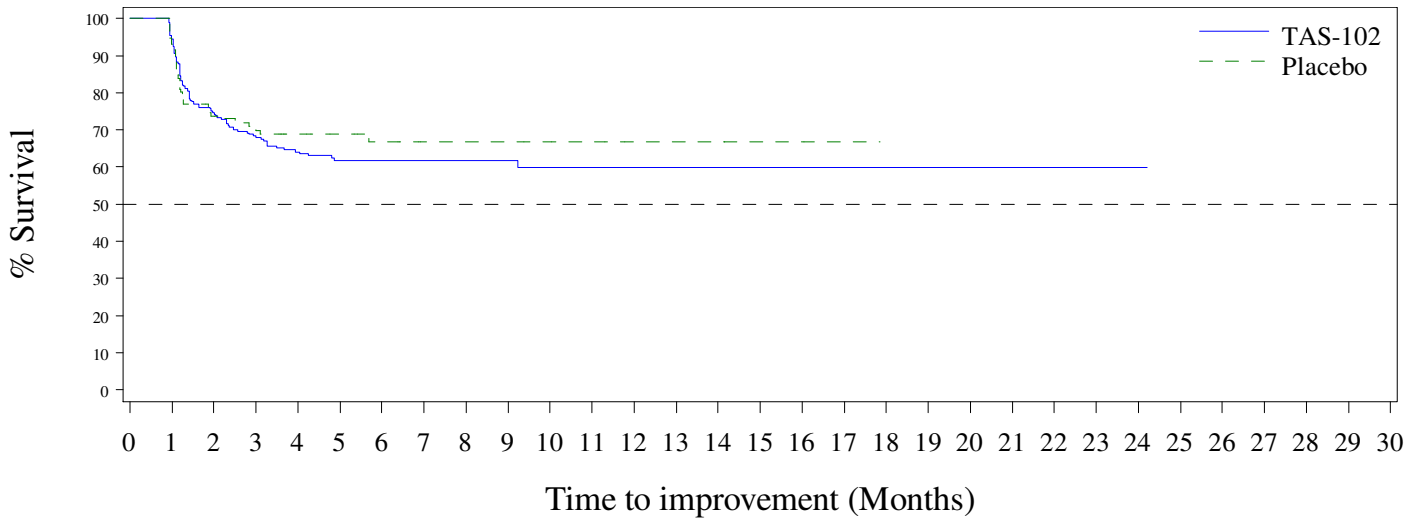
Time to improvement by 10 or more points of QoL by Treatment Group - ITT (N=507)

Parameter	TAS-102 (N=289)	Placebo (N=130)
Non-Improved Patients (n(%)) - Kaplan-Meier Estimates		
3 months		
n (%) [95% CI] [4]	190 (80.8) [75.7, 85.0]	83 (81.9) [74.0, 87.6]
6 months		
n (%) [95% CI] [4]	106 (77.9) [72.4, 82.4]	38 (80.9) [72.8, 86.8]
9 months		
n (%) [95% CI] [4]	51 (76.8) [70.9, 81.7]	24 (80.9) [72.8, 86.8]
12 months		
n (%) [95% CI] [4]	24 (76.8) [70.9, 81.7]	6 (80.9) [72.8, 86.8]

[1] Kaplan-Meier estimates
[2] Q1, Q3 (25 and 75 percentiles, correspondingly)
[3] Stratified log-rank test (stratification factors: Baseline Value of EORTC QLQ-C30 or QLQ-STO22 Score, Country and Primary Cancer Type)
[4] Using log-log transformation methodology of Kalbfleisch and Prentice

Anhang 4-G1.4.2: Kaplan-Meier Plots für Zeit bis zur Verbesserung in der Symptomatik um mindestens 10 Punkte (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-STO22)

Time to improvement by 10 or more points of Fatigue by Treatment Group - ITT (N=507)

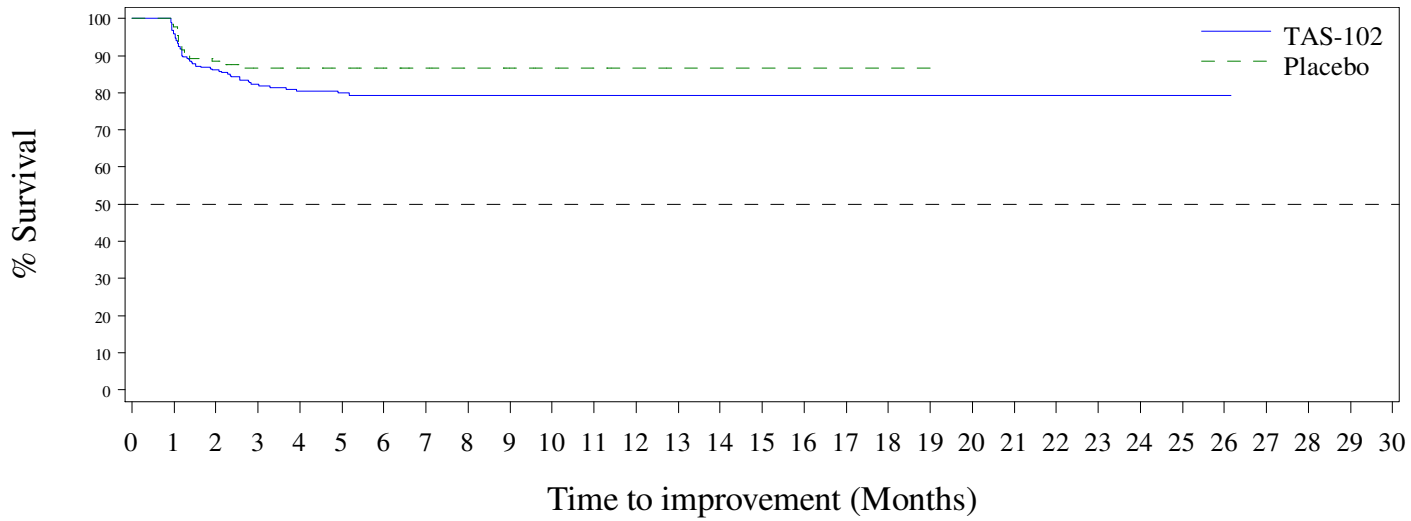


N at Risk:

TAS-102	290	274	199	154	124	89	73	57	41	36	28	22	17	13	11	7	6	5	5	5	3	2	2	2	1	0	0	0	0	0	0
Placebo	131	122	90	68	43	37	29	21	18	17	11	10	6	5	4	3	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

TA3-95005-302

Time to improvement by 10 or more points of Nausea by Treatment Group - ITT (N=507)

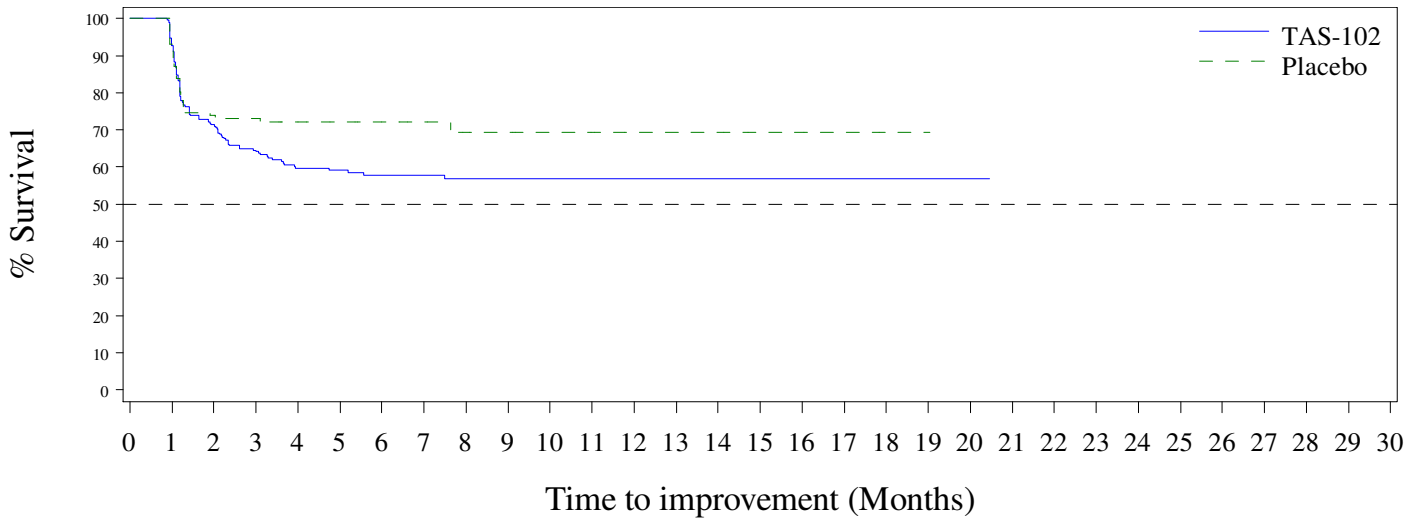


N at Risk:

TAS-102	290	278	235	197	169	140	114	91	72	63	52	42	31	24	20	13	10	7	7	7	5	4	4	4	3	2	1	0	0	0	0
Placebo	131	128	108	86	66	57	48	39	35	28	20	16	9	8	8	6	6	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

TA3-95005-302

Time to improvement by 10 or more points of Pain by Treatment Group - ITT (N=507)

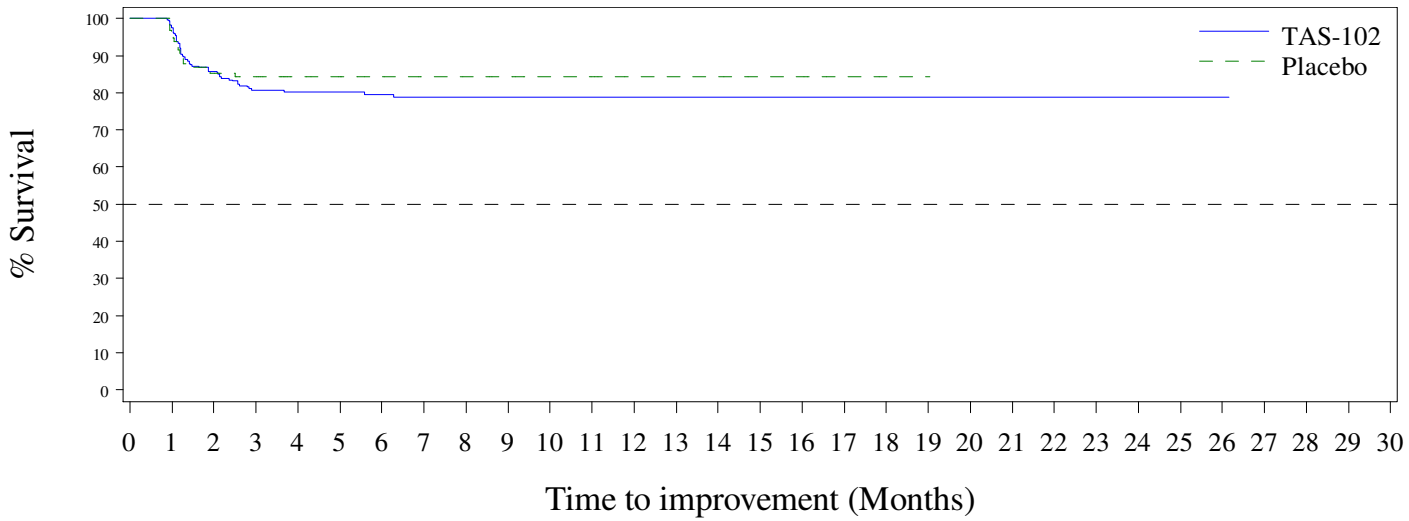


N at Risk:

TAS-102	291	270	195	153	125	97	82	61	46	38	32	26	20	15	13	6	3	2	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Placebo	131	122	89	72	50	43	35	29	26	21	14	11	6	6	5	3	3	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

TA3-95005-302

Time to improvement by 10 or more points of Dyspnoea by Treatment Group - ITT (N=507)

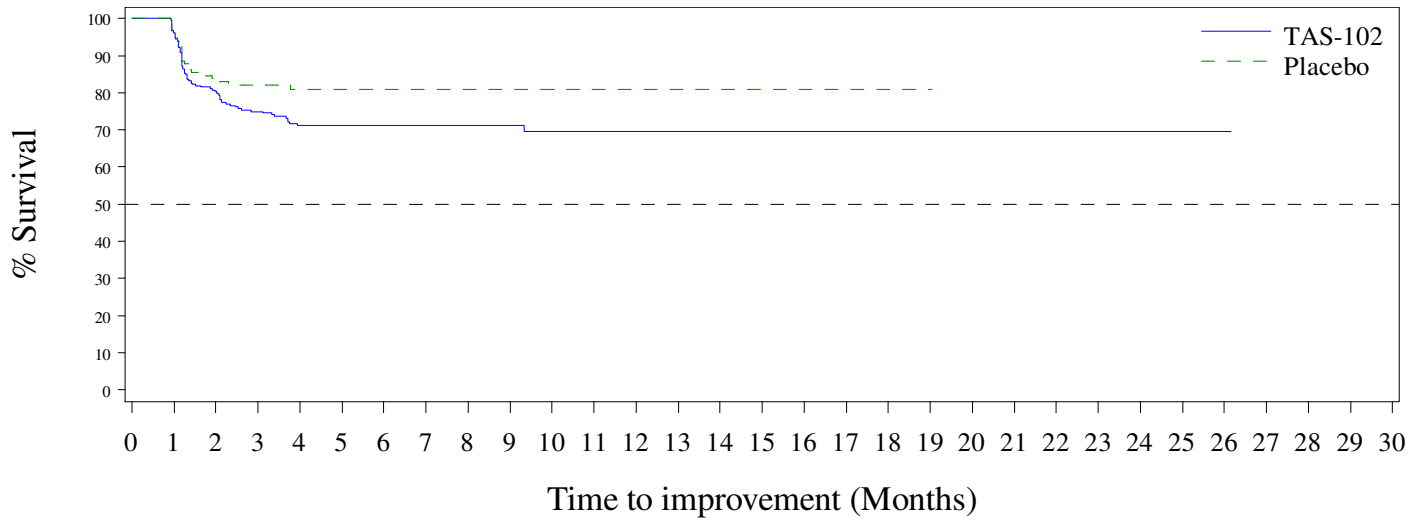


N at Risk:

TAS-102	290	283	231	194	169	140	114	90	65	57	44	36	28	21	16	9	8	6	6	6	4	3	3	3	2	2	1	0	0	0	0
Placebo	131	126	104	85	61	54	43	34	32	27	20	16	9	8	7	5	5	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

TA3-95005-302

Time to improvement by 10 or more points of Insomnia by Treatment Group - ITT (N=507)

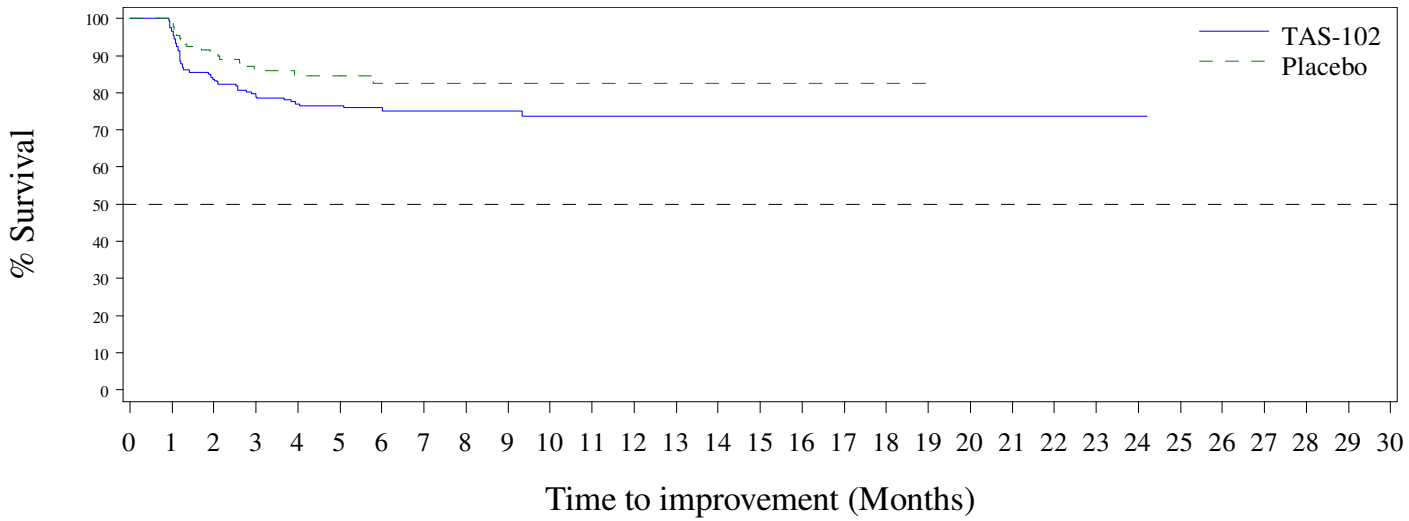


N at Risk:

TAS-102	287	276	214	172	142	113	95	73	53	49	38	32	23	17	14	9	6	5	5	5	4	4	4	4	3	2	1	0	0	0	0
Placebo	131	125	103	81	59	53	42	34	31	26	19	17	10	9	8	6	6	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

TA3-95005-302

Time to improvement by 10 or more points of Appetite Loss by Treatment Group - ITT (N=507)

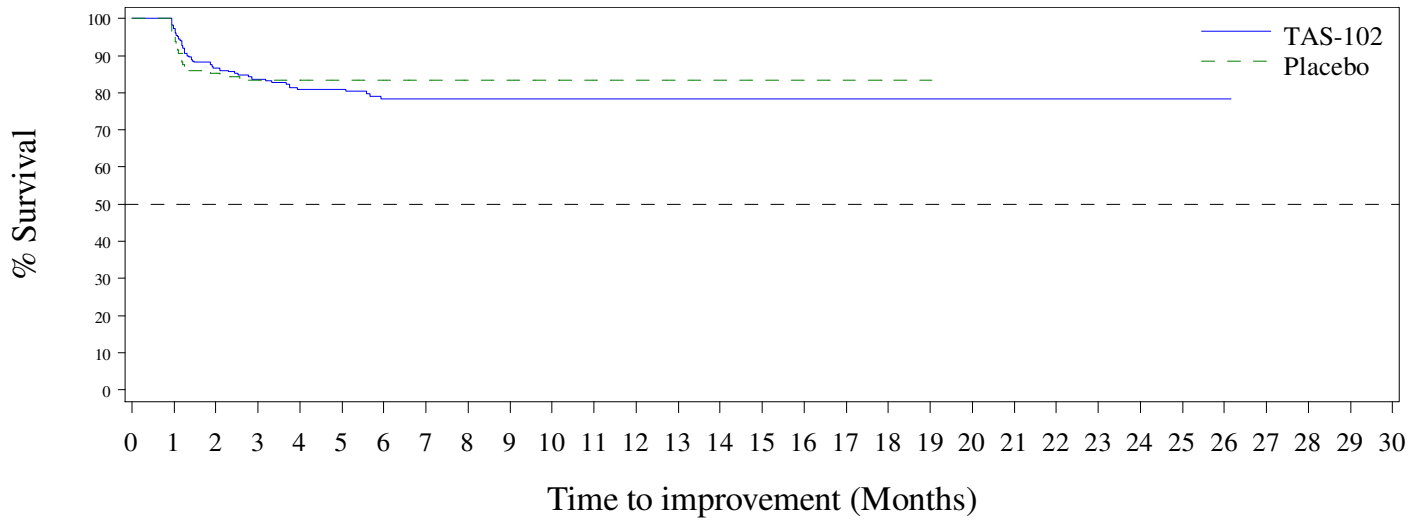


N at Risk:

TAS-102	290	280	225	184	157	125	103	84	67	58	45	38	27	20	15	7	5	4	4	4	3	2	2	2	1	0	0	0	0	0	0
Placebo	131	130	111	84	60	51	37	31	28	23	15	12	7	6	6	4	4	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

TA3-95005-302

Time to improvement by 10 or more points of Constipation by Treatment Group - ITT (N=507)

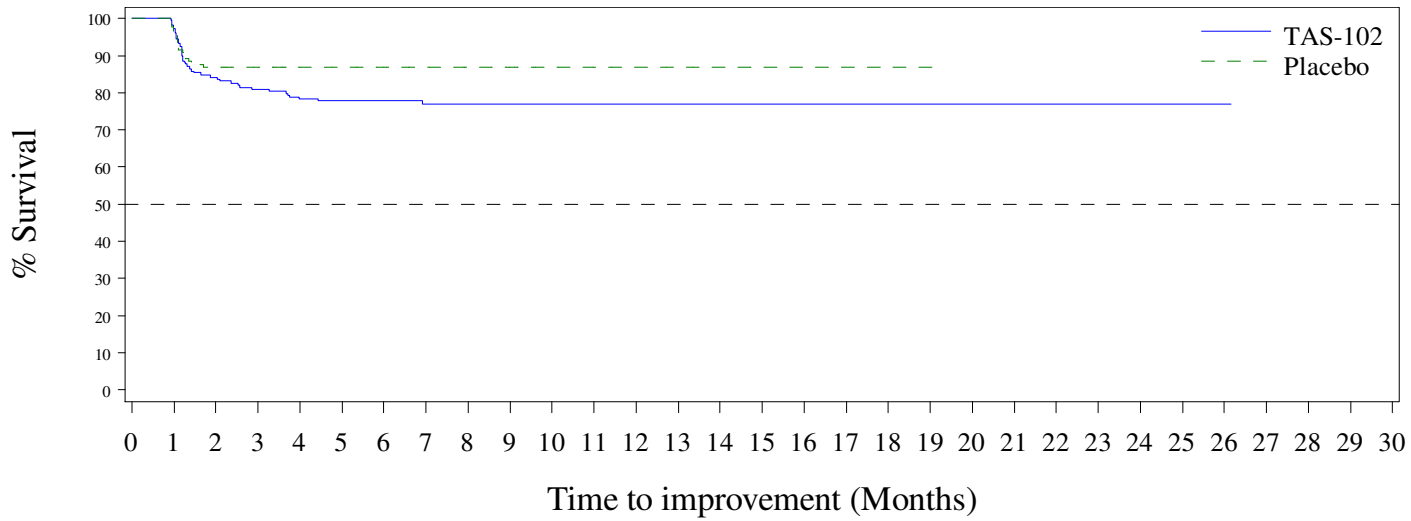


N at Risk:

TAS-102	289	281	236	201	171	140	113	90	66	59	47	39	29	21	17	9	7	4	4	4	3	2	2	2	2	1	1	0	0	0	0
Placebo	129	124	103	84	64	56	43	36	32	26	19	15	9	8	7	6	6	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

TA3-95005-302

Time to improvement by 10 or more points of Diarrhoea by Treatment Group - ITT (N=507)

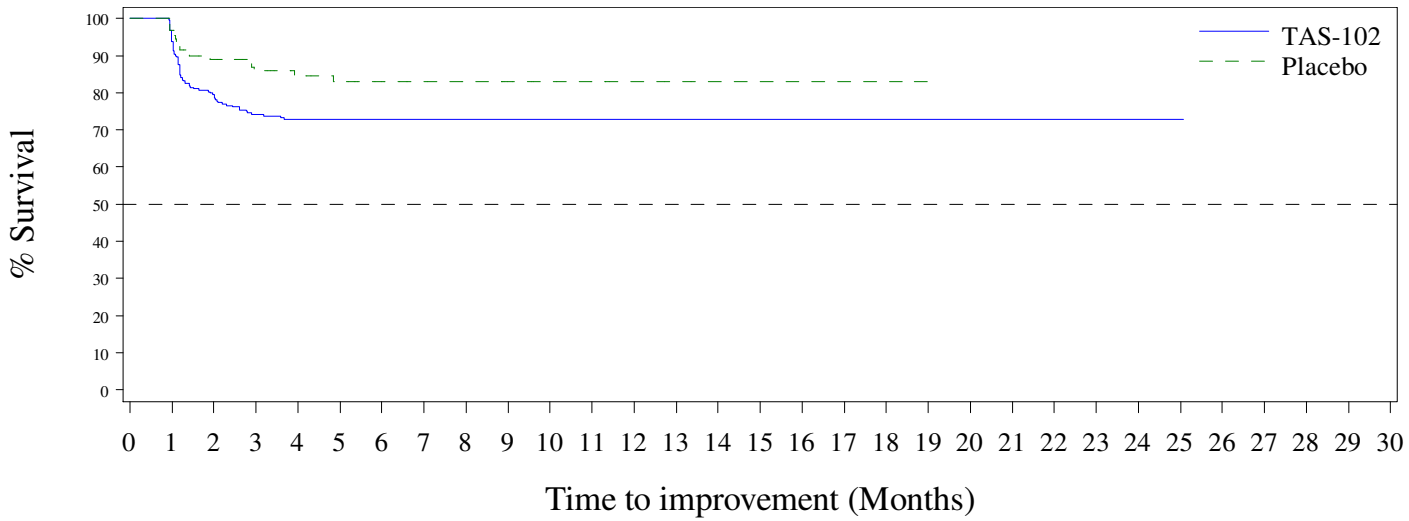


N at Risk:

TAS-102	289	281	229	197	168	136	111	86	65	56	46	36	27	22	17	9	7	4	4	4	3	3	3	3	2	2	1	0	0	0	0
Placebo	130	125	105	87	64	57	48	40	37	30	21	17	10	9	8	6	6	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

TA3-95005-302

Time to improvement by 10 or more points of Dysphagia by Treatment Group - ITT (N=507)

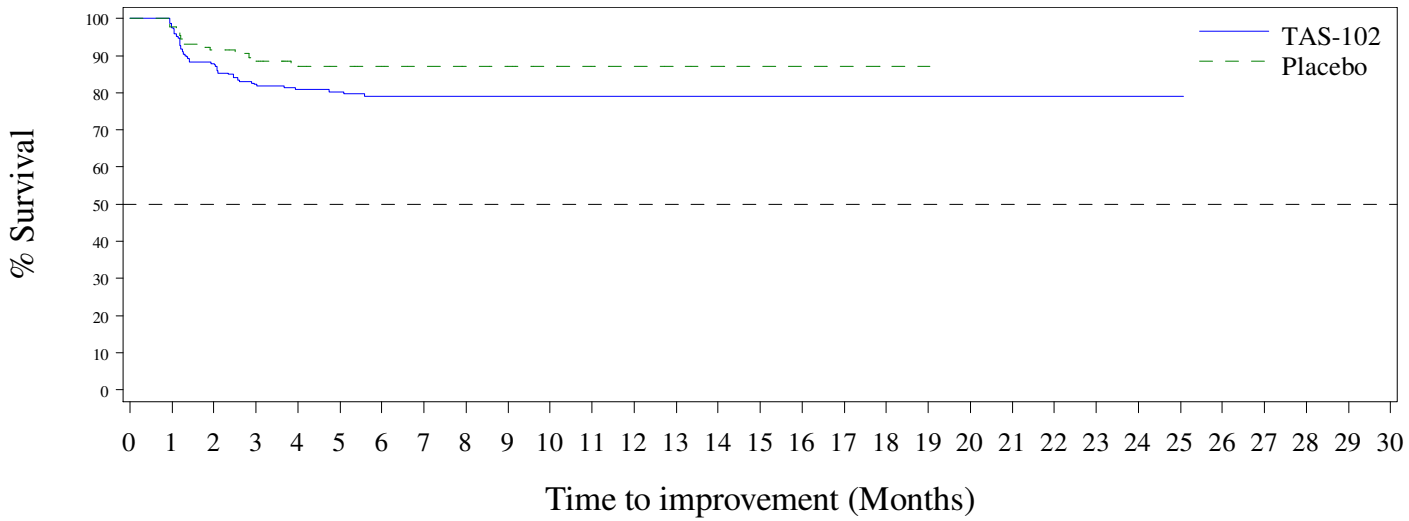


N at Risk:

TAS-102	290	272	217	177	157	129	105	85	66	58	46	39	30	22	17	10	8	6	6	6	4	3	3	3	2	1	0	0	0	0	0
Placebo	129	125	107	83	59	50	39	33	31	25	16	12	6	5	4	3	3	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

TA3-95005-302

Time to improvement by 10 or more points of Dietary Restrictions by Treatment Group - ITT (N=507)

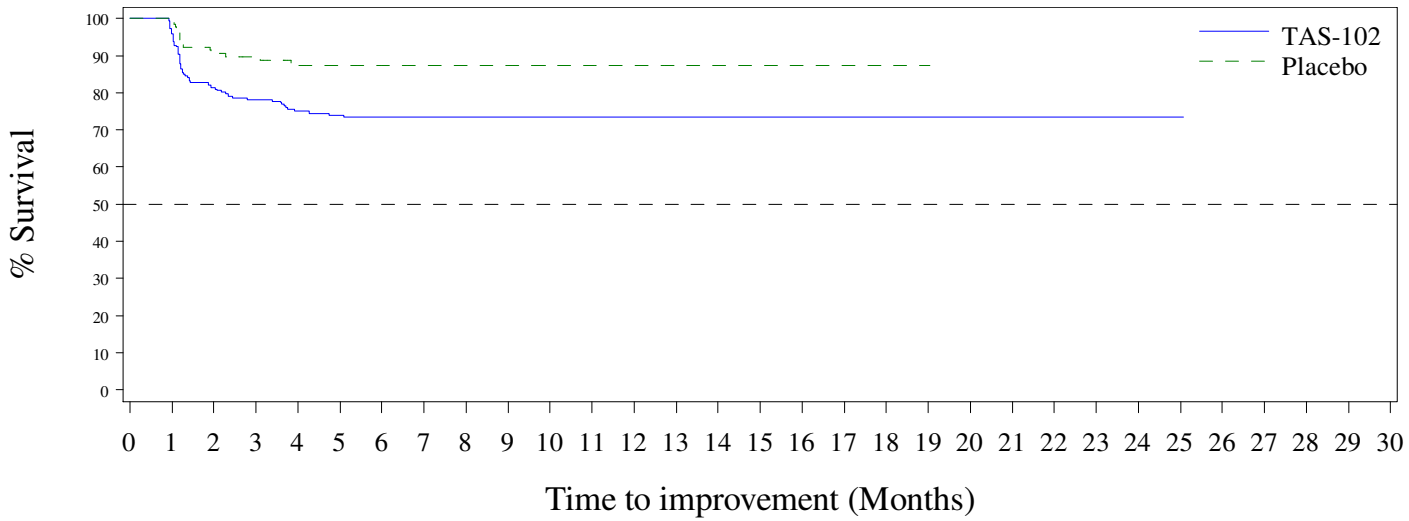


N at Risk:

TAS-102	290	283	239	196	169	140	113	90	70	60	49	41	31	24	19	11	8	6	6	6	4	3	3	3	2	1	0	0	0	0	0
Placebo	130	127	112	86	61	53	41	35	32	27	20	16	9	8	7	5	5	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

TA3-95005-302

Time to improvement by 10 or more points of Pain QS22 by Treatment Group - ITT (N=507)

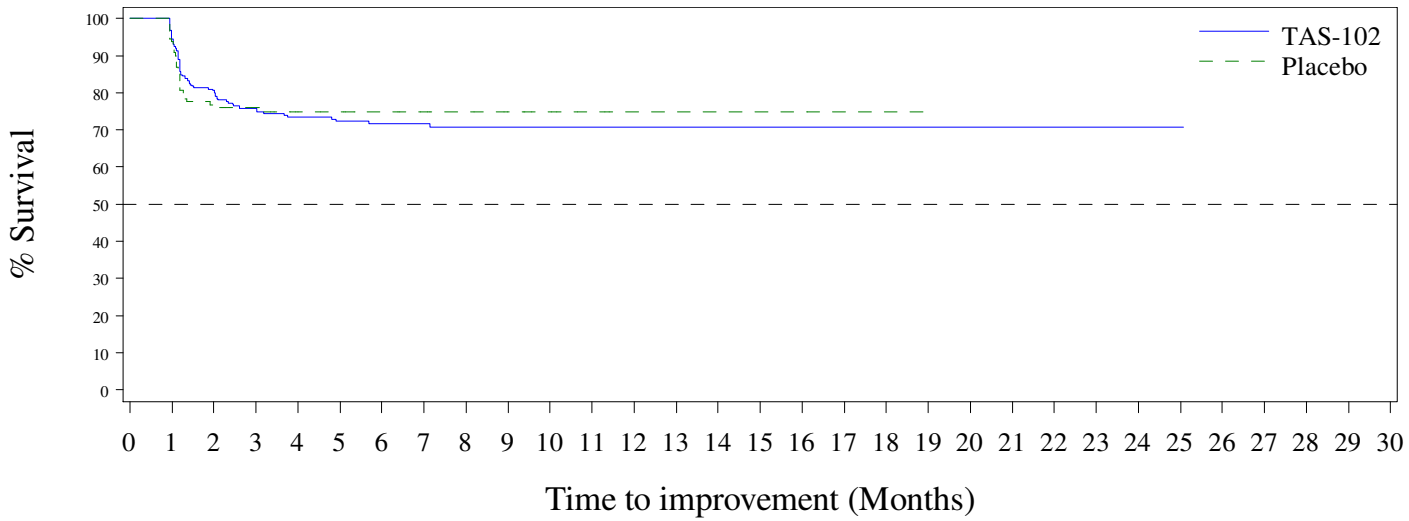


N at Risk:

TAS-102	290	278	220	185	157	128	104	82	59	52	41	33	24	18	15	10	7	6	6	6	4	3	3	3	2	1	0	0	0	0	0
Placebo	130	129	110	88	61	53	41	33	29	25	17	14	9	8	7	5	5	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

TA3-95005-302

Time to improvement by 10 or more points of Reflux by Treatment Group - ITT (N=507)

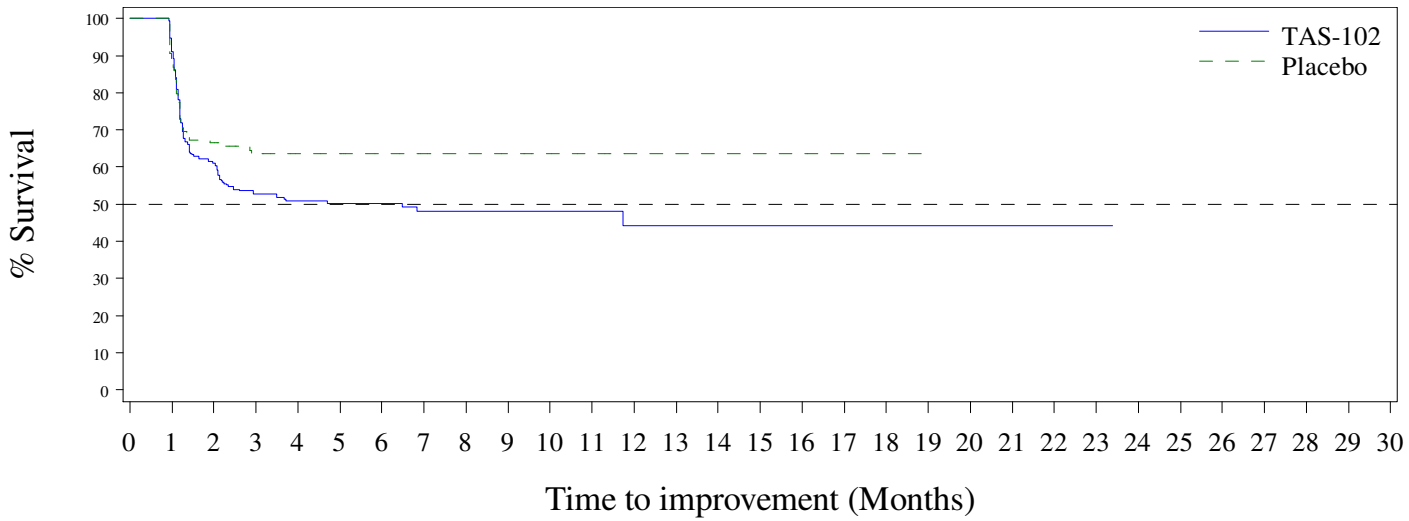


N at Risk:

TAS-102	290	274	219	180	149	120	97	76	54	46	35	28	24	16	13	9	7	4	4	4	3	3	3	3	2	1	0	0	0	0	0
Placebo	130	122	93	72	50	43	37	31	28	24	18	15	8	7	6	4	4	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

TA3-95005-302

Time to improvement by 10 or more points of Anxiety by Treatment Group - ITT (N=507)

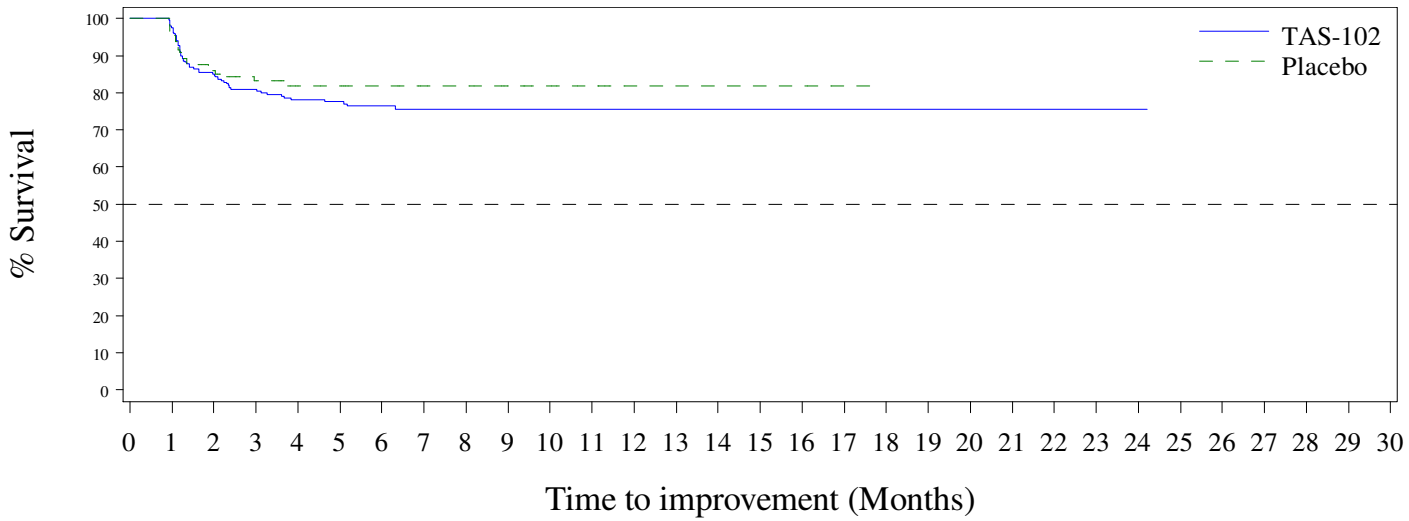


N at Risk:

TAS-102	289	263	165	122	95	76	59	44	28	24	18	14	10	7	6	3	2	2	2	2	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
Placebo	129	114	80	60	41	35	28	23	20	19	14	11	8	7	6	5	5	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

TA3-95005-302

Time to improvement by 10 or more points of Dry Mouth by Treatment Group - ITT (N=507)

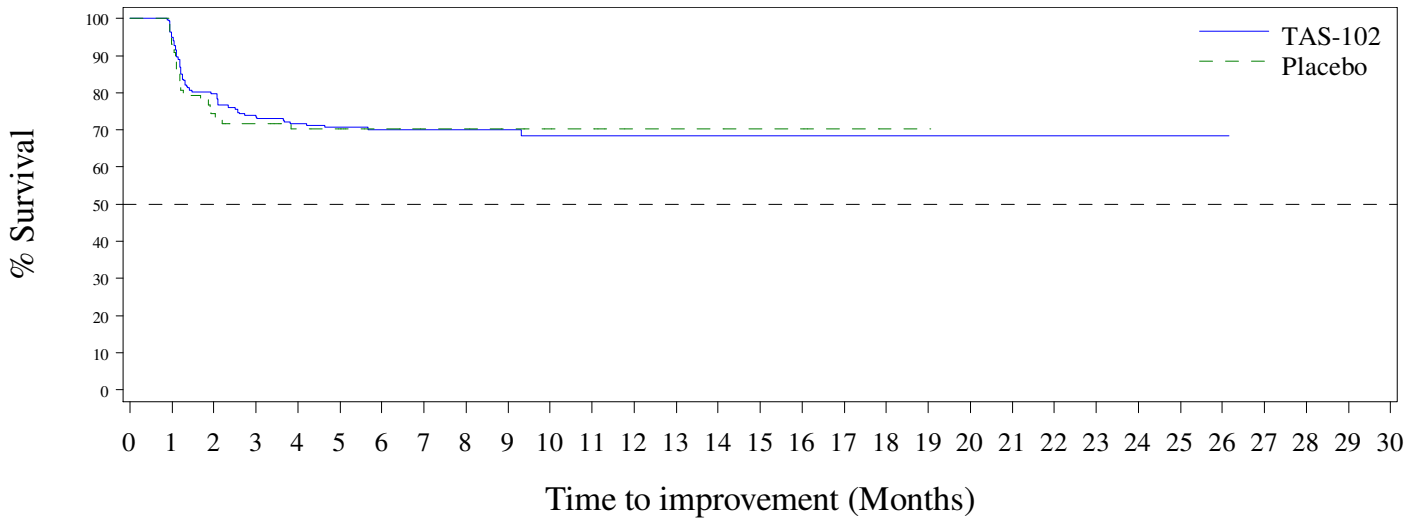


N at Risk:

TAS-102	289	282	229	193	165	131	101	79	60	52	43	33	26	18	15	9	7	4	4	4	2	2	2	2	1	0	0	0	0	0	0
Placebo	130	125	104	80	55	49	41	33	30	25	17	13	8	7	6	5	5	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

TA3-95005-302

Time to improvement by 10 or more points of Body Image by Treatment Group - ITT (N=507)

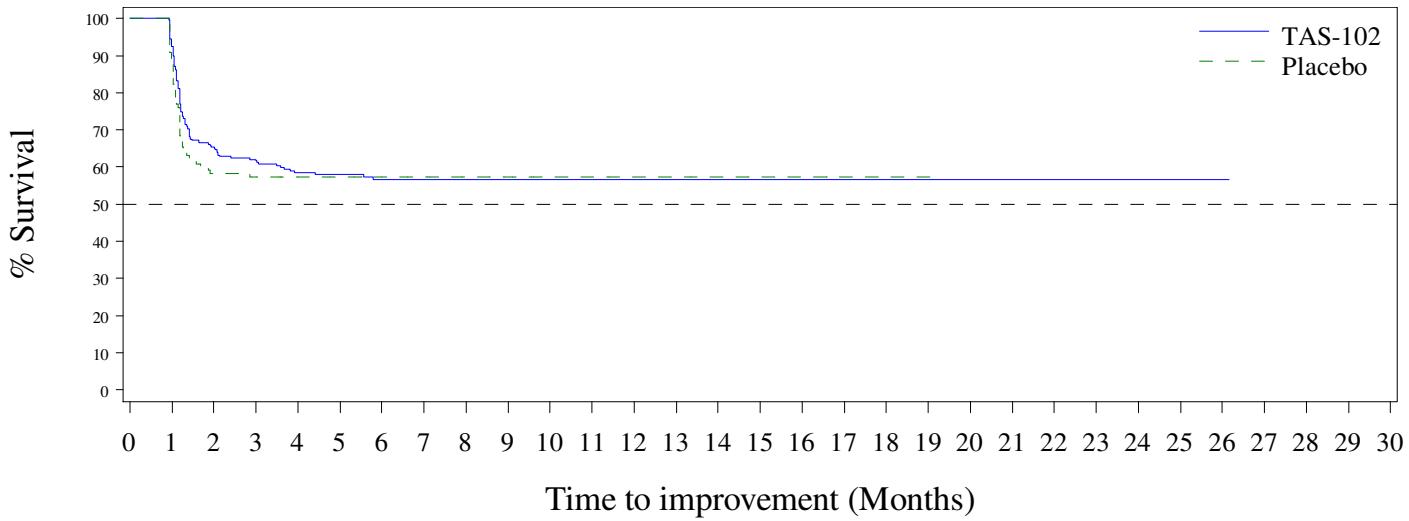


N at Risk:

TAS-102	283	269	210	173	145	123	97	76	55	45	38	31	24	19	15	9	6	5	5	5	3	3	3	3	2	1	1	0	0	0	0
Placebo	130	121	91	69	48	42	33	29	25	22	15	14	9	8	7	5	5	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

TA3-95005-302

Time to improvement by 10 or more points of Hair Loss by Treatment Group - ITT (N=507)

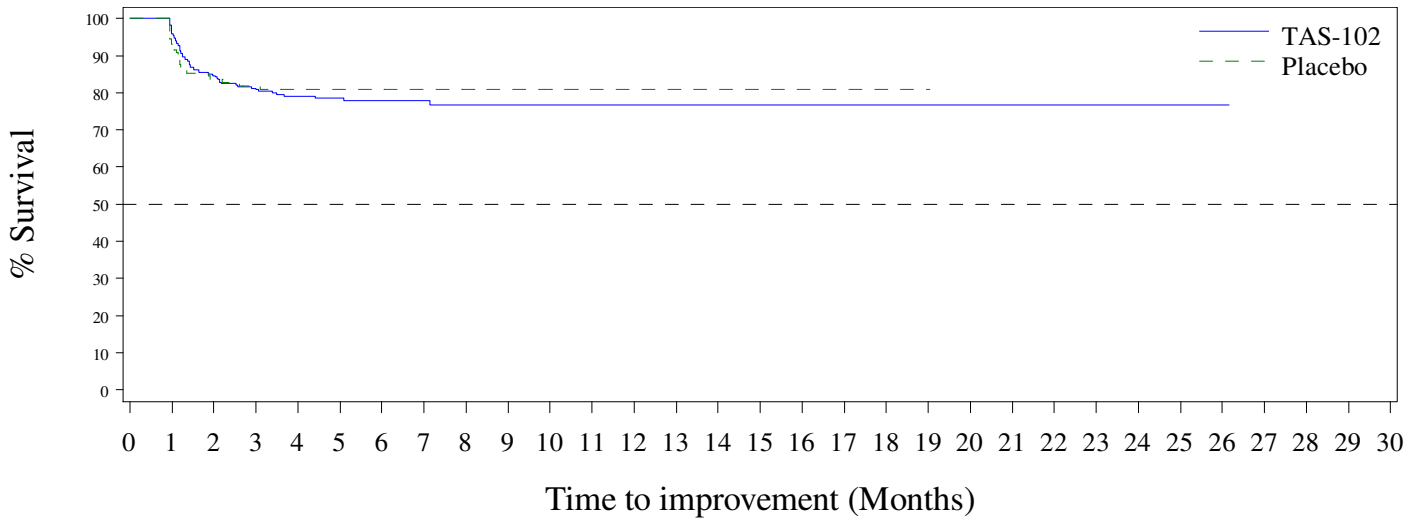


N at Risk:

TAS-102	290	268	178	147	125	97	82	62	49	42	35	30	22	14	10	8	6	4	4	4	3	3	3	3	3	2	1	0	0	0	0
Placebo	130	115	72	59	47	40	33	28	25	22	16	14	9	9	8	6	6	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

TA3-95005-302

Time to improvement by 10 or more points of Taste Problems by Treatment Group - ITT (N=507)



N at Risk:

TAS-102	289	277	227	190	160	131	106	80	58	51	40	32	24	20	16	9	8	6	6	6	4	3	3	3	2	1	1	0	0	0	0
Placebo	130	121	102	83	57	49	38	32	28	24	15	12	6	5	4	3	3	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

TA3-95005-302

Anhang 4-G2: Gesundheitsbezogene Lebensqualität - RCT

Anhang 4-G2.1: Hauptanalyse für die Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität um mindestens 5 Punkte

Anhang 4-G2.1.1: Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung in der Lebensqualität um mindestens 5 Punkte (EORTC QLQ-C30)

Time to Deterioration by 5 or More Points of QoL Score by Treatment Group - TA395005302 Metastatic Gastric Cancer - Intention to treat population (N=507)
Overall

Parameter	TAS-102 (N=288)	Placebo (N=130)
QLQ-C30 - Global Health Status		
Time to deterioration (months) [1]		
Q1 (95% CI)[2]	1.2 (1.2, 1.3)	1.2 (1.1, 1.2)
Median (95% CI)	2.6 (2.3, 3.3)	2.3 (1.4, .)
Q3 (95% CI)[2]	. (7.1, .)	. (., .)
p-value (two-sided)[3]	0.2350	
Hazard Ratio		
HR TAS-102:Placebo (95% CI)	1.2652 (0.8537, 1.8749)	
Number of Subjects by Censoring Status (n (%))		
Total Subjects	288	130
Not Censored	184 (63.9)	71 (54.6)
Censored	104 (36.1)	59 (45.4)
Non-Deteriorated Patients (n(%)) - Kaplan-Meier Estimates		
3 months		
n (%) [95% CI][4]	114 (46.5) [40.5, 52.2]	52 (47.9) [39.0, 56.2]
6 months		
n (%) [95% CI][4]	48 (33.4) [27.6, 39.4]	30 (43.5) [34.5, 52.1]
9 months		
n (%) [95% CI][4]	26 (29.8) [23.6, 36.2]	18 (43.5) [34.5, 52.1]
12 months		
n (%) [95% CI][4]	9 (28.5) [22.2, 35.1]	7 (43.5) [34.5, 52.1]

[1] Kaplan-Meier estimates
[2] Q1, Q3 (25th and 75th percentiles, correspondingly)

02APR2019
TA395005302 Metastatic Gastric Cancer
Date cut-off: MARCH 2018

TA3-95005-302

Time to Deterioration by 5 or More Points of QoL Score by Treatment Group - TA395005302 Metastatic Gastric Cancer - Intention to treat population (N=507)
Overall

Parameter	TAS-102 (N=288)	Placebo (N=130)

[3] Stratified Log-Rank Test (Stratification Factors: Baseline Value of EORTC QLQ-C30 or QLQ-STO22 Score, country and primary tumour type)
[4] Using log-log transformation methodology of Kalbfleisch and Prentice

02APR2019
TA395005302 Metastatic Gastric Cancer
Date cut-off: MARCH 2018

TA3-95005-302

Time to Deterioration by 5 or More Points of QoL Score by Treatment Group - TA395005302 Metastatic Gastric Cancer - Intention to treat population (N=507)
Overall

Parameter	TAS-102 (N=291)	Placebo (N=131)
Physical Functioning		
Time to deterioration (months) [1]		
Q1 (95% CI)[2]	1.2 (1.1, 1.2)	1.1 (1.0, 1.2)
Median (95% CI)	2.0 (1.4, 2.3)	2.1 (1.3, 3.9)
Q3 (95% CI)[2]	. (5.4, .)	. (., .)
p-value (two-sided)[3]	0.3002	
Hazard Ratio		
HR TAS-102:Placebo (95% CI)	1.2096 (0.8365, 1.7490)	
Number of Subjects by Censoring Status (n (%))		
Total Subjects	291	131
Not Censored	201 (69.1)	78 (59.5)
Censored	90 (30.9)	53 (40.5)
Non-Deteriorated Patients (n(%)) - Kaplan-Meier Estimates		
3 months		
n (%) [95% CI][4]	103 (38.7) [33.1, 44.3]	46 (41.9) [33.2, 50.3]
6 months		
n (%) [95% CI][4]	47 (29.5) [24.2, 35.1]	24 (38.1) [29.3, 46.8]
9 months		
n (%) [95% CI][4]	26 (27.9) [22.4, 33.7]	14 (38.1) [29.3, 46.8]
12 months		
n (%) [95% CI][4]	12 (27.9) [22.4, 33.7]	4 (38.1) [29.3, 46.8]

[1] Kaplan-Meier estimates
[2] Q1, Q3 (25th and 75th percentiles, correspondingly)

02APR2019
TA395005302 Metastatic Gastric Cancer
Date cut-off: MARCH 2018

TA3-95005-302

Time to Deterioration by 5 or More Points of QoL Score by Treatment Group - TA395005302 Metastatic Gastric Cancer - Intention to treat population (N=507)
Overall

Parameter	TAS-102 (N=291)	Placebo (N=131)

[3] Stratified Log-Rank Test (Stratification Factors: Baseline Value of EORTC QLQ-C30 or QLQ-STO22 Score, country and primary tumour type)
[4] Using log-log transformation methodology of Kalbfleisch and Prentice

02APR2019
TA395005302 Metastatic Gastric Cancer
Date cut-off: MARCH 2018

TA3-95005-302

Time to Deterioration by 5 or More Points of QoL Score by Treatment Group - TA395005302 Metastatic Gastric Cancer - Intention to treat population (N=507)
Overall

Parameter	TAS-102 (N=291)	Placebo (N=131)
Role Functioning		
Time to deterioration (months) [1]		
Q1 (95% CI)[2]	1.2 (1.2, 1.4)	1.1 (1.1, 1.2)
Median (95% CI)	3.0 (2.3, 3.8)	2.2 (1.7, .)
Q3 (95% CI)[2]	. (., .)	. (., .)
p-value (two-sided)[3]	0.9766	
Hazard Ratio		
HR TAS-102:Placebo (95% CI)	0.9952 (0.7171, 1.3811)	
Number of Subjects by Censoring Status (n (%))		
Total Subjects	291	131
Not Censored	174 (59.8)	73 (55.7)
Censored	117 (40.2)	58 (44.3)
Non-Deteriorated Patients (n(%)) - Kaplan-Meier Estimates		
3 months		
n (%) [95% CI][4]	127 (50.4) [44.4, 56.0]	51 (46.6) [37.7, 54.9]
6 months		
n (%) [95% CI][4]	55 (36.7) [30.7, 42.7]	30 (42.5) [33.6, 51.0]
9 months		
n (%) [95% CI][4]	31 (35.0) [28.9, 41.2]	19 (42.5) [33.6, 51.0]
12 months		
n (%) [95% CI][4]	13 (35.0) [28.9, 41.2]	7 (42.5) [33.6, 51.0]

[1] Kaplan-Meier estimates
[2] Q1, Q3 (25th and 75th percentiles, correspondingly)

02APR2019
TA395005302 Metastatic Gastric Cancer
Date cut-off: MARCH 2018

TA3-95005-302

Time to Deterioration by 5 or More Points of QoL Score by Treatment Group - TA395005302 Metastatic Gastric Cancer - Intention to treat population (N=507)
Overall

Parameter	TAS-102 (N=291)	Placebo (N=131)

[3] Stratified Log-Rank Test (Stratification Factors: Baseline Value of EORTC QLQ-C30 or QLQ-STO22 Score, country and primary tumour type)
[4] Using log-log transformation methodology of Kalbfleisch and Prentice

02APR2019
TA395005302 Metastatic Gastric Cancer
Date cut-off: MARCH 2018

TA3-95005-302

Time to Deterioration by 5 or More Points of QoL Score by Treatment Group - TA395005302 Metastatic Gastric Cancer - Intention to treat population (N=507)
Overall

Parameter	TAS-102 (N=289)	Placebo (N=130)
Emotional Functioning		
Time to deterioration (months) [1]		
Q1 (95% CI)[2]	1.2 (1.2, 1.3)	1.2 (1.1, 1.4)
Median (95% CI)	2.6 (2.3, 3.6)	2.5 (2.1, .)
Q3 (95% CI)[2]	. (., .)	. (., .)
p-value (two-sided)[3]	0.1627	
Hazard Ratio		
HR TAS-102:Placebo (95% CI)	1.2955 (0.8936, 1.8781)	
Number of Subjects by Censoring Status (n (%))		
Total Subjects	289	130
Not Censored	172 (59.5)	71 (54.6)
Censored	117 (40.5)	59 (45.4)
Non-Deteriorated Patients (n(%)) - Kaplan-Meier Estimates		
3 months		
n (%) [95% CI][4]	121 (47.6) [41.7, 53.4]	50 (47.1) [38.1, 55.5]
6 months		
n (%) [95% CI][4]	61 (38.7) [32.8, 44.6]	26 (42.8) [33.7, 51.5]
9 months		
n (%) [95% CI][4]	30 (36.0) [29.7, 42.3]	17 (42.8) [33.7, 51.5]
12 months		
n (%) [95% CI][4]	12 (34.1) [27.2, 41.1]	6 (42.8) [33.7, 51.5]

[1] Kaplan-Meier estimates
[2] Q1, Q3 (25th and 75th percentiles, correspondingly)

02APR2019
TA395005302 Metastatic Gastric Cancer
Date cut-off: MARCH 2018

TA3-95005-302

Time to Deterioration by 5 or More Points of QoL Score by Treatment Group - TA395005302 Metastatic Gastric Cancer - Intention to treat population (N=507)
Overall

Parameter	TAS-102 (N=289)	Placebo (N=130)

[3] Stratified Log-Rank Test (Stratification Factors: Baseline Value of EORTC QLQ-C30 or QLQ-STO22 Score, country and primary tumour type)
[4] Using log-log transformation methodology of Kalbfleisch and Prentice

02APR2019
TA395005302 Metastatic Gastric Cancer
Date cut-off: MARCH 2018

TA3-95005-302

Time to Deterioration by 5 or More Points of QoL Score by Treatment Group - TA395005302 Metastatic Gastric Cancer - Intention to treat population (N=507)
Overall

Parameter	TAS-102 (N=289)	Placebo (N=130)
Cognitive Functioning		
Time to deterioration (months) [1]		
Q1 (95% CI)[2]	1.6 (1.3, 2.1)	2.1 (1.2, 2.5)
Median (95% CI)	. (6.9, .)	. (5.6, .)
Q3 (95% CI)[2]	. (., .)	. (., .)
p-value (two-sided)[3]	0.0811	
Hazard Ratio		
HR TAS-102:Placebo (95% CI)	1.4021 (0.9550, 2.0585)	
Number of Subjects by Censoring Status (n (%))		
Total Subjects	289	130
Not Censored	122 (42.2)	49 (37.7)
Censored	167 (57.8)	81 (62.3)
Non-Deteriorated Patients (n(%)) - Kaplan-Meier Estimates		
3 months		
n (%) [95% CI][4]	160 (63.1) [57.1, 68.4]	68 (65.7) [56.6, 73.3]
6 months		
n (%) [95% CI][4]	91 (56.8) [50.6, 62.6]	34 (58.2) [48.2, 66.9]
9 months		
n (%) [95% CI][4]	46 (54.2) [47.5, 60.4]	20 (58.2) [48.2, 66.9]
12 months		
n (%) [95% CI][4]	19 (52.5) [45.2, 59.3]	5 (58.2) [48.2, 66.9]

[1] Kaplan-Meier estimates
[2] Q1, Q3 (25th and 75th percentiles, correspondingly)

02APR2019
TA395005302 Metastatic Gastric Cancer
Date cut-off: MARCH 2018

TA3-95005-302

Time to Deterioration by 5 or More Points of QoL Score by Treatment Group - TA395005302 Metastatic Gastric Cancer - Intention to treat population (N=507)
Overall

Parameter	TAS-102 (N=289)	Placebo (N=130)

[3] Stratified Log-Rank Test (Stratification Factors: Baseline Value of EORTC QLQ-C30 or QLQ-STO22 Score, country and primary tumour type)
[4] Using log-log transformation methodology of Kalbfleisch and Prentice

02APR2019
TA395005302 Metastatic Gastric Cancer
Date cut-off: MARCH 2018

TA3-95005-302

Time to Deterioration by 5 or More Points of QoL Score by Treatment Group - TA395005302 Metastatic Gastric Cancer - Intention to treat population (N=507)
Overall

Parameter	TAS-102 (N=289)	Placebo (N=130)
Social Functioning		
Time to deterioration (months) [1]		
Q1 (95% CI)[2]	1.9 (1.3, 2.3)	1.2 (1.1, 1.9)
Median (95% CI)	6.5 (3.9, .)	. (2.5, .)
Q3 (95% CI)[2]	. (., .)	. (., .)
p-value (two-sided)[3]	0.9624	
Hazard Ratio		
HR TAS-102:Placebo (95% CI)	1.0084 (0.7097, 1.4329)	
Number of Subjects by Censoring Status (n (%))		
Total Subjects	289	130
Not Censored	139 (48.1)	56 (43.1)
Censored	150 (51.9)	74 (56.9)
Non-Deteriorated Patients (n(%)) - Kaplan-Meier Estimates		
3 months		
n (%) [95% CI][4]	166 (62.8) [56.9, 68.2]	62 (57.2) [48.1, 65.4]
6 months		
n (%) [95% CI][4]	81 (50.1) [43.8, 56.1]	36 (54.9) [45.5, 63.3]
9 months		
n (%) [95% CI][4]	46 (47.9) [41.4, 54.1]	21 (54.9) [45.5, 63.3]
12 months		
n (%) [95% CI][4]	17 (46.8) [40.0, 53.2]	8 (54.9) [45.5, 63.3]

[1] Kaplan-Meier estimates
[2] Q1, Q3 (25th and 75th percentiles, correspondingly)

02APR2019
TA395005302 Metastatic Gastric Cancer
Date cut-off: MARCH 2018

TA3-95005-302

Time to Deterioration by 5 or More Points of QoL Score by Treatment Group - TA395005302 Metastatic Gastric Cancer - Intention to treat population (N=507)
Overall

Parameter	TAS-102 (N=289)	Placebo (N=130)

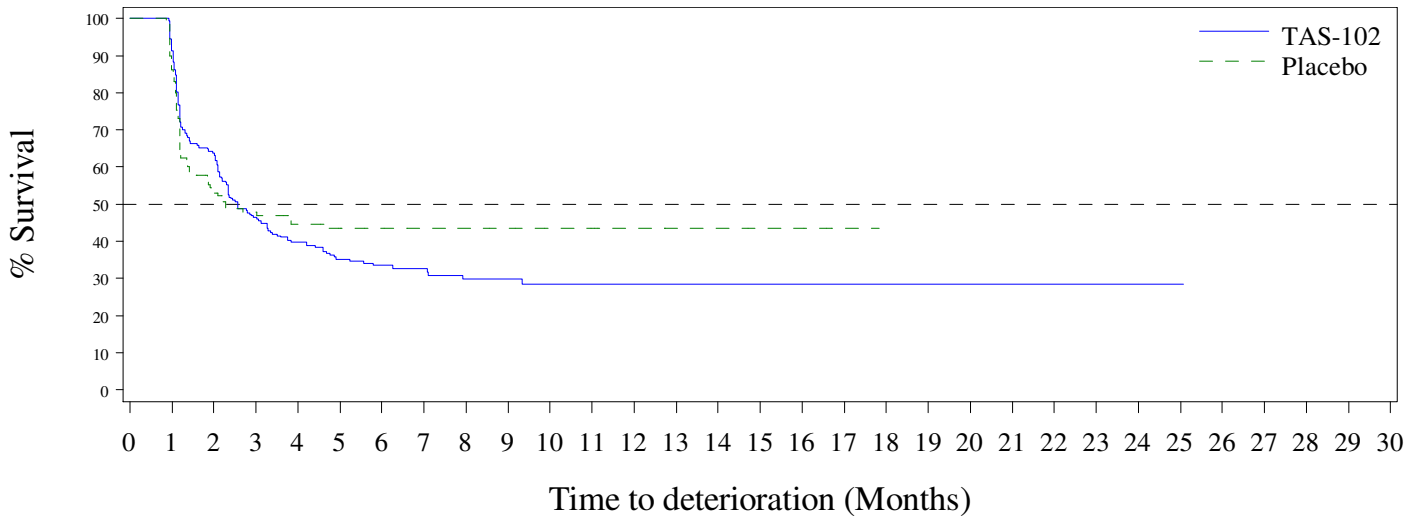
[3] Stratified Log-Rank Test (Stratification Factors: Baseline Value of EORTC QLQ-C30 or QLQ-STO22 Score, country and primary tumour type)
[4] Using log-log transformation methodology of Kalbfleisch and Prentice

02APR2019
TA395005302 Metastatic Gastric Cancer
Date cut-off: MARCH 2018

TA3-95005-302

Anhang 4-G2.1.2: Kaplan-Meier Plots für Zeit bis zur Verschlechterung in der Lebensqualität um mindestens 5 Punkte (EORTC QLQ-C30)

Time to Deterioration by 5 or more points of QLQ-C30 - Global Health Status by Treatment Group - ITT (N=507)

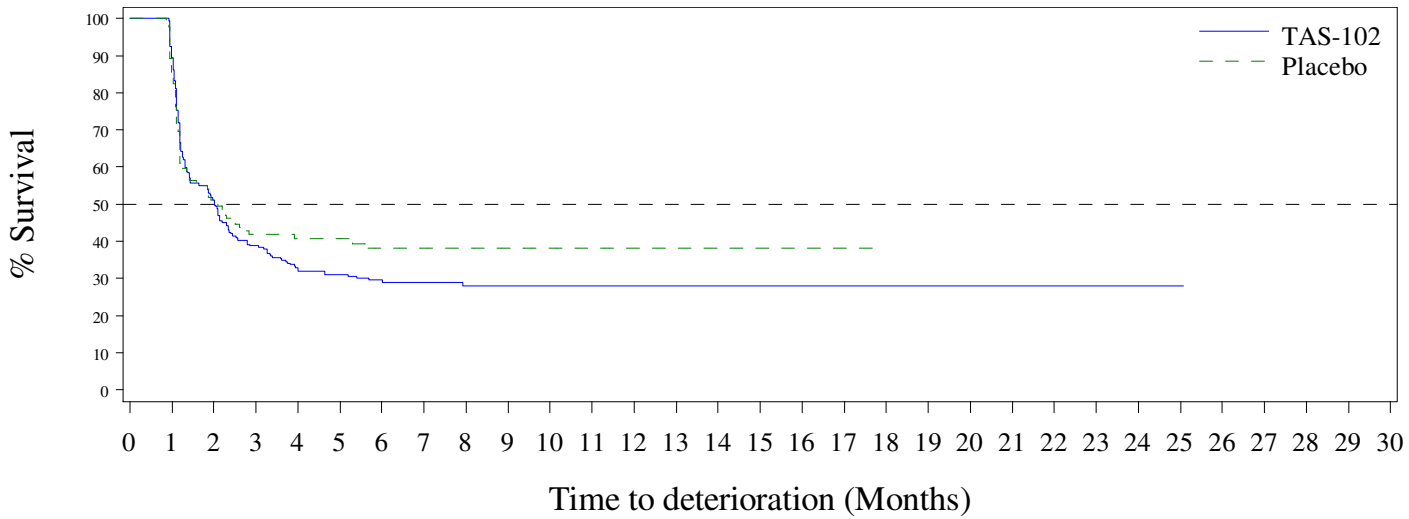


N at Risk:

TAS-102	288	263	178	114	87	64	48	38	26	26	18	15	9	5	3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0
Placebo	130	112	68	52	39	34	30	23	21	18	13	11	7	6	6	5	5	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

TA3-95005-302

Time to Deterioration by 5 or more points of Physical Functioning by Treatment Group - ITT (N=507)

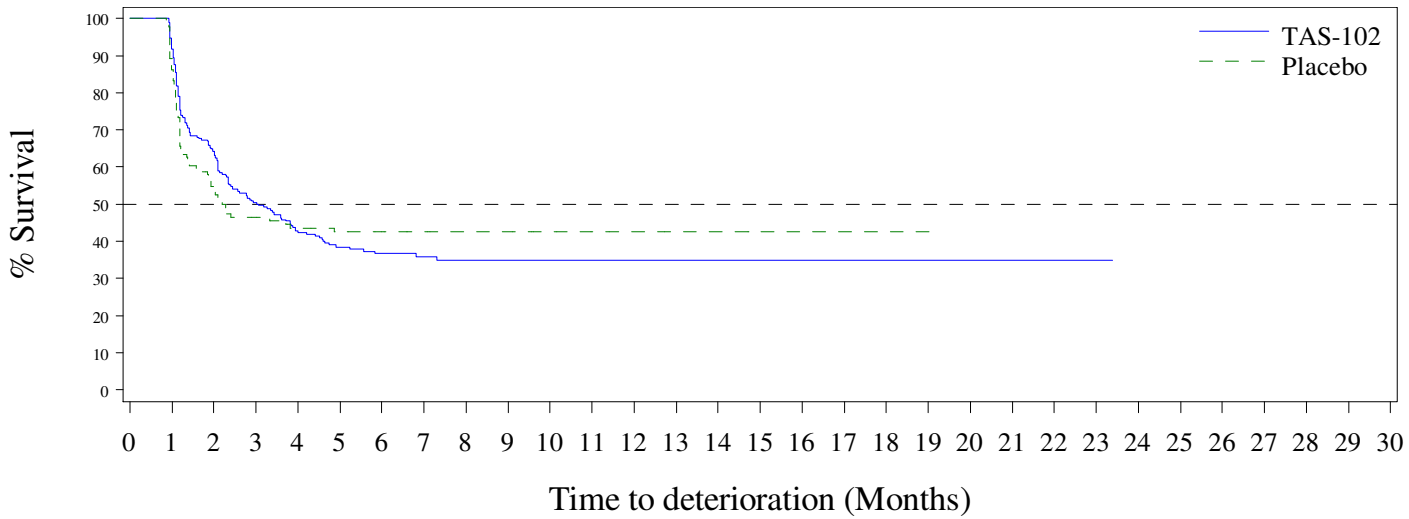


N at Risk:

TAS-102	291	260	146	103	78	63	47	37	27	26	21	18	12	9	8	5	4	2	2	2	2	2	2	2	1	1	0	0	0	0	0
Placebo	131	112	65	46	36	31	24	19	18	14	11	8	4	4	4	3	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

TA3-95005-302

Time to Deterioration by 5 or more points of Role Functioning by Treatment Group - ITT (N=507)

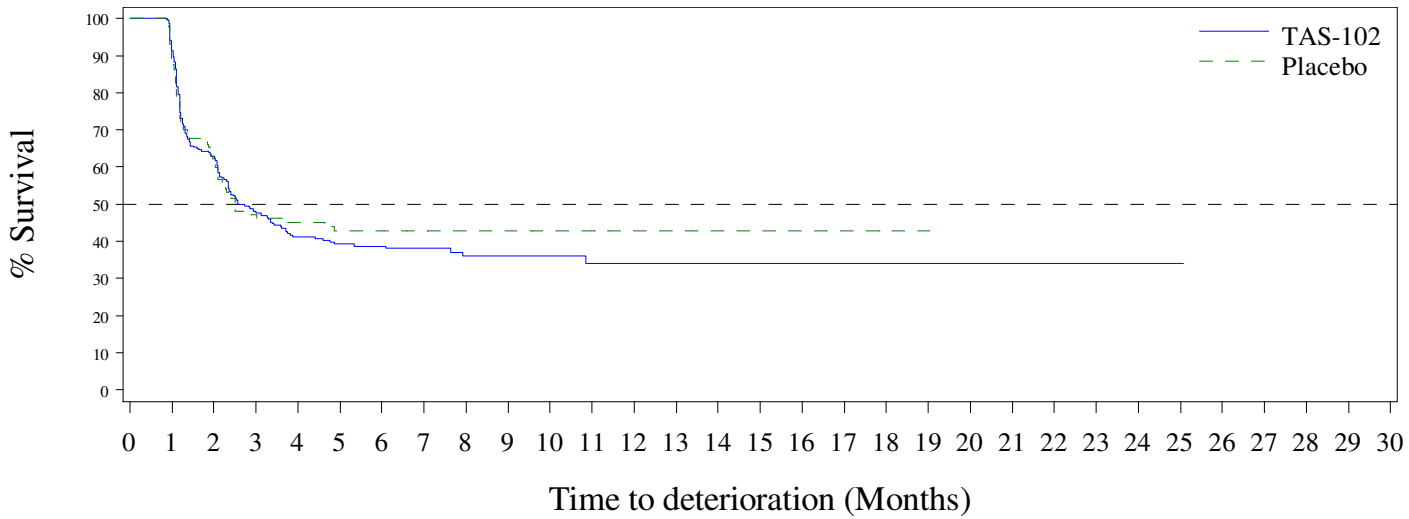


N at Risk:

TAS-102	291	267	181	127	96	70	55	44	33	31	24	18	13	9	8	3	2	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
Placebo	131	113	69	51	41	37	30	23	21	19	14	12	7	6	6	5	5	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

TA3-95005-302

Time to Deterioration by 5 or more points of Emotional Functioning by Treatment Group - ITT (N=507)

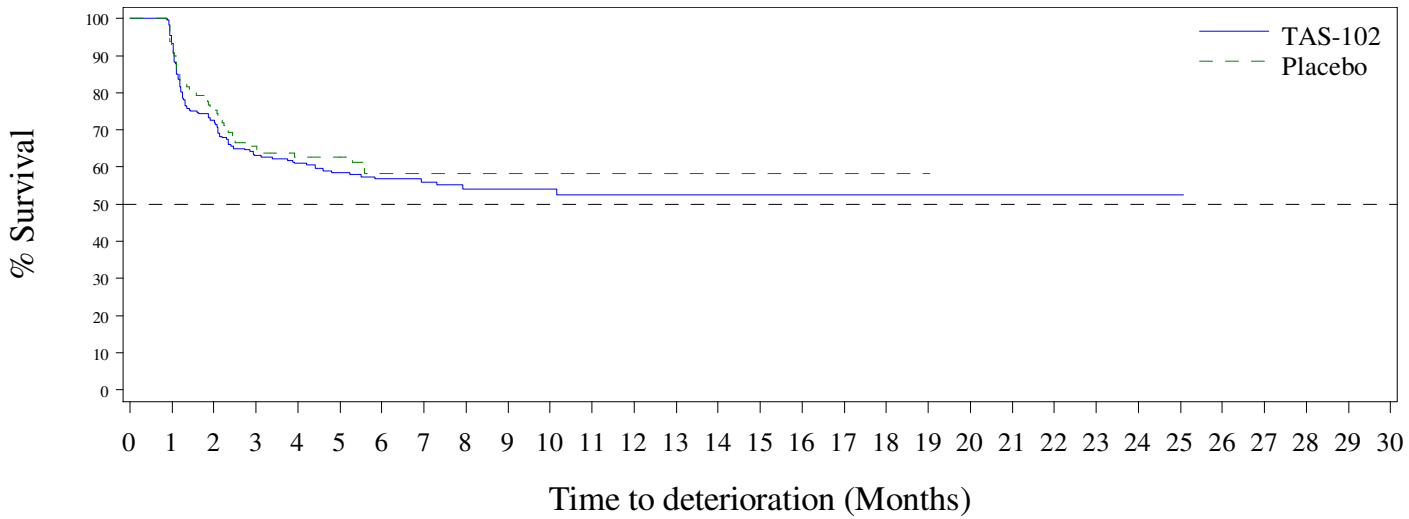


N at Risk:

TAS-102	289	264	172	121	91	73	61	48	33	30	23	17	12	8	6	3	2	2	2	2	2	2	2	1	1	0	0	0	0	0
Placebo	130	116	79	50	41	35	26	20	19	17	12	10	6	6	5	5	5	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

TA3-95005-302

Time to Deterioration by 5 or more points of Cognitive Functioning by Treatment Group - ITT (N=507)

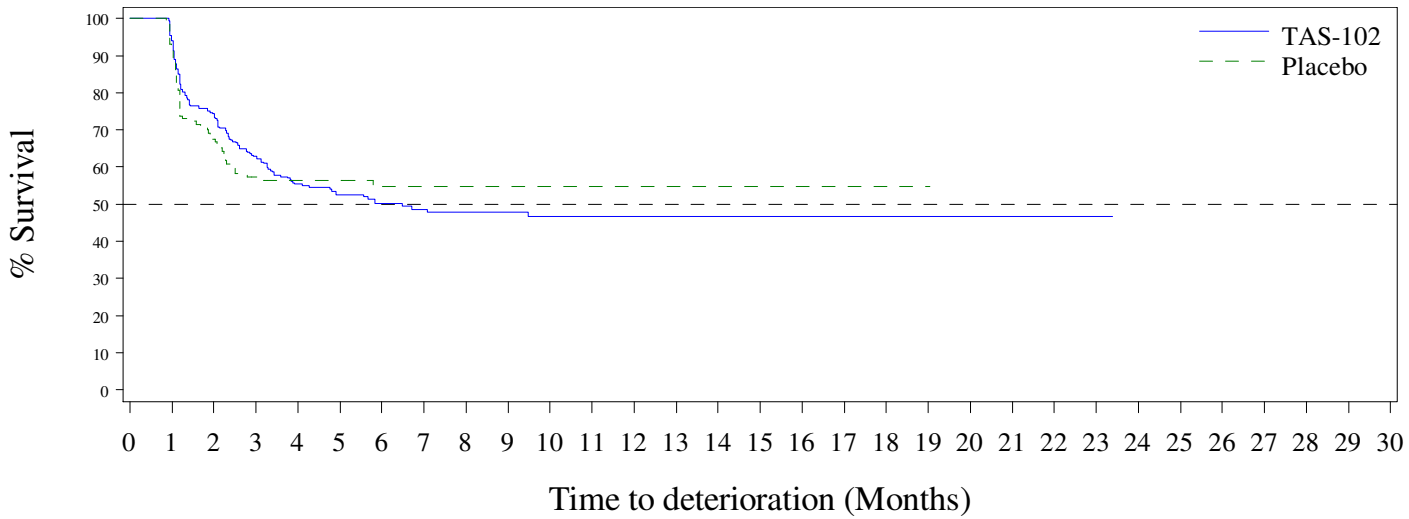


N at Risk:

TAS-102	289	270	203	160	136	109	91	73	52	46	36	29	19	14	10	6	4	3	3	3	2	2	2	2	1	1	0	0	0	0	0
Placebo	130	120	94	68	53	48	34	27	24	20	15	11	5	5	5	4	4	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

TA3-95005-302

Time to Deterioration by 5 or more points of Social Functioning by Treatment Group - ITT (N=507)



N at Risk:

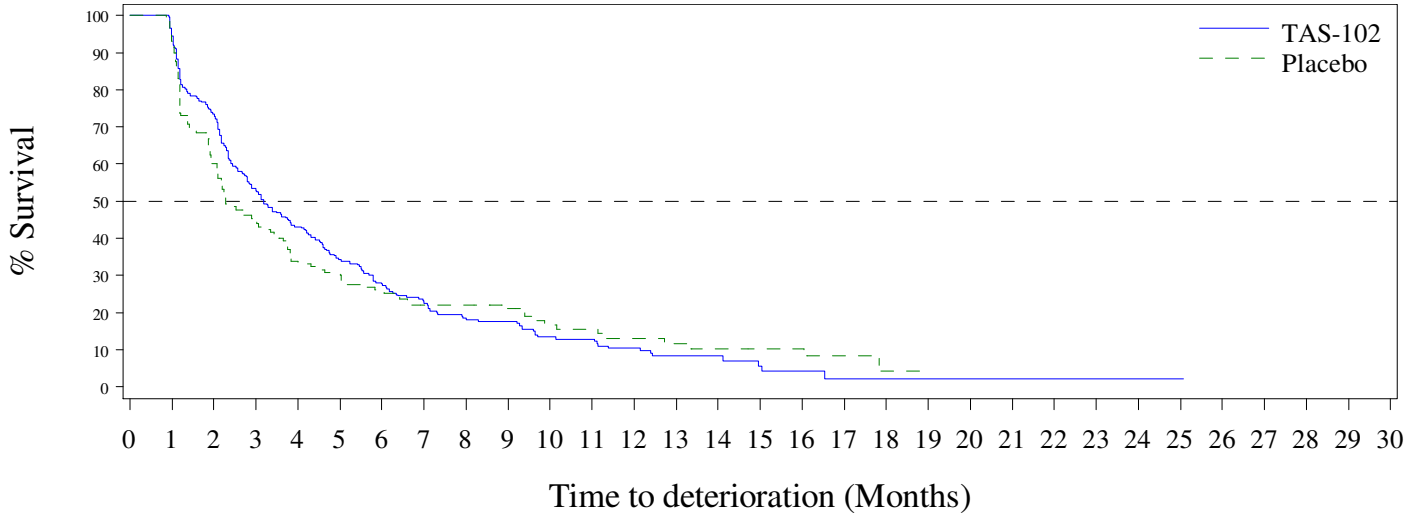
TAS-102	289	272	210	166	131	99	81	64	51	46	37	27	17	11	8	3	2	2	2	2	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
Placebo	130	120	84	62	49	45	36	29	26	21	15	12	8	7	7	5	5	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

TA3-95005-302

Anhang 4-G2.2: Sensitivitätsanalyse für die Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität um mindestens 10 Punkte, die Tod als Ereignis berücksichtigt

Anhang 4-G2.2.1: Kaplan-Meier Plots für Zeit bis zur Verschlechterung in der Lebensqualität um mindestens 10 Punkte (EORTC QLQ-C30)

Sensitivity analysis: Time to Deterioration by 10 or more points of QLQ-C30 - Global Health Status considering death as event by Treatment Group - ITT (N=507)

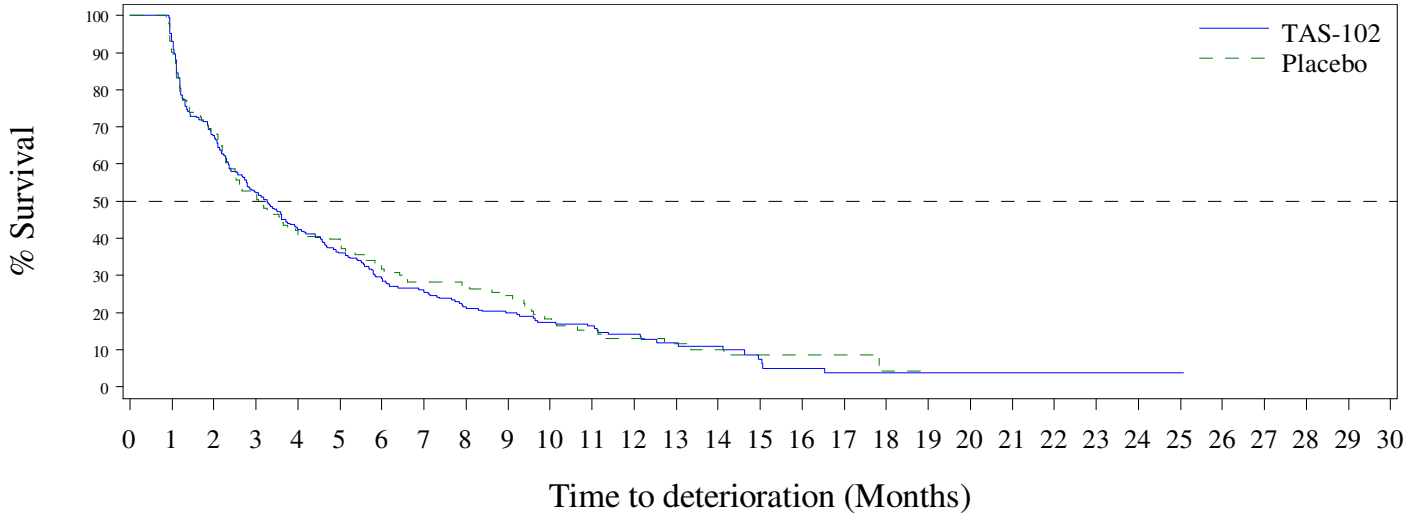


N at Risk:

TAS-102	288	272	212	152	123	93	70	56	38	36	25	21	15	10	7	4	3	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0
Placebo	130	121	78	59	44	38	33	26	24	21	15	13	9	8	7	6	6	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

TA3-95005-302

Sensitivity analysis: Time to Deterioration by 10 or more points of Physical Functioning considering death as event by Treatment Group - ITT (N=507)

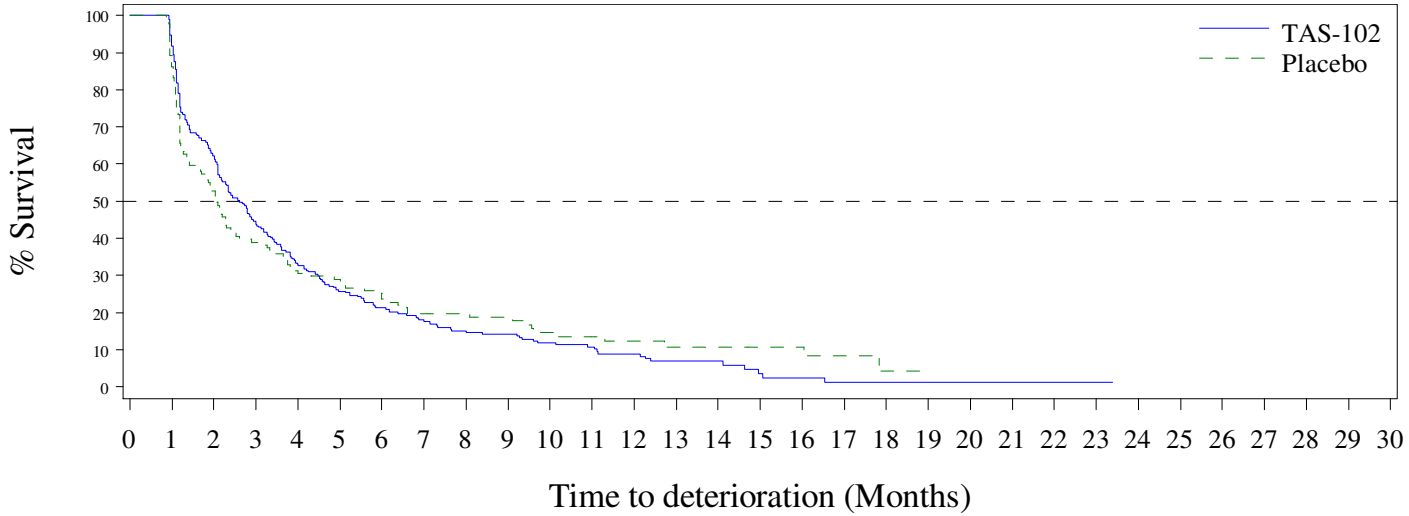


N at Risk:

TAS-102	291	271	197	152	124	102	79	65	49	44	36	29	19	14	10	6	4	2	2	2	2	2	2	1	1	0	0	0	0	0
Placebo	131	118	90	68	55	49	38	32	29	25	18	14	9	8	7	5	5	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

TA3-95005-302

Sensitivity analysis: Time to Deterioration by 10 or more points of Role Functioning considering death as event by Treatment Group - ITT (N=507)

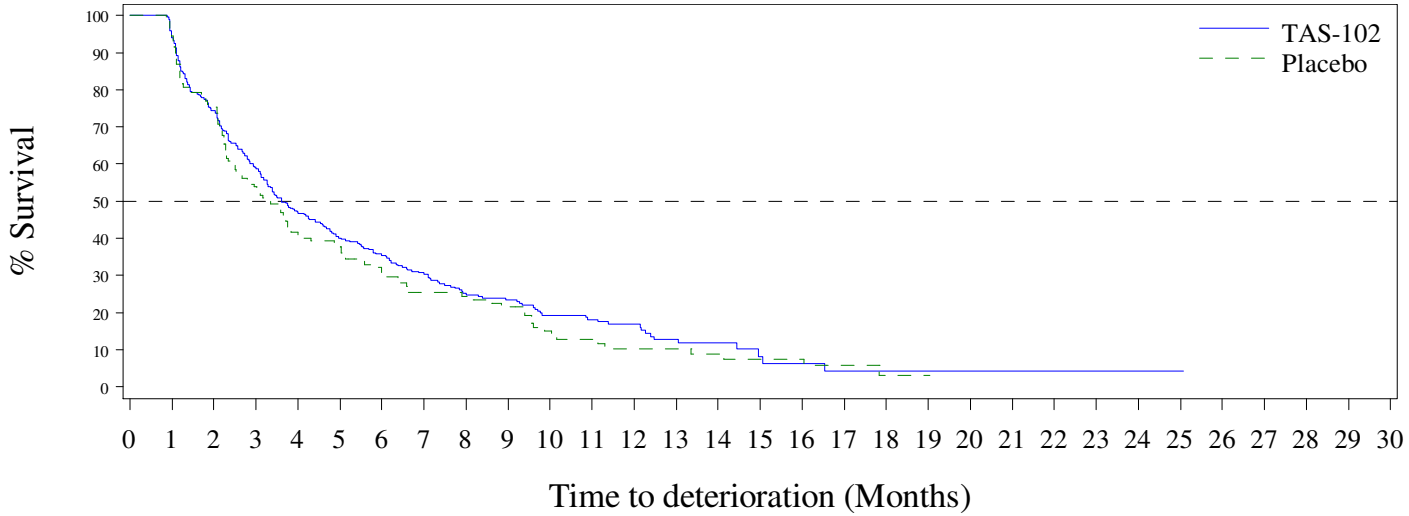


N at Risk:

TAS-102	291	267	181	127	96	70	55	44	33	31	24	18	13	9	8	3	2	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
Placebo	131	113	69	51	41	37	30	23	21	19	14	12	7	6	6	5	5	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

TA3-95005-302

Sensitivity analysis: Time to Deterioration by 10 or more points of Emotional Functioning considering death as event by Treatment Group - ITT (N=507)

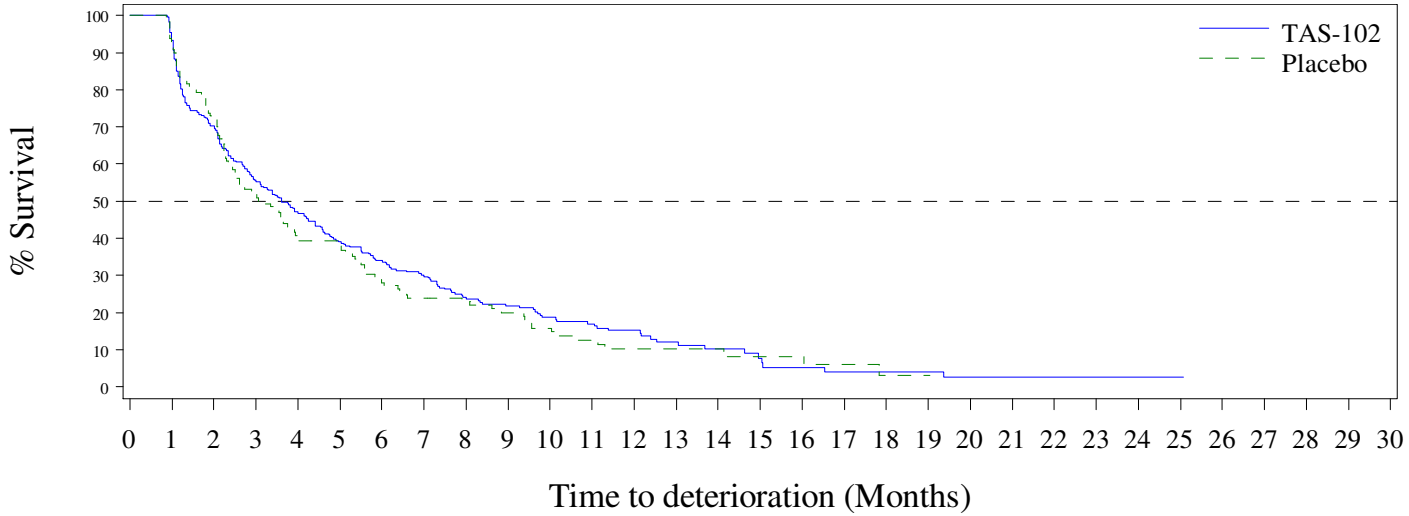


N at Risk:

TAS-102	289	272	215	170	136	113	98	78	55	50	37	30	20	14	10	4	3	2	2	2	2	2	2	1	1	0	0	0	0	0
Placebo	130	123	98	70	54	48	36	28	26	21	14	11	7	7	6	5	5	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

TA3-95005-302

Sensitivity analysis: Time to Deterioration by 10 or more points of Cognitive Functioning considering death as event by Treatment Group - ITT (N=507)

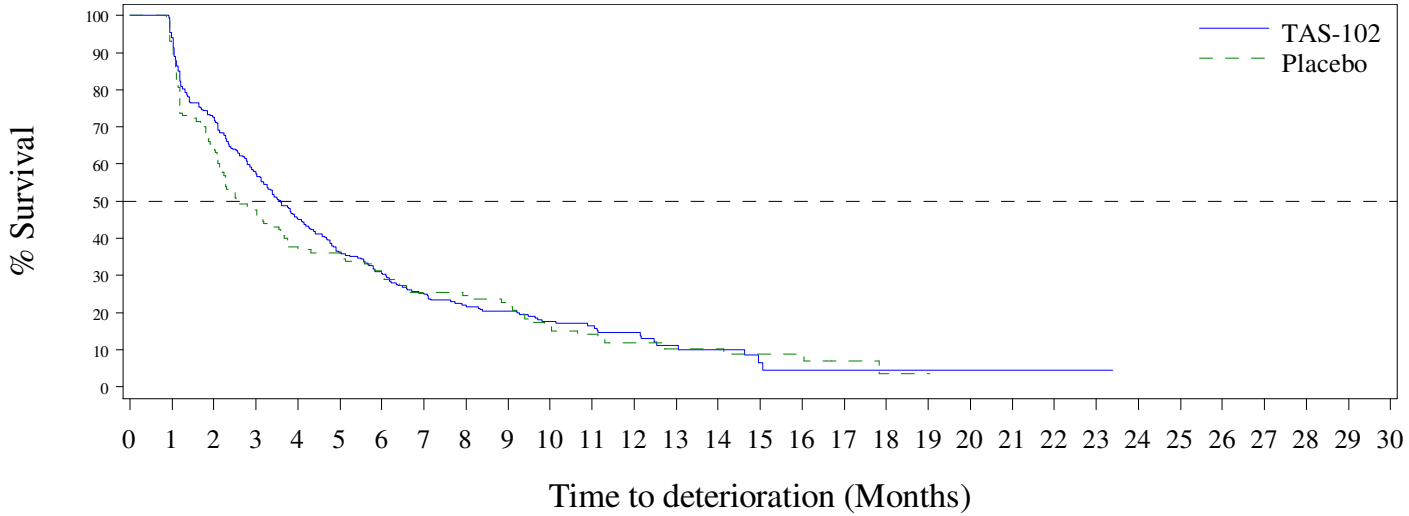


N at Risk:

TAS-102	289	270	203	160	136	109	91	73	52	46	36	29	19	14	10	6	4	3	3	3	2	2	2	2	1	1	0	0	0	0	0
Placebo	130	120	94	68	53	48	34	27	24	20	15	11	5	5	5	4	4	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

TA3-95005-302

Sensitivity analysis: Time to Deterioration by 10 or more points of Social Functioning considering death as event by Treatment Group - ITT (N=507)



N at Risk:

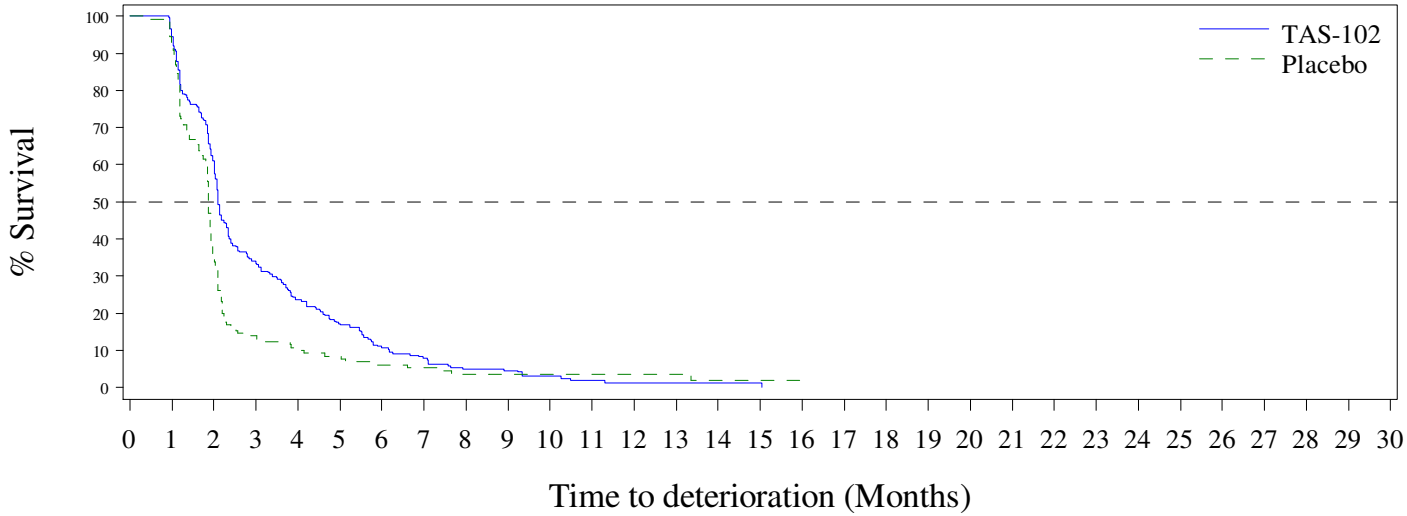
TAS-102	289	272	210	166	131	99	81	64	51	46	37	27	17	11	8	3	2	2	2	2	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
Placebo	130	120	84	62	49	45	36	29	26	21	15	12	8	7	7	5	5	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

TA3-95005-302

Anhang 4-G2.3: Sensitivitätsanalyse für die Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität um mindestens 10 Punkte, die Tod und Krankheitsprogression als Ereignis berücksichtigt

Anhang 4-G2.3.1: Kaplan-Meier Plots für Zeit bis zur Verschlechterung in der Lebensqualität um mindestens 10 Punkte (EORTC QLQ-C30)

Sensitivity analysis: Time to Deterioration by 10 or more points of QLQ-C30 - Global Health Status considering death or progression (PD) as event by Treatment Group - ITT (N=507)

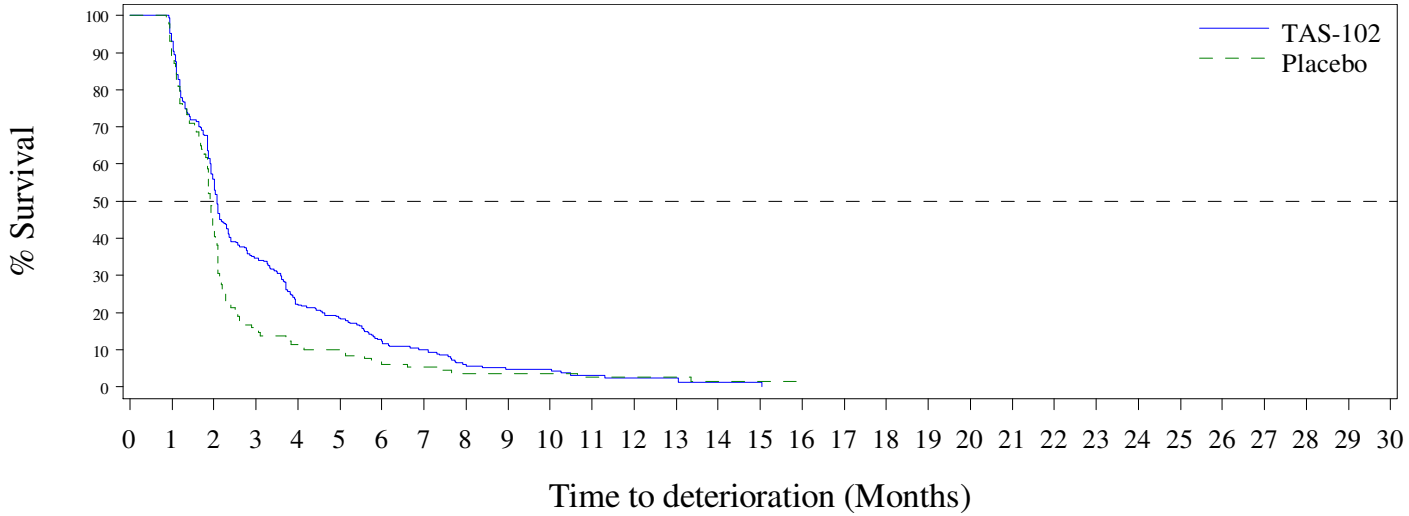


N at Risk:

TAS-102	288	272	176	96	67	46	27	20	11	10	6	3	2	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Placebo	130	120	46	18	13	11	8	6	4	3	3	3	2	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

TA3-95005-302

Sensitivity analysis: Time to Deterioration by 10 or more points of Physical Functioning considering death or progression (PD) as event by Treatment Group - ITT (N=507)

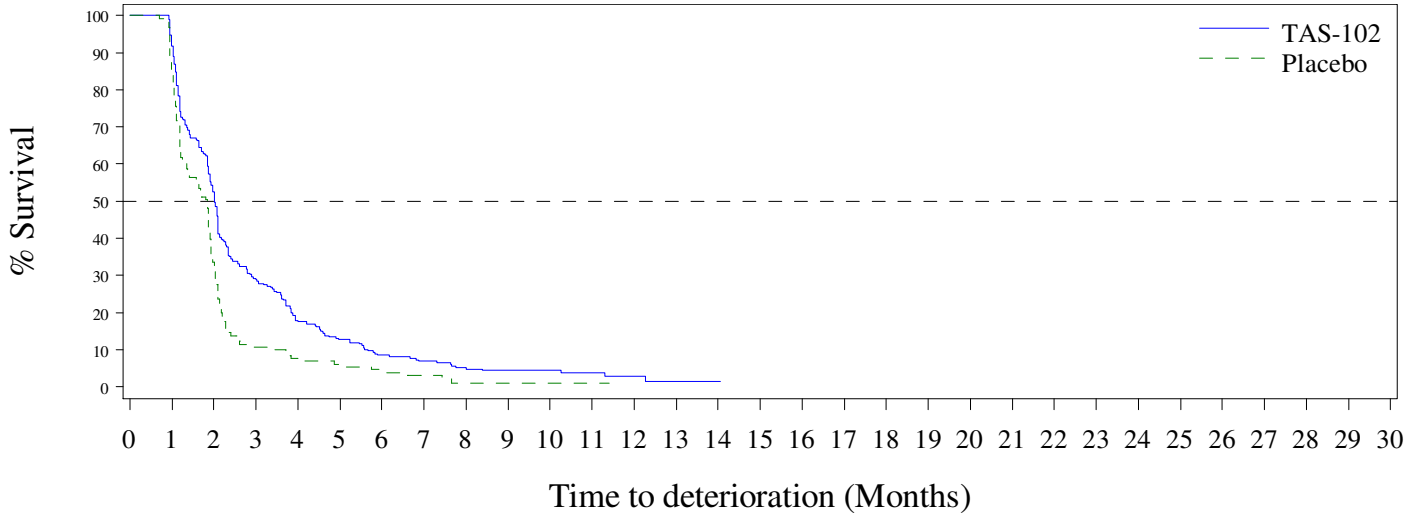


N at Risk:

TAS-102	291	271	163	101	65	51	33	26	13	11	10	5	2	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Placebo	131	116	56	21	14	13	8	6	4	4	4	3	2	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

TA3-95005-302

Sensitivity analysis: Time to Deterioration by 10 or more points of Role Functioning considering death or progression (PD) as event by Treatment Group - ITT (N=507)

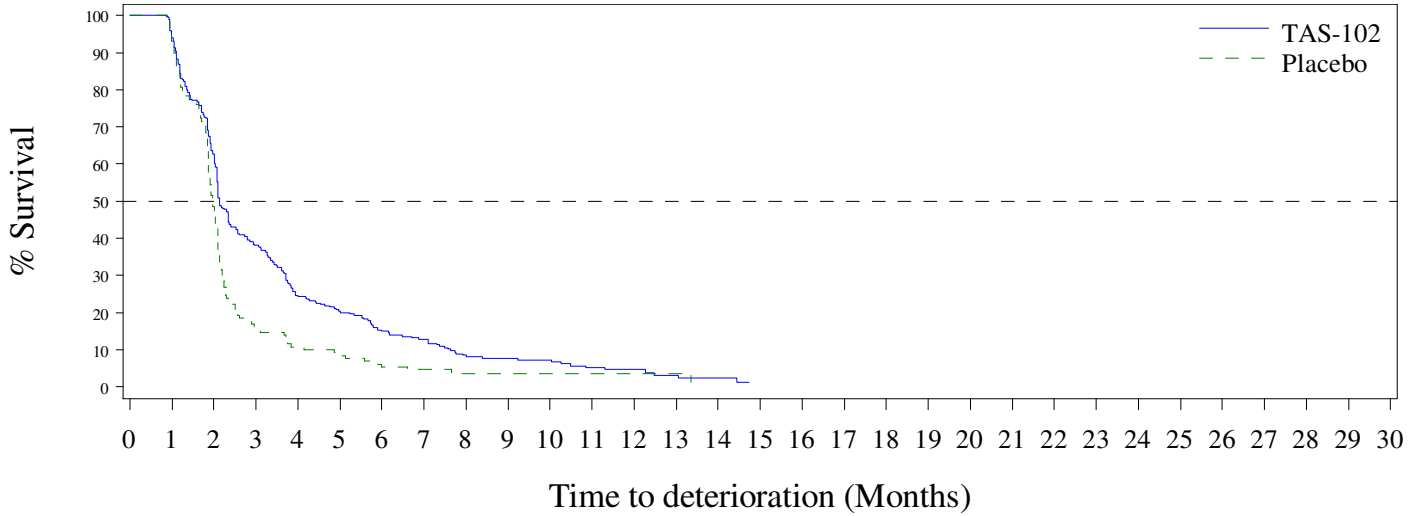


N at Risk:

TAS-102	291	267	153	84	52	34	22	17	11	10	8	4	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Placebo	131	110	44	14	9	8	5	3	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

TA3-95005-302

Sensitivity analysis: Time to Deterioration by 10 or more points of Emotional Functioning considering death or progression (PD) as event by Treatment Group - ITT (N=507)

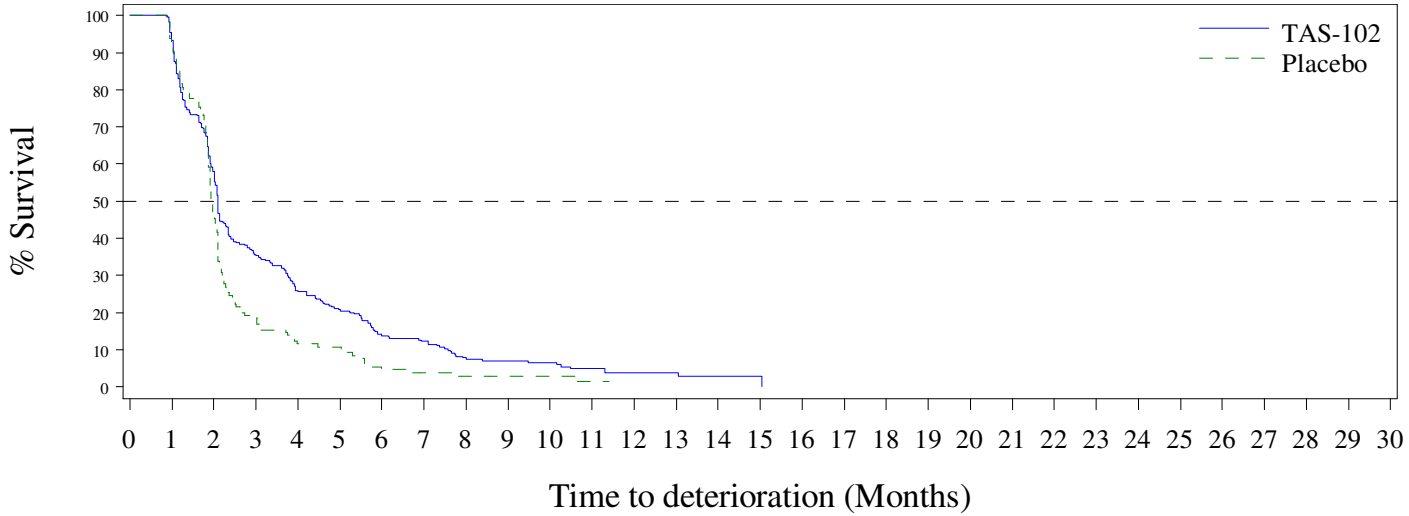


N at Risk:

TAS-102	289	272	181	110	71	56	41	34	20	19	15	9	6	4	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Placebo	130	121	63	21	14	12	7	4	3	2	2	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

TA3-95005-302

Sensitivity analysis: Time to Deterioration by 10 or more points of Cognitive Functioning considering death or progression (PD) as event by Treatment Group - ITT (N=507)

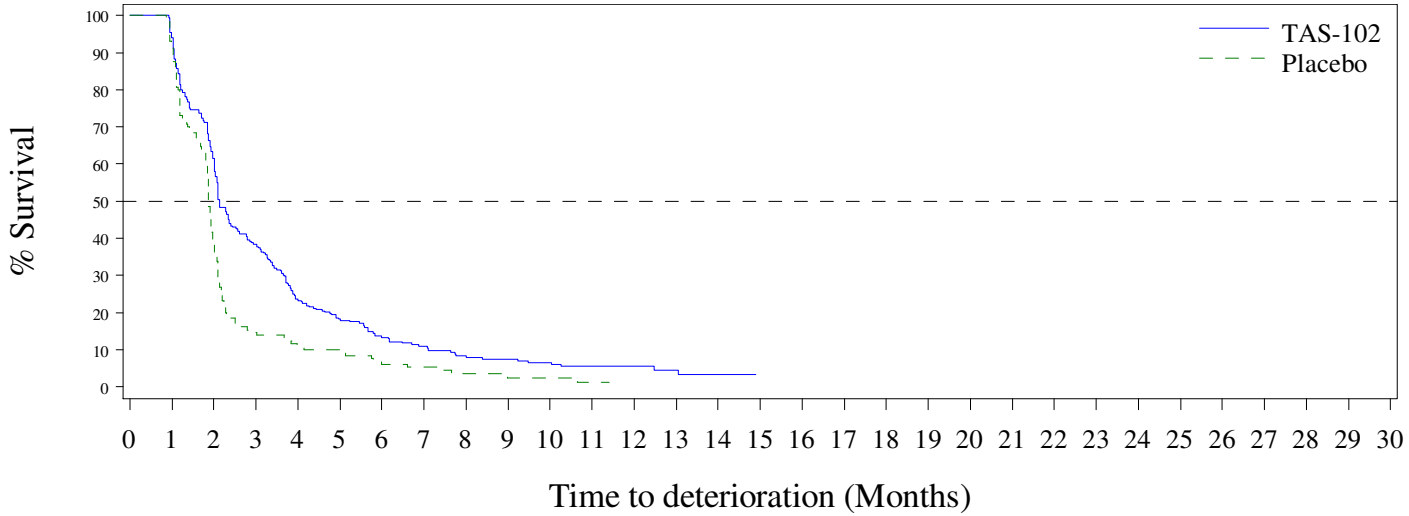


N at Risk:

TAS-102	289	270	168	102	75	57	37	31	18	17	13	8	4	4	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Placebo	130	119	61	24	15	14	6	4	3	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

TA3-95005-302

Sensitivity analysis: Time to Deterioration by 10 or more points of Social Functioning considering death or progression (PD) as event by Treatment Group - ITT (N=507)



N at Risk:

TAS-102	289	272	178	111	68	48	34	27	18	17	13	7	5	4	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Placebo	130	119	50	19	14	13	8	6	4	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

TA3-95005-302

Anhang 4-G2.4: Hauptanalyse für die Zeit bis zur Verbesserung der Lebensqualität um mindestens 10 Punkte

Anhang 4-G2.4.1: Ergebnisse für Zeit bis zur Verbesserung in der Lebensqualität um mindestens 10 Punkte (EORTC QLQ-C30)

Time to improvement by 10 or more points of QoL by Treatment Group - ITT (N=507)

Parameter	TAS-102 (N=288)	Placebo (N=130)
QLQ-C30 - Global Health Status		
Time to improvement (months) [1]		
Q1 (95% CI) [2]	3.0 (2.1, 8.1)	3.0 (1.3, .)
Median (95% CI)	. (., .)	. (., .)
Q3 (95% CI) [2]	. (., .)	. (., .)
p-value (two-sided) [3]	0.7525	
Hazard Ratio		
HR TAS-102:Placebo (95% CI)	0.9206 (0.5489, 1.5439)	
Number of Subjects by Censoring Status (n (%))		
Total Subjects	288	130
Not Censored	81 (28.1)	33 (25.4)
Censored	207 (71.9)	97 (74.6)

[1] Kaplan-Meier estimates
[2] Q1, Q3 (25 and 75 percentiles, correspondingly)
[3] Stratified log-rank test (stratification factors: Baseline Value of EORTC QLQ-C30 or QLQ-STO22 Score, Country and Primary Cancer Type)
[4] Using log-log transformation methodology of Kalbfleisch and Prentice

Time to improvement by 10 or more points of QoL by Treatment Group - ITT (N=507)

Parameter	TAS-102 (N=288)	Placebo (N=130)
Non-Improved Patients (n(%)) - Kaplan-Meier Estimates		
3 months		
n (%) [95% CI] [4]	174 (74.4) [68.8, 79.1]	70 (75.8) [67.1, 82.5]
6 months		
n (%) [95% CI] [4]	96 (70.7) [64.7, 75.9]	27 (70.0) [59.2, 78.5]
9 months		
n (%) [95% CI] [4]	52 (67.6) [60.7, 73.5]	16 (70.0) [59.2, 78.5]
12 months		
n (%) [95% CI] [4]	26 (67.6) [60.7, 73.5]	4 (70.0) [59.2, 78.5]

[1] Kaplan-Meier estimates
[2] Q1, Q3 (25 and 75 percentiles, correspondingly)
[3] Stratified log-rank test (stratification factors: Baseline Value of EORTC QLQ-C30 or QLQ-STO22 Score, Country and Primary Cancer Type)
[4] Using log-log transformation methodology of Kalbfleisch and Prentice

Time to improvement by 10 or more points of QoL by Treatment Group - ITT (N=507)

Parameter	TAS-102 (N=291)	Placebo (N=131)
Physical Functioning		
Time to improvement (months) [1]		
Q1 (95% CI) [2]	. (., .)	. (., .)
Median (95% CI)	. (., .)	. (., .)
Q3 (95% CI) [2]	. (., .)	. (., .)
p-value (two-sided) [3]	0.7011	
Hazard Ratio		
HR TAS-102:Placebo (95% CI)	1.1678 (0.5287, 2.5796)	
Number of Subjects by Censoring Status (n (%))		
Total Subjects	291	131
Not Censored	50 (17.2)	16 (12.2)
Censored	241 (82.8)	115 (87.8)

[1] Kaplan-Meier estimates
[2] Q1, Q3 (25 and 75 percentiles, correspondingly)
[3] Stratified log-rank test (stratification factors: Baseline Value of EORTC QLQ-C30 or QLQ-STO22 Score, Country and Primary Cancer Type)
[4] Using log-log transformation methodology of Kalbfleisch and Prentice

Time to improvement by 10 or more points of QoL by Treatment Group - ITT (N=507)

Parameter	TAS-102 (N=291)	Placebo (N=131)
Non-Improved Patients (n(%)) - Kaplan-Meier Estimates		
3 months		
n (%) [95% CI] [4]	200 (84.6) [79.8, 88.3]	89 (89.3) [82.3, 93.7]
6 months		
n (%) [95% CI] [4]	111 (81.0) [75.6, 85.3]	39 (87.3) [79.7, 92.2]
9 months		
n (%) [95% CI] [4]	56 (81.0) [75.6, 85.3]	23 (84.7) [75.1, 90.9]
12 months		
n (%) [95% CI] [4]	27 (81.0) [75.6, 85.3]	8 (84.7) [75.1, 90.9]

[1] Kaplan-Meier estimates
[2] Q1, Q3 (25 and 75 percentiles, correspondingly)
[3] Stratified log-rank test (stratification factors: Baseline Value of EORTC QLQ-C30 or QLQ-STO22 Score, Country and Primary Cancer Type)
[4] Using log-log transformation methodology of Kalbfleisch and Prentice

Time to improvement by 10 or more points of QoL by Treatment Group - ITT (N=507)

Parameter	TAS-102 (N=291)	Placebo (N=131)
Role Functioning		
Time to improvement (months) [1]		
Q1 (95% CI) [2]	5.1 (2.6, .)	. (1.3, .)
Median (95% CI)	. (., .)	. (., .)
Q3 (95% CI) [2]	. (., .)	. (., .)
p-value (two-sided) [3]	0.8683	
Hazard Ratio		
HR TAS-102:Placebo (95% CI)	1.0477 (0.6004, 1.8284)	
Number of Subjects by Censoring Status (n (%))		
Total Subjects	291	131
Not Censored	69 (23.7)	29 (22.1)
Censored	222 (76.3)	102 (77.9)

[1] Kaplan-Meier estimates
[2] Q1, Q3 (25 and 75 percentiles, correspondingly)
[3] Stratified log-rank test (stratification factors: Baseline Value of EORTC QLQ-C30 or QLQ-STO22 Score, Country and Primary Cancer Type)
[4] Using log-log transformation methodology of Kalbfleisch and Prentice

Time to improvement by 10 or more points of QoL by Treatment Group - ITT (N=507)

Parameter	TAS-102 (N=291)	Placebo (N=131)
Non-Improved Patients (n(%)) - Kaplan-Meier Estimates		
3 months		
n (%) [95% CI] [4]	186 (78.2) [72.9, 82.6]	79 (78.8) [70.6, 85.0]
6 months		
n (%) [95% CI] [4]	107 (74.8) [69.1, 79.6]	32 (76.5) [67.8, 83.1]
9 months		
n (%) [95% CI] [4]	55 (74.8) [69.1, 79.6]	21 (76.5) [67.8, 83.1]
12 months		
n (%) [95% CI] [4]	27 (74.8) [69.1, 79.6]	8 (76.5) [67.8, 83.1]

[1] Kaplan-Meier estimates
[2] Q1, Q3 (25 and 75 percentiles, correspondingly)
[3] Stratified log-rank test (stratification factors: Baseline Value of EORTC QLQ-C30 or QLQ-STO22 Score, Country and Primary Cancer Type)
[4] Using log-log transformation methodology of Kalbfleisch and Prentice

Time to improvement by 10 or more points of QoL by Treatment Group - ITT (N=507)

Parameter	TAS-102 (N=289)	Placebo (N=130)
Emotional Functioning		
Time to improvement (months) [1]		
Q1 (95% CI) [2]	3.7 (1.9, .)	. (2.2, .)
Median (95% CI)	. (., .)	. (., .)
Q3 (95% CI) [2]	. (., .)	. (., .)
p-value (two-sided) [3]	0.3867	
Hazard Ratio		
HR TAS-102:Placebo (95% CI)	1.3115 (0.7022, 2.4496)	
Number of Subjects by Censoring Status (n (%))		
Total Subjects	289	130
Not Censored	75 (26.0)	26 (20.0)
Censored	214 (74.0)	104 (80.0)

[1] Kaplan-Meier estimates
[2] Q1, Q3 (25 and 75 percentiles, correspondingly)
[3] Stratified log-rank test (stratification factors: Baseline Value of EORTC QLQ-C30 or QLQ-STO22 Score, Country and Primary Cancer Type)
[4] Using log-log transformation methodology of Kalbfleisch and Prentice

Time to improvement by 10 or more points of QoL by Treatment Group - ITT (N=507)

Parameter	TAS-102 (N=289)	Placebo (N=130)
Non-Improved Patients (n(%)) - Kaplan-Meier Estimates		
3 months		
n (%) [95% CI] [4]	174 (75.7) [70.2, 80.3]	77 (80.2) [72.1, 86.2]
6 months		
n (%) [95% CI] [4]	97 (73.2) [67.4, 78.1]	35 (79.2) [70.9, 85.4]
9 months		
n (%) [95% CI] [4]	50 (72.4) [66.5, 77.4]	24 (79.2) [70.9, 85.4]
12 months		
n (%) [95% CI] [4]	27 (72.4) [66.5, 77.4]	8 (79.2) [70.9, 85.4]

[1] Kaplan-Meier estimates
[2] Q1, Q3 (25 and 75 percentiles, correspondingly)
[3] Stratified log-rank test (stratification factors: Baseline Value of EORTC QLQ-C30 or QLQ-STO22 Score, Country and Primary Cancer Type)
[4] Using log-log transformation methodology of Kalbfleisch and Prentice

Time to improvement by 10 or more points of QoL by Treatment Group - ITT (N=507)

Parameter	TAS-102 (N=289)	Placebo (N=130)
Cognitive Functioning		
Time to improvement (months) [1]		
Q1 (95% CI) [2]	2.3 (1.4, 5.7)	. (2.6, .)
Median (95% CI)	. (., .)	. (., .)
Q3 (95% CI) [2]	. (., .)	. (., .)
p-value (two-sided) [3]	0.9386	
Hazard Ratio		
HR TAS-102:Placebo (95% CI)	0.9786 (0.5609, 1.7071)	
Number of Subjects by Censoring Status (n (%))		
Total Subjects	289	130
Not Censored	84 (29.1)	25 (19.2)
Censored	205 (70.9)	105 (80.8)

[1] Kaplan-Meier estimates
[2] Q1, Q3 (25 and 75 percentiles, correspondingly)
[3] Stratified log-rank test (stratification factors: Baseline Value of EORTC QLQ-C30 or QLQ-STO22 Score, Country and Primary Cancer Type)
[4] Using log-log transformation methodology of Kalbfleisch and Prentice

Time to improvement by 10 or more points of QoL by Treatment Group - ITT (N=507)

Parameter	TAS-102 (N=289)	Placebo (N=130)
Non-Improved Patients (n(%)) - Kaplan-Meier Estimates		
3 months		
n (%) [95% CI] [4]	172 (73.9) [68.4, 78.7]	80 (82.0) [74.1, 87.6]
6 months		
n (%) [95% CI] [4]	91 (69.4) [63.4, 74.6]	35 (80.9) [72.8, 86.8]
9 months		
n (%) [95% CI] [4]	43 (68.6) [62.5, 74.0]	20 (77.8) [67.2, 85.3]
12 months		
n (%) [95% CI] [4]	24 (68.6) [62.5, 74.0]	9 (77.8) [67.2, 85.3]

[1] Kaplan-Meier estimates
[2] Q1, Q3 (25 and 75 percentiles, correspondingly)
[3] Stratified log-rank test (stratification factors: Baseline Value of EORTC QLQ-C30 or QLQ-STO22 Score, Country and Primary Cancer Type)
[4] Using log-log transformation methodology of Kalbfleisch and Prentice

Time to improvement by 10 or more points of QoL by Treatment Group - ITT (N=507)

Parameter	TAS-102 (N=289)	Placebo (N=130)
Social Functioning		
Time to improvement (months) [1]		
Q1 (95% CI) [2]	2.1 (1.4, 4.2)	8.6 (1.2, .)
Median (95% CI)	. (., .)	. (., .)
Q3 (95% CI) [2]	. (., .)	. (., .)
p-value (two-sided) [3]	0.8817	
Hazard Ratio		
HR TAS-102:Placebo (95% CI)	0.9619 (0.5706, 1.6213)	
Number of Subjects by Censoring Status (n (%))		
Total Subjects	289	130
Not Censored	85 (29.4)	30 (23.1)
Censored	204 (70.6)	100 (76.9)

[1] Kaplan-Meier estimates
[2] Q1, Q3 (25 and 75 percentiles, correspondingly)
[3] Stratified log-rank test (stratification factors: Baseline Value of EORTC QLQ-C30 or QLQ-STO22 Score, Country and Primary Cancer Type)
[4] Using log-log transformation methodology of Kalbfleisch and Prentice

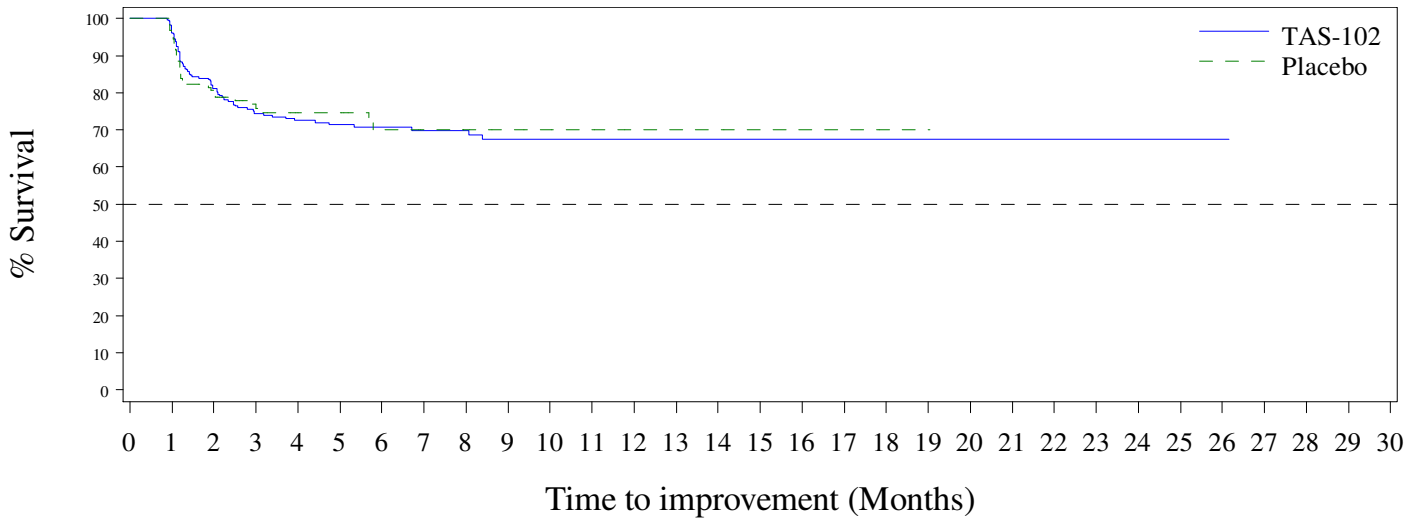
Time to improvement by 10 or more points of QoL by Treatment Group - ITT (N=507)

Parameter	TAS-102 (N=289)	Placebo (N=130)
Non-Improved Patients (n(%)) - Kaplan-Meier Estimates		
3 months		
n (%) [95% CI] [4]	165 (71.9) [66.2, 76.8]	77 (79.0) [70.9, 85.1]
6 months		
n (%) [95% CI] [4]	98 (68.9) [62.9, 74.1]	37 (76.6) [67.9, 83.2]
9 months		
n (%) [95% CI] [4]	50 (68.9) [62.9, 74.1]	22 (73.6) [63.0, 81.6]
12 months		
n (%) [95% CI] [4]	29 (68.9) [62.9, 74.1]	8 (73.6) [63.0, 81.6]

[1] Kaplan-Meier estimates
[2] Q1, Q3 (25 and 75 percentiles, correspondingly)
[3] Stratified log-rank test (stratification factors: Baseline Value of EORTC QLQ-C30 or QLQ-STO22 Score, Country and Primary Cancer Type)
[4] Using log-log transformation methodology of Kalbfleisch and Prentice

Anhang 4-G2.4.2: Kaplan-Meier Plots für Zeit bis zur Verbesserung in der Lebensqualität um mindestens 10 Punkte (EORTC QLQ-C30)

Time to improvement by 10 or more points of QLQ-C30 - Global Health Status by Treatment Group - ITT (N=507)

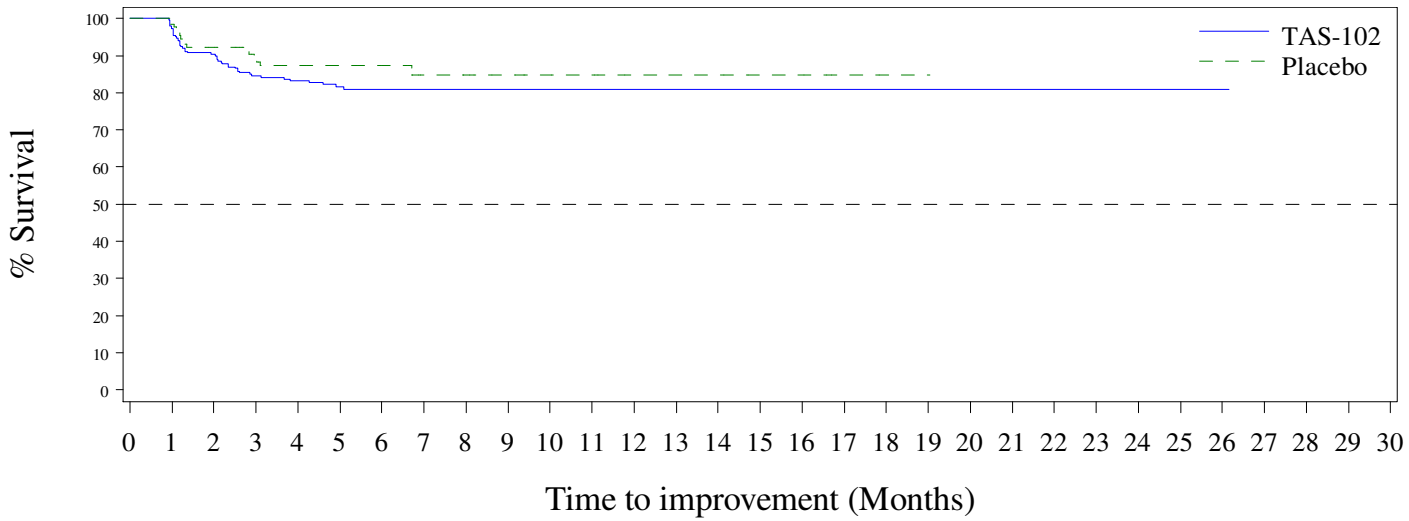


N at Risk:

TAS-102	288	277	217	174	143	114	96	79	62	52	42	31	26	18	16	10	7	6	6	6	5	4	4	4	3	2	1	0	0	0	0
Placebo	130	125	97	70	46	39	27	23	19	16	12	9	4	4	3	2	2	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

TA3-95005-302

Time to improvement by 10 or more points of Physical Functioning by Treatment Group - ITT (N=507)

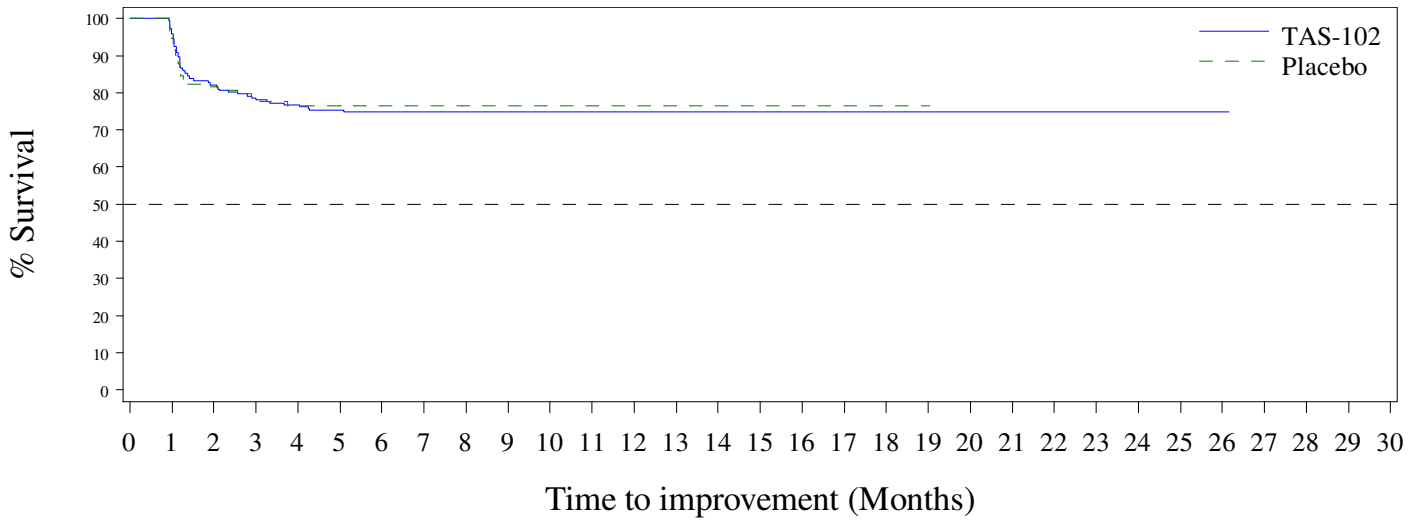


N at Risk:

TAS-102	291	283	245	200	171	138	111	88	66	56	44	34	27	19	16	9	7	6	6	6	4	3	3	3	3	2	1	0	0	0	0
Placebo	131	129	114	89	60	51	39	31	28	23	16	14	8	8	7	5	5	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

TA3-95005-302

Time to improvement by 10 or more points of Role Functioning by Treatment Group - ITT (N=507)

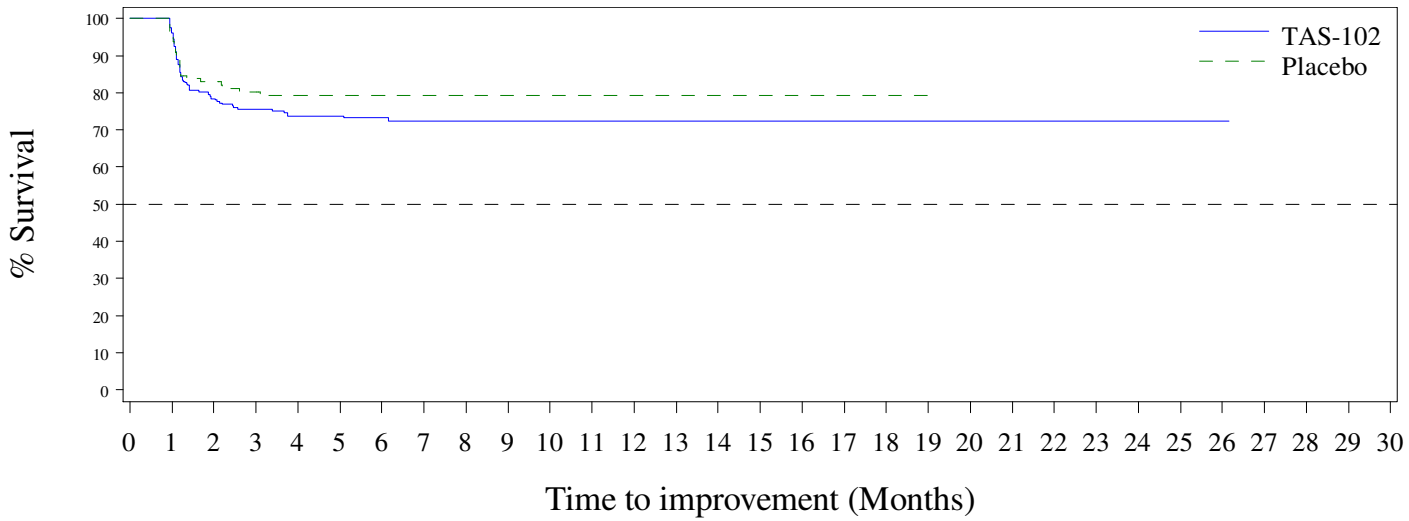


N at Risk:

TAS-102	291	279	223	186	161	129	107	83	64	55	43	33	27	21	17	10	8	6	6	6	4	3	3	3	3	2	1	0	0	0	0
Placebo	131	124	100	79	52	44	32	28	25	21	15	13	8	7	6	5	5	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

TA3-95005-302

Time to improvement by 10 or more points of Emotional Functioning by Treatment Group - ITT (N=507)

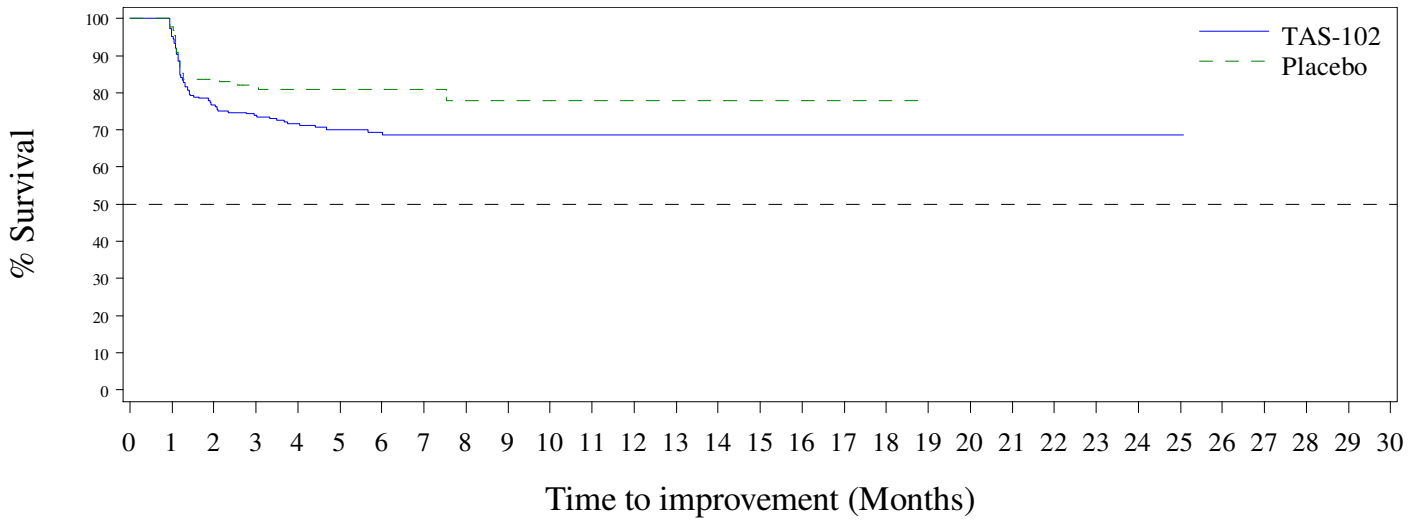


N at Risk:

TAS-102	289	278	209	174	148	120	97	74	55	50	42	33	27	19	16	10	7	4	4	4	3	3	3	3	2	1	1	0	0	0	0
Placebo	130	124	100	77	50	42	35	31	27	24	17	14	8	7	7	5	5	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

TA3-95005-302

Time to improvement by 10 or more points of Cognitive Functioning by Treatment Group - ITT (N=507)

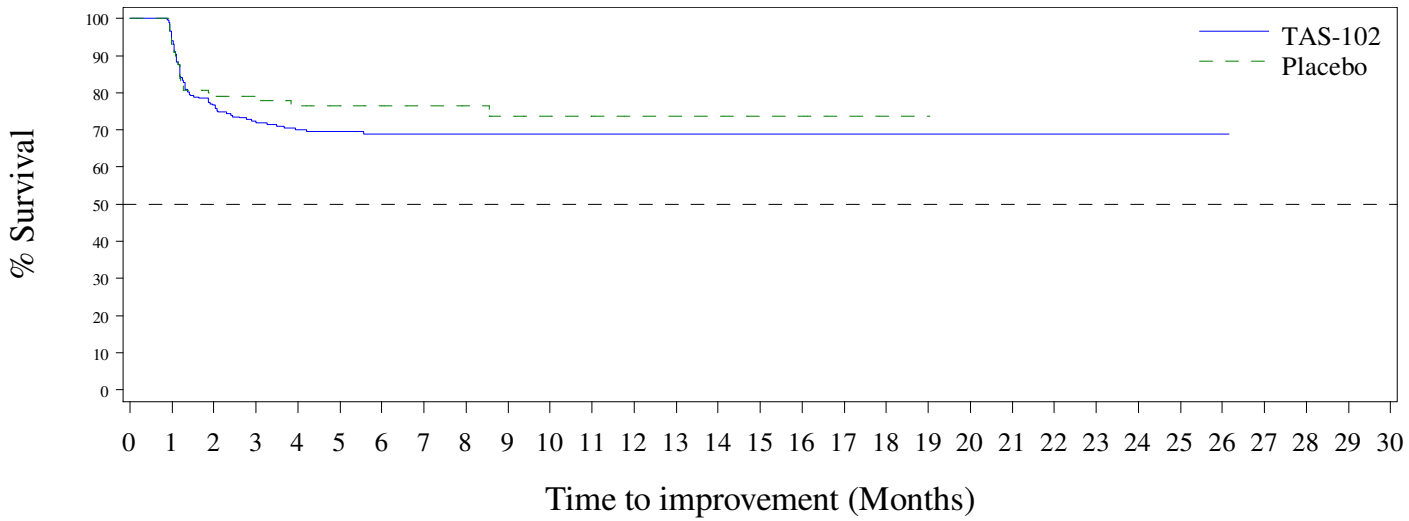


N at Risk:

TAS-102	289	275	204	172	146	115	91	72	50	43	34	29	24	16	13	6	4	3	3	3	2	2	2	2	1	1	0	0	0	0	0
Placebo	130	127	102	80	53	46	35	28	24	20	14	12	9	8	7	5	5	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

TA3-95005-302

Time to improvement by 10 or more points of Social Functioning by Treatment Group - ITT (N=507)



N at Risk:

TAS-102	289	272	204	165	143	118	98	76	58	50	44	36	29	22	19	10	7	5	5	5	4	4	4	4	3	2	1	0	0	0	0
Placebo	130	121	95	77	53	46	37	32	28	22	15	13	8	8	7	5	5	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

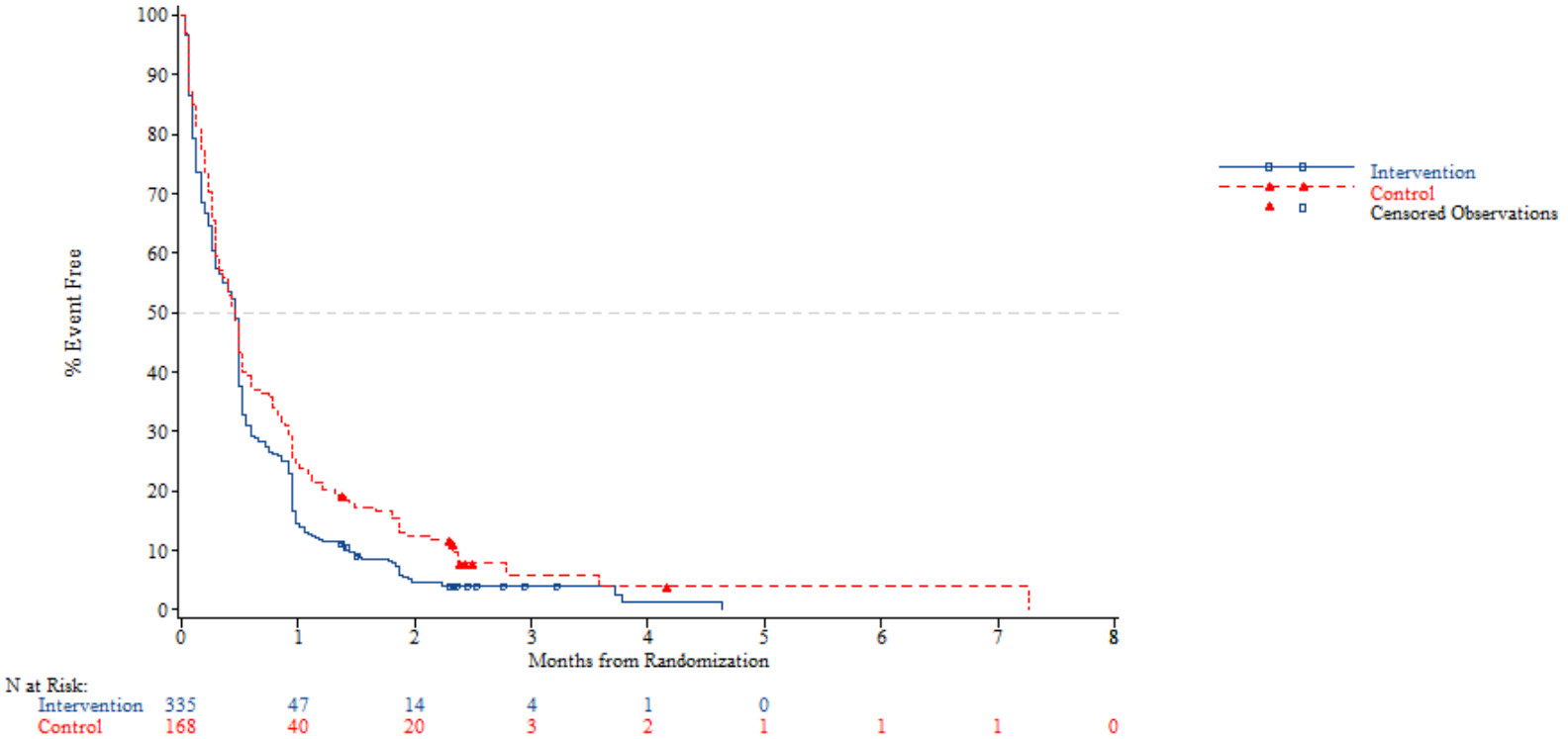
TA3-95005-302

Anhang 4-G3: Unerwünschte Ereignisse - RCT

Anhang 4-G3.1: Sensitivitätsanalyse für Zeit bis zum Auftreten von UE, die als Veränderung von Laborparametern erfasst wurden

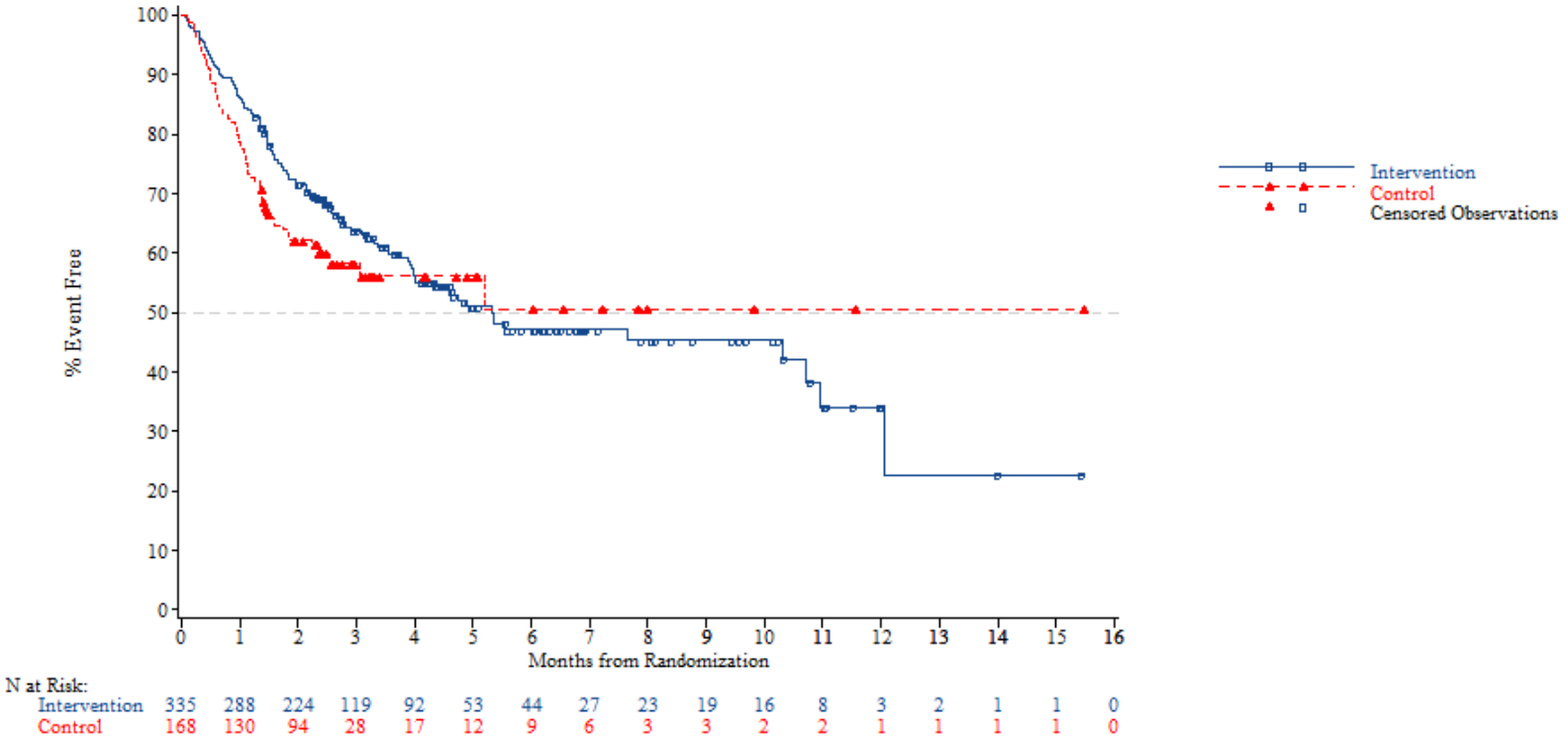
Anhang 4-G3.1.1: Kaplan-Meier Plots für Zeit bis zum Auftreten von UE, die als Veränderung von Laborparametern erfasst wurden (AT-Population)

FORM3-01 - Time to first adverse event - TA395005302 Metastatic Gastric Cancer - Safety population (N=503)
Time to first adverse event - Analysis excluding Adverse Events in relation to laboratory findings
Overall



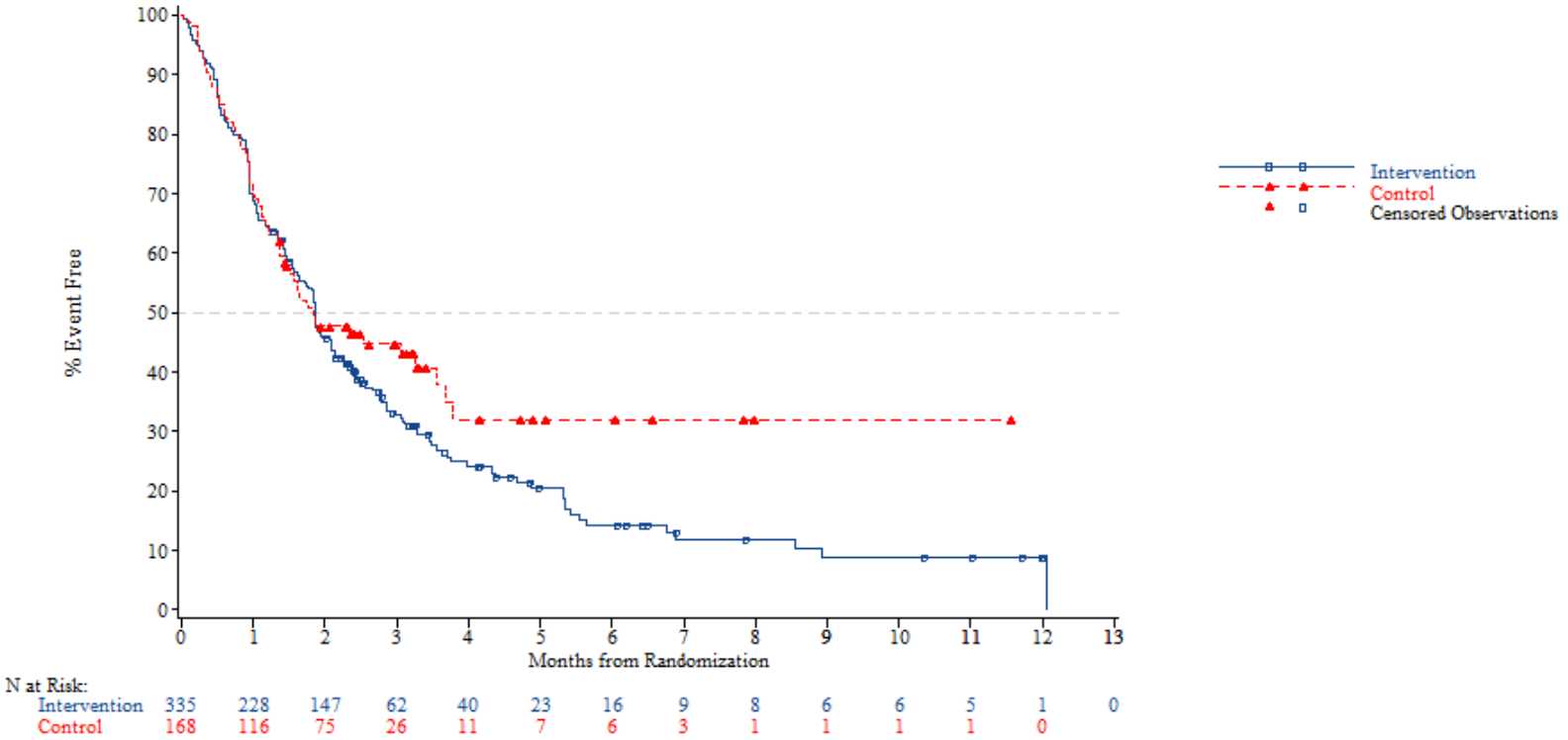
03DEC2018
TA395005302 Metastatic Gastric Cancer
Date cut-off: MARCH 2018

FORM3-01 - Time to first adverse event - TA395005302 Metastatic Gastric Cancer - Safety population (N=503)
Time to first serious adverse event - Analysis excluding Adverse Events in relation to laboratory findings
Overall



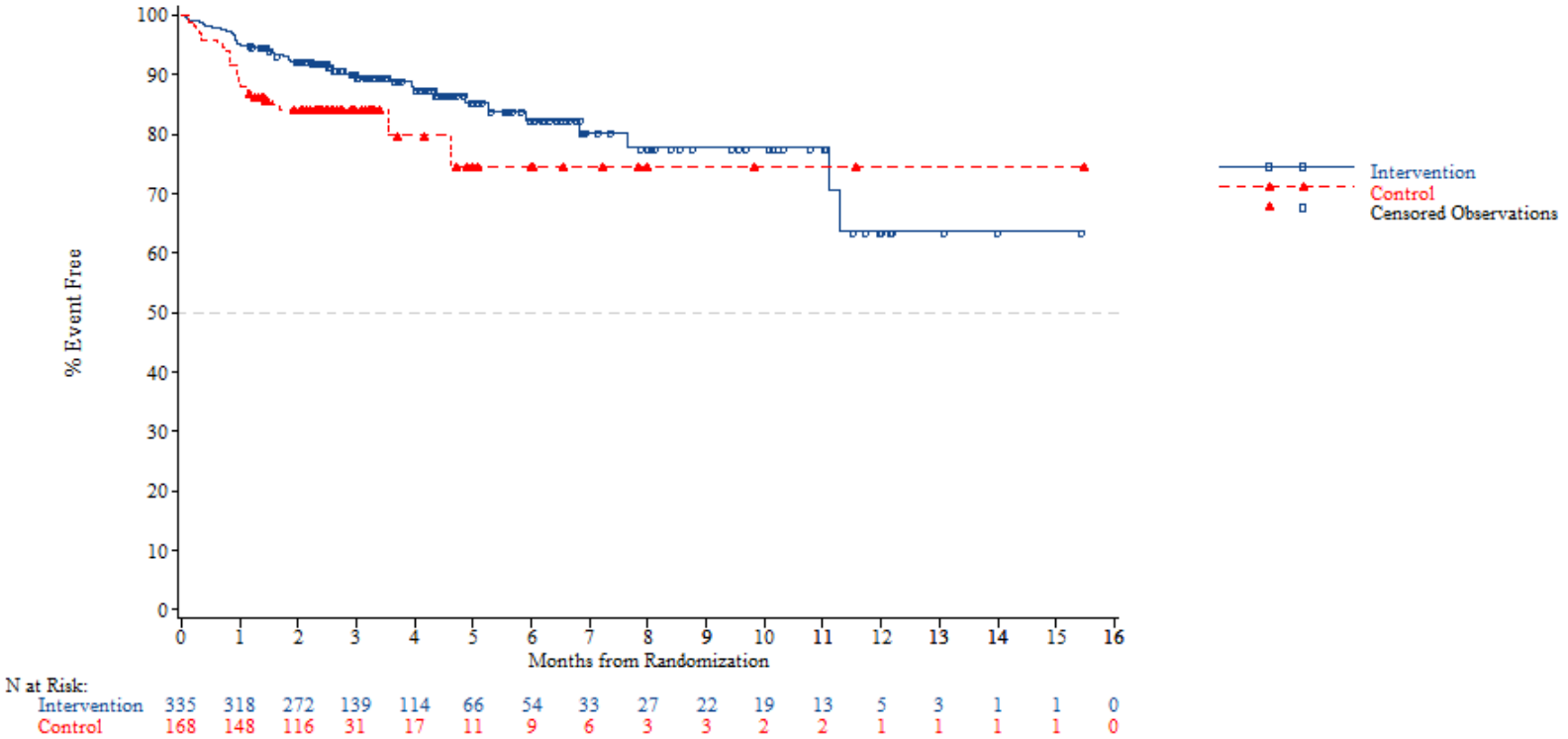
03DEC2018
TA395005302 Metastatic Gastric Cancer
Date cut-off: MARCH 2018

FORM3-01 - Time to first adverse event - TA395005302 Metastatic Gastric Cancer - Safety population (N=503)
Time to first adverse event of CTC-grade >=3 - Analysis excluding Adverse Events in relation to laboratory findings
Overall



03DEC2018
TA395005302 Metastatic Gastric Cancer
Date cut-off: MARCH 2018

FORM3-01 - Time to first adverse event - TA395005302 Metastatic Gastric Cancer - Safety population (N=503)
Time to discontinuation due to an adverse event - Analysis excluding Adverse Events in relation to laboratory findings
Overall

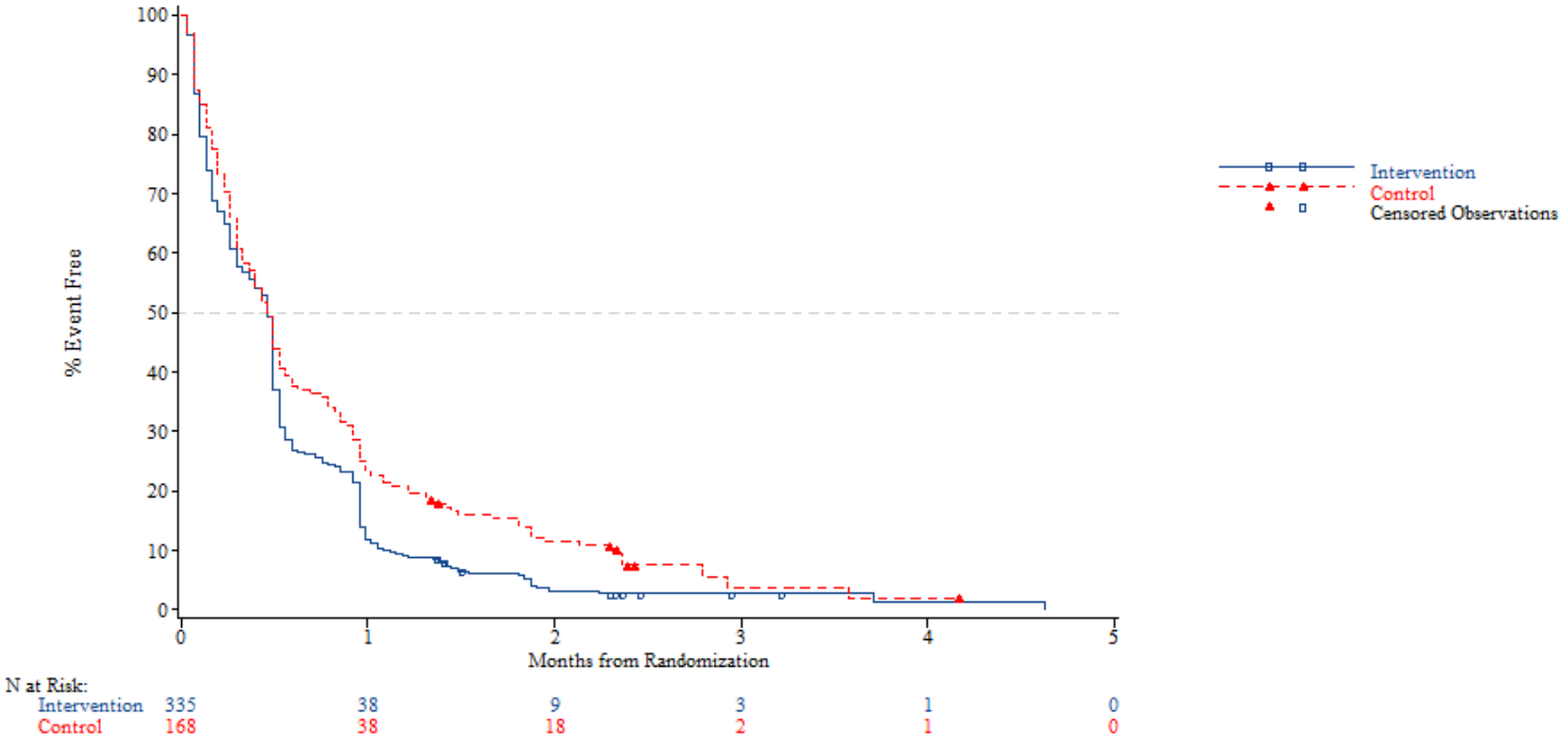


03DEC2018
TA395005302 Metastatic Gastric Cancer
Date cut-off: MARCH 2018

Anhang 4-G3.2: Sensitivitätsanalyse für Zeit bis zum Auftreten von UE unter Ausschluss von Ereignissen, die als Progression der Erkrankung angesehen werden (AT-Population)

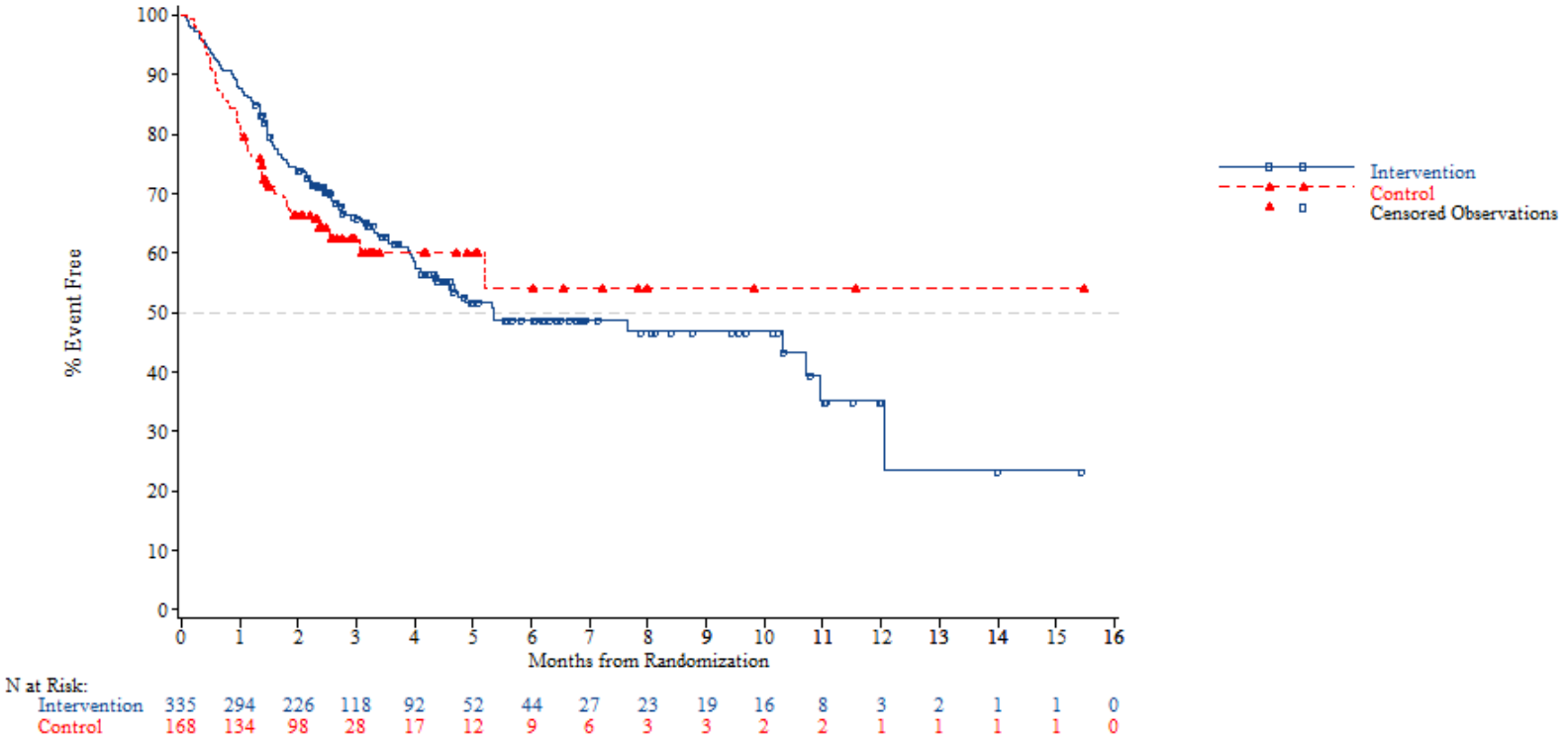
Anhang 4-G3.2.1: Kaplan-Meier Plots für Zeit bis zum Auftreten von UE unter Ausschluss von Ereignissen, die als Progression der Erkrankung angesehen werden (AT-Population)

FORM3-01 - Time to first adverse event - TA395005302 Metastatic Gastric Cancer - Safety population (N=503)
Time to first adverse event - Analysis excluding Adverse Events in relation to disease progression
Overall



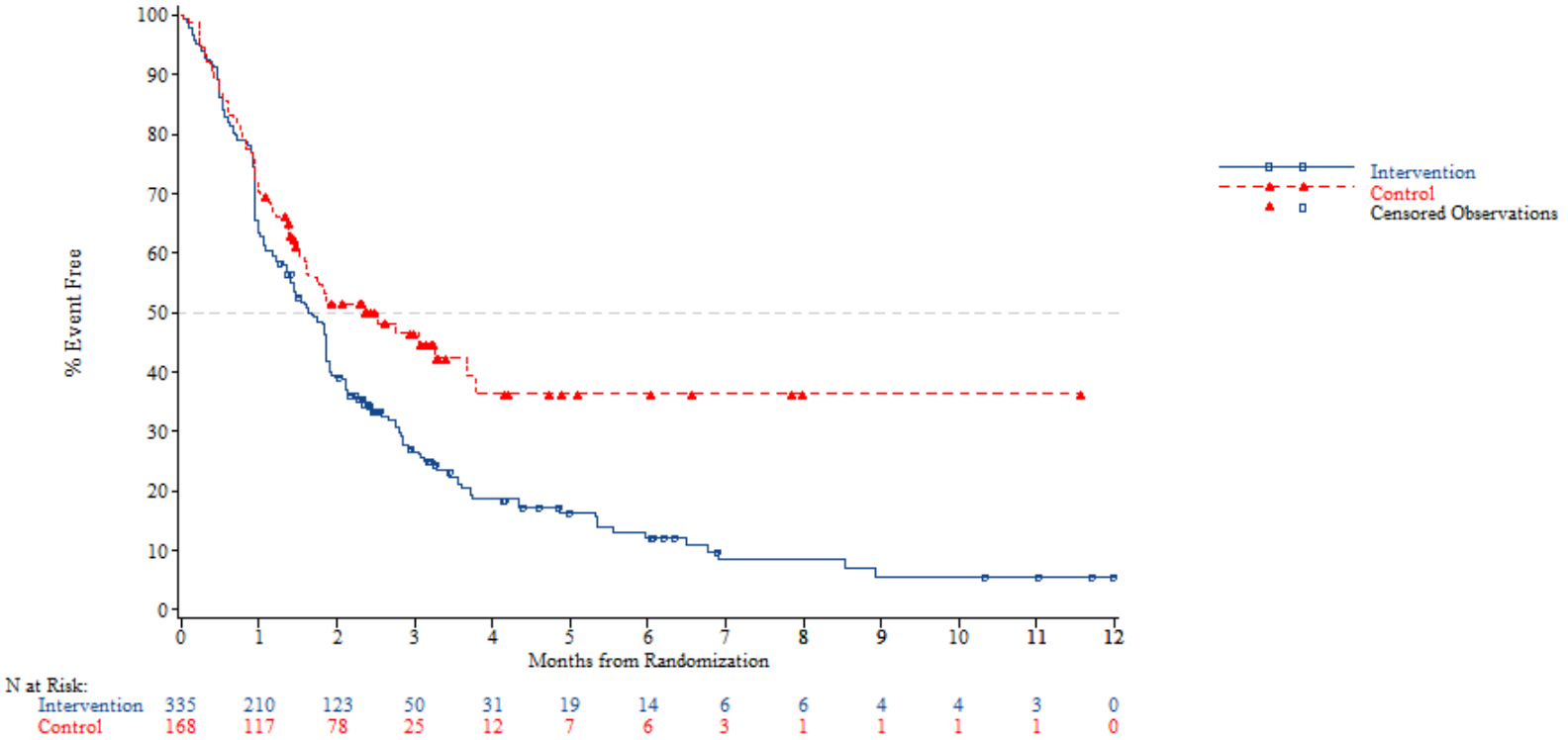
03DEC2018
TA395005302 Metastatic Gastric Cancer
Date cut-off: MARCH 2018

FORM3-01 - Time to first adverse event - TA395005302 Metastatic Gastric Cancer - Safety population (N=503)
Time to first serious adverse event - Analysis excluding Adverse Events in relation to disease progression
Overall



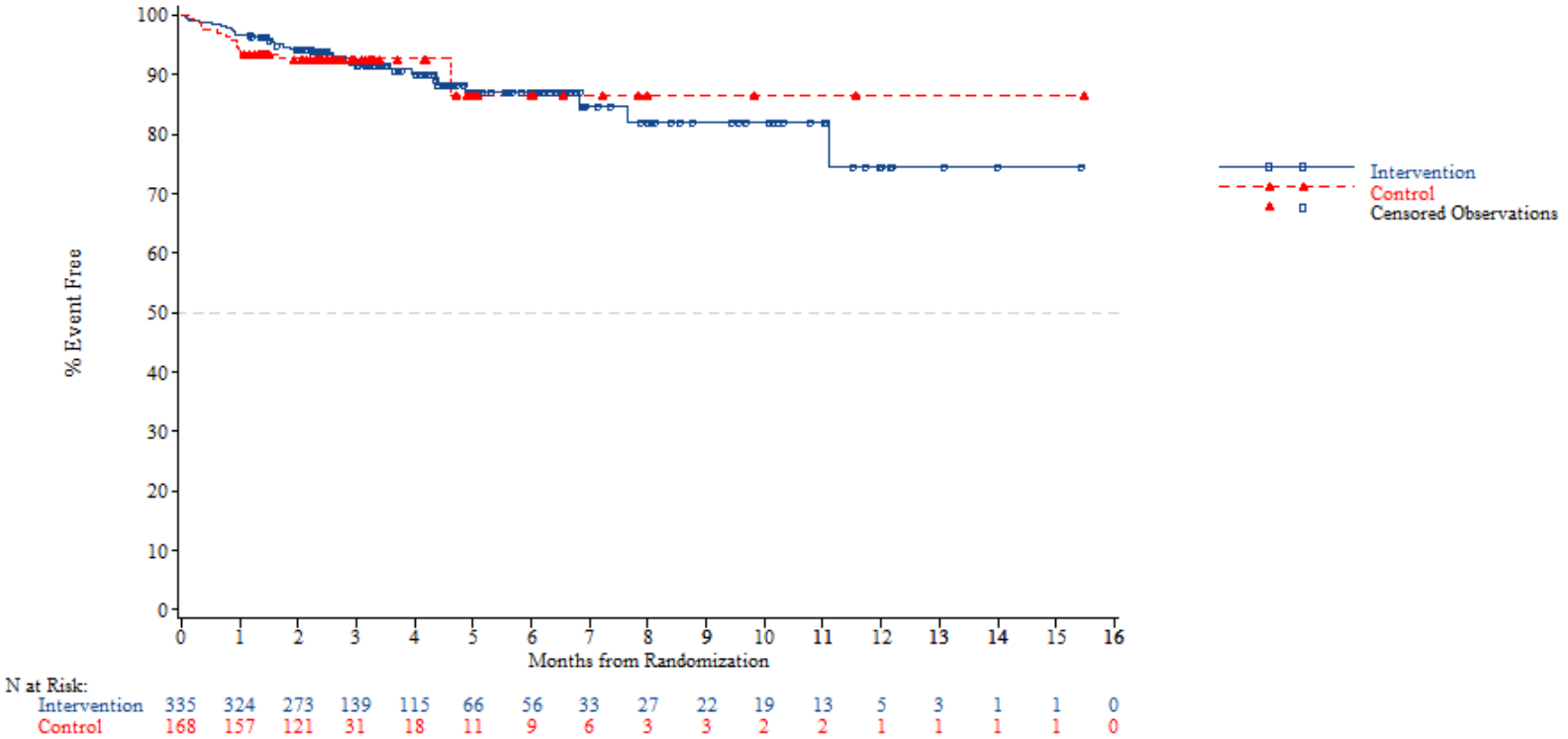
03DEC2018
TA395005302 Metastatic Gastric Cancer
Date cut-off: MARCH 2018

FORM3-01 - Time to first adverse event - TA395005302 Metastatic Gastric Cancer - Safety population (N=503)
Time to first adverse event of CTC-grade >=3 - Analysis excluding Adverse Events in relation to disease progression
Overall



03DEC2018
TA395005302 Metastatic Gastric Cancer
Date cut-off: MARCH 2018

FORM3-01 - Time to first adverse event - TA395005302 Metastatic Gastric Cancer - Safety population (N=503)
Time to discontinuation due to an adverse event - Analysis excluding Adverse Events in relation to disease progression
Overall

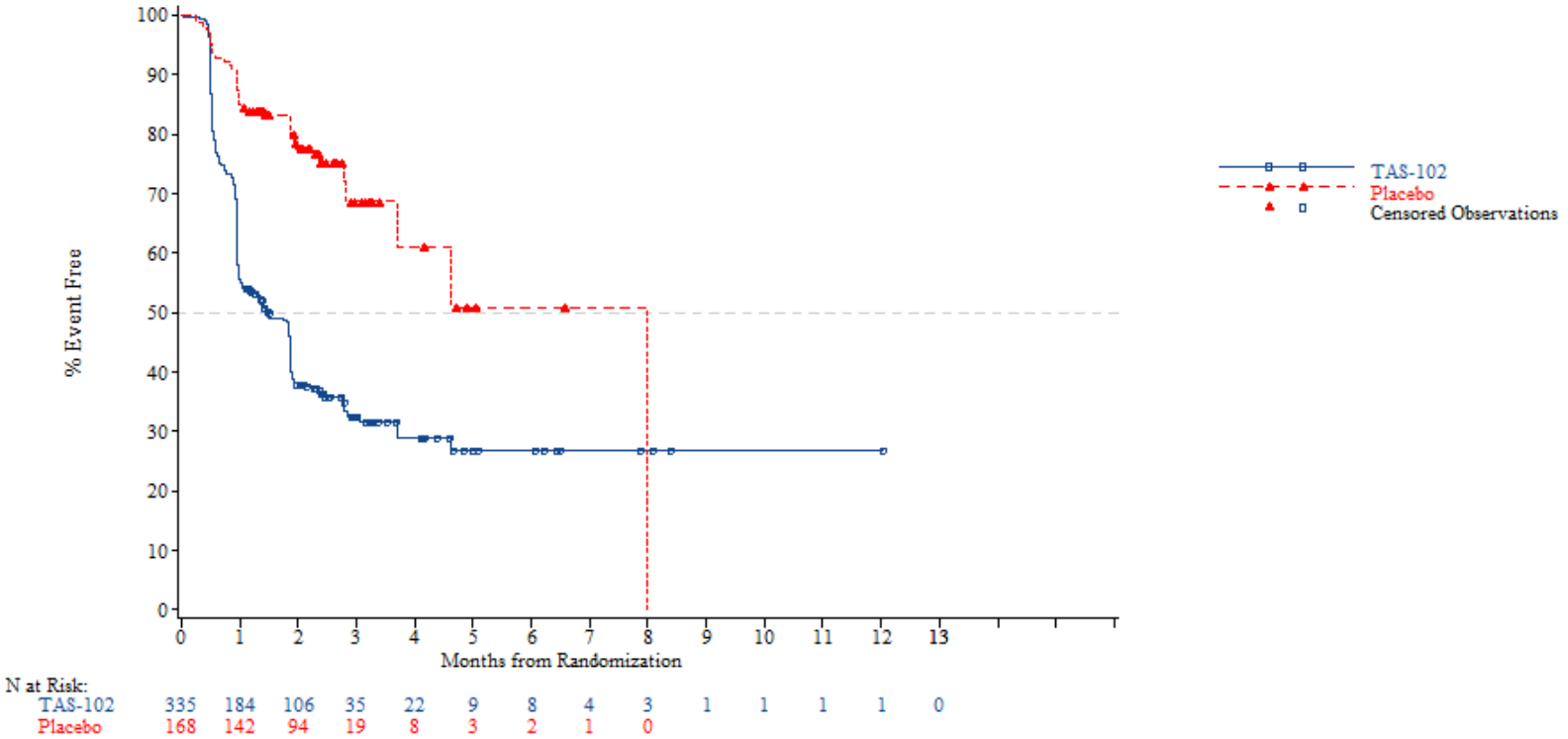


03DEC2018
TA395005302 Metastatic Gastric Cancer
Date cut-off: MARCH 2018

Anhang 4-G3.3: Häufigste UE nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT)

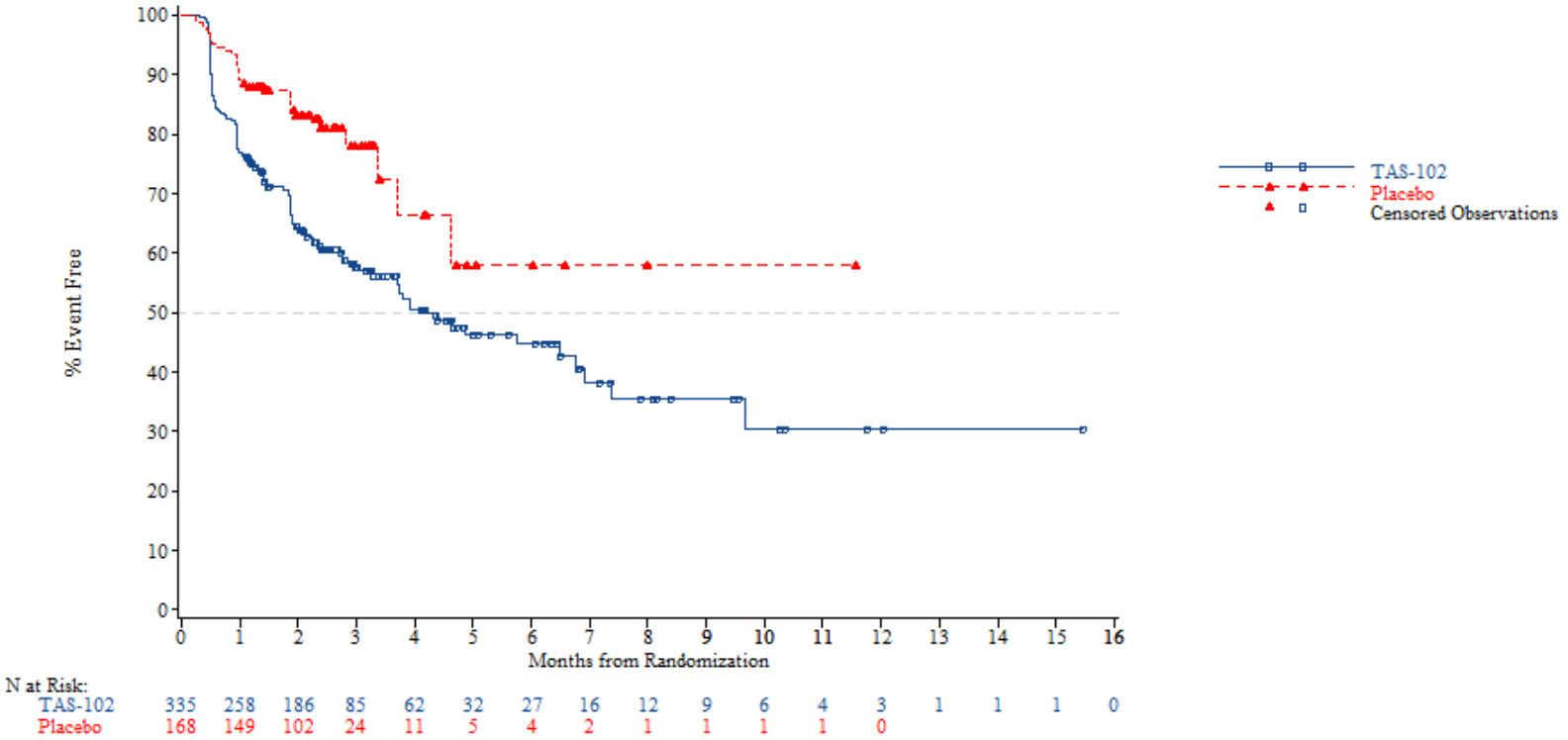
Anhang 4-G3.3.1: Kaplan-Meier Plots für Zeit bis zum Auftreten eines UE nach SOC und PT (Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem der Behandlungsarme aufgetreten sind) (AT Population)

FORM3-01 - Time to first adverse event - Most frequent (>=10% in either treatment group) - TA395005302 Metastatic Gastric Cancer - Safety population (N=503)
Blood and lymphatic system disorders
Overall



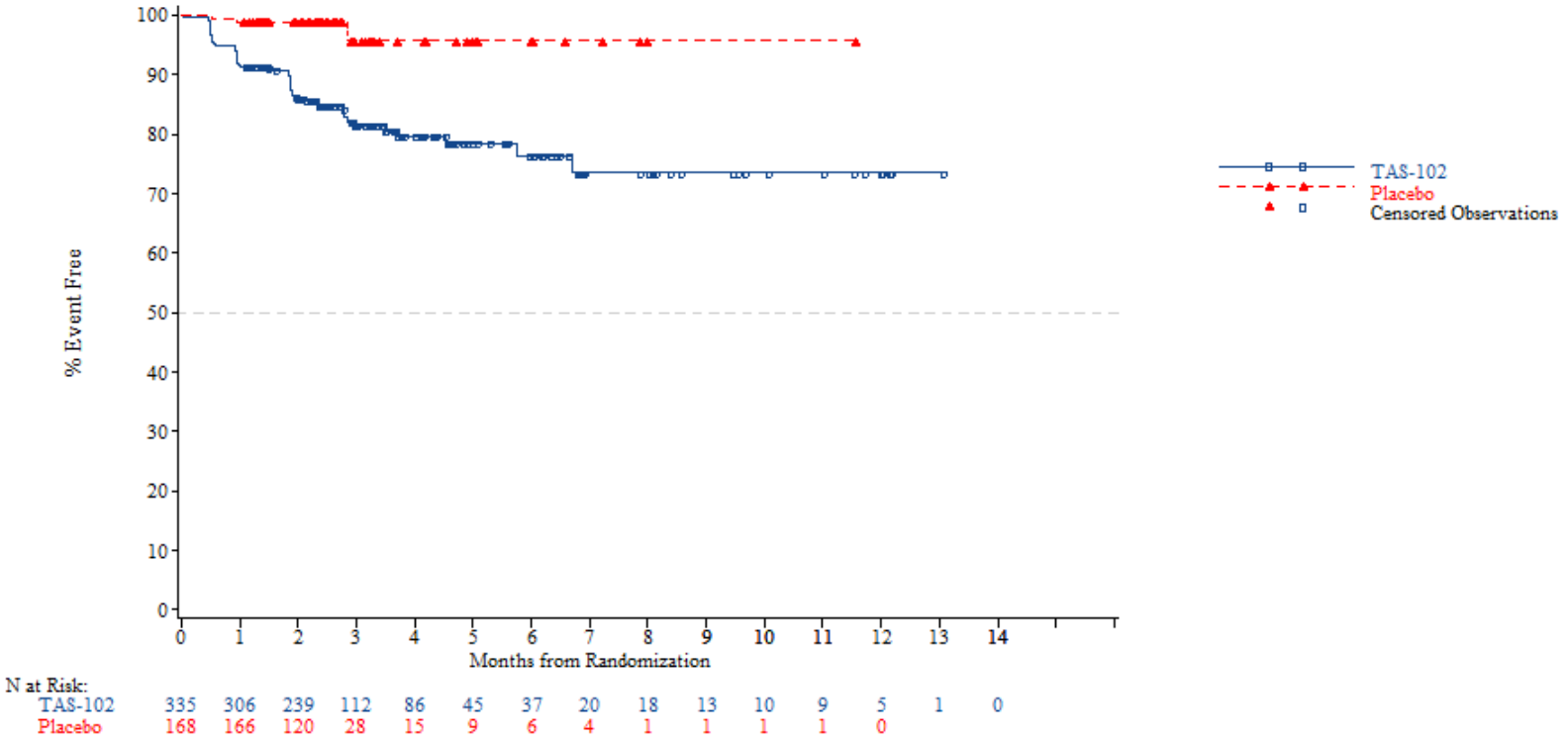
03DEC2018
TA395005302 Metastatic Gastric Cancer
Date of cut off: MARCH 2018

FORM3-01 - Time to first adverse event - Most frequent (>=10% in either treatment group) - TA395005302 Metastatic Gastric Cancer - Safety population (N=503)
Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Overall



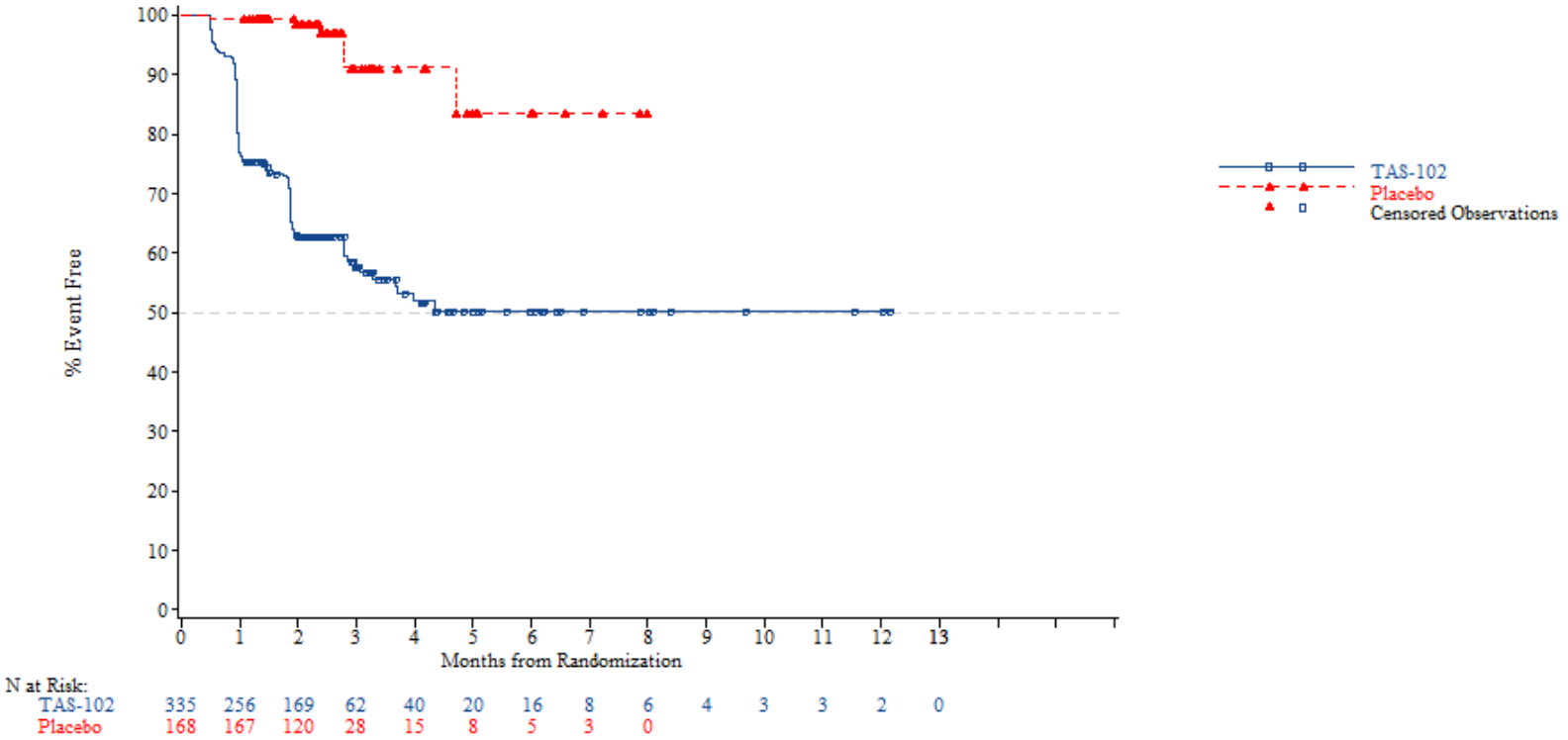
03DEC2018
TA395005302 Metastatic Gastric Cancer
Date of cut off: MARCH 2018

FORM3-01 - Time to first adverse event - Most frequent (>=10% in either treatment group) - TA395005302 Metastatic Gastric Cancer - Safety population (N=503)
Blood and lymphatic system disorders - Leukopenia
Overall



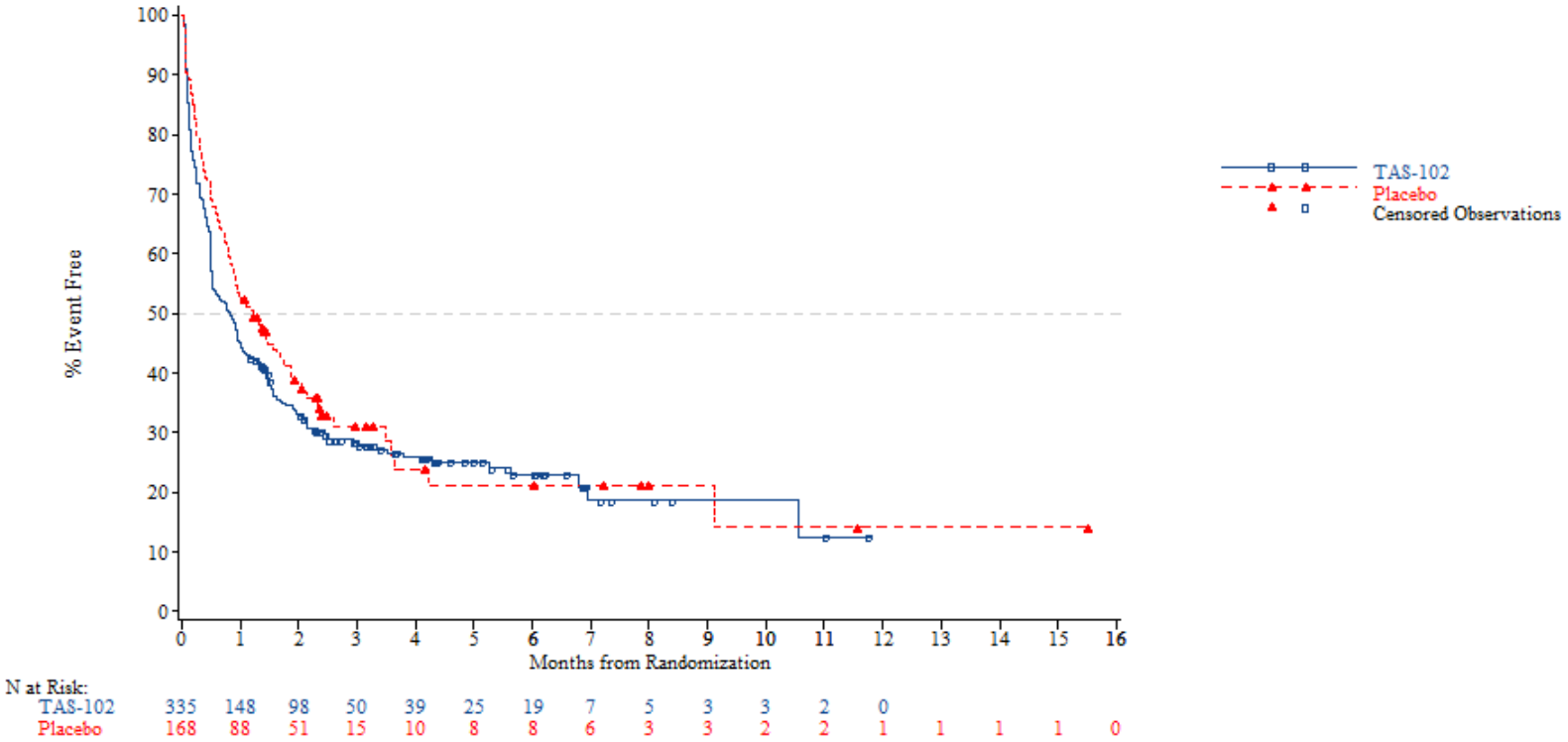
03DEC2018
TA395005302 Metastatic Gastric Cancer
Date of cut off: MARCH 2018

FORM3-01 - Time to first adverse event - Most frequent (>=10% in either treatment group) - TA395005302 Metastatic Gastric Cancer - Safety population (N=503)
Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Overall



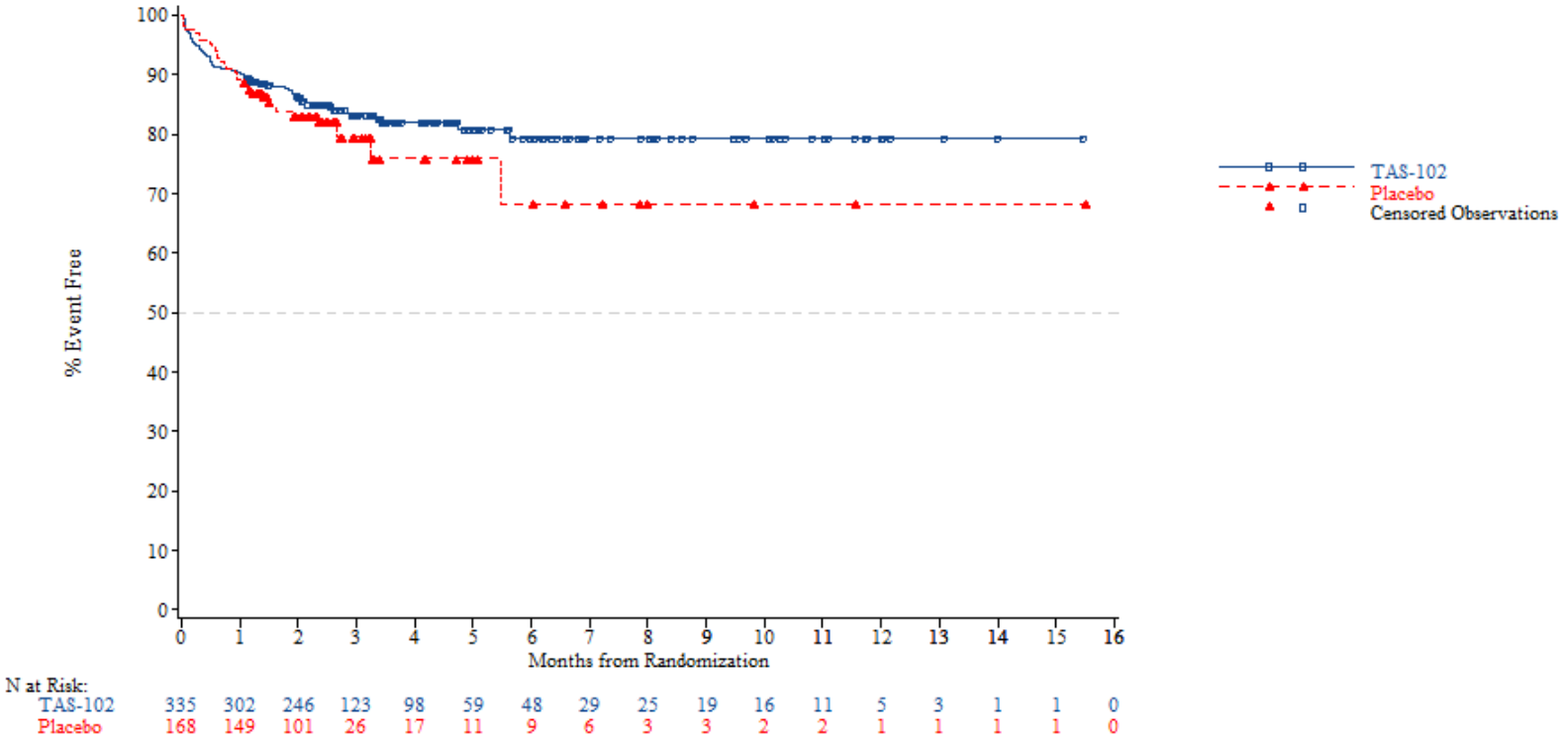
03DEC2018
TA395005302 Metastatic Gastric Cancer
Date of cut off: MARCH 2018

FORM3-01 - Time to first adverse event - Most frequent (>=10% in either treatment group) - TA395005302 Metastatic Gastric Cancer - Safety population (N=503)
Gastrointestinal disorders
Overall



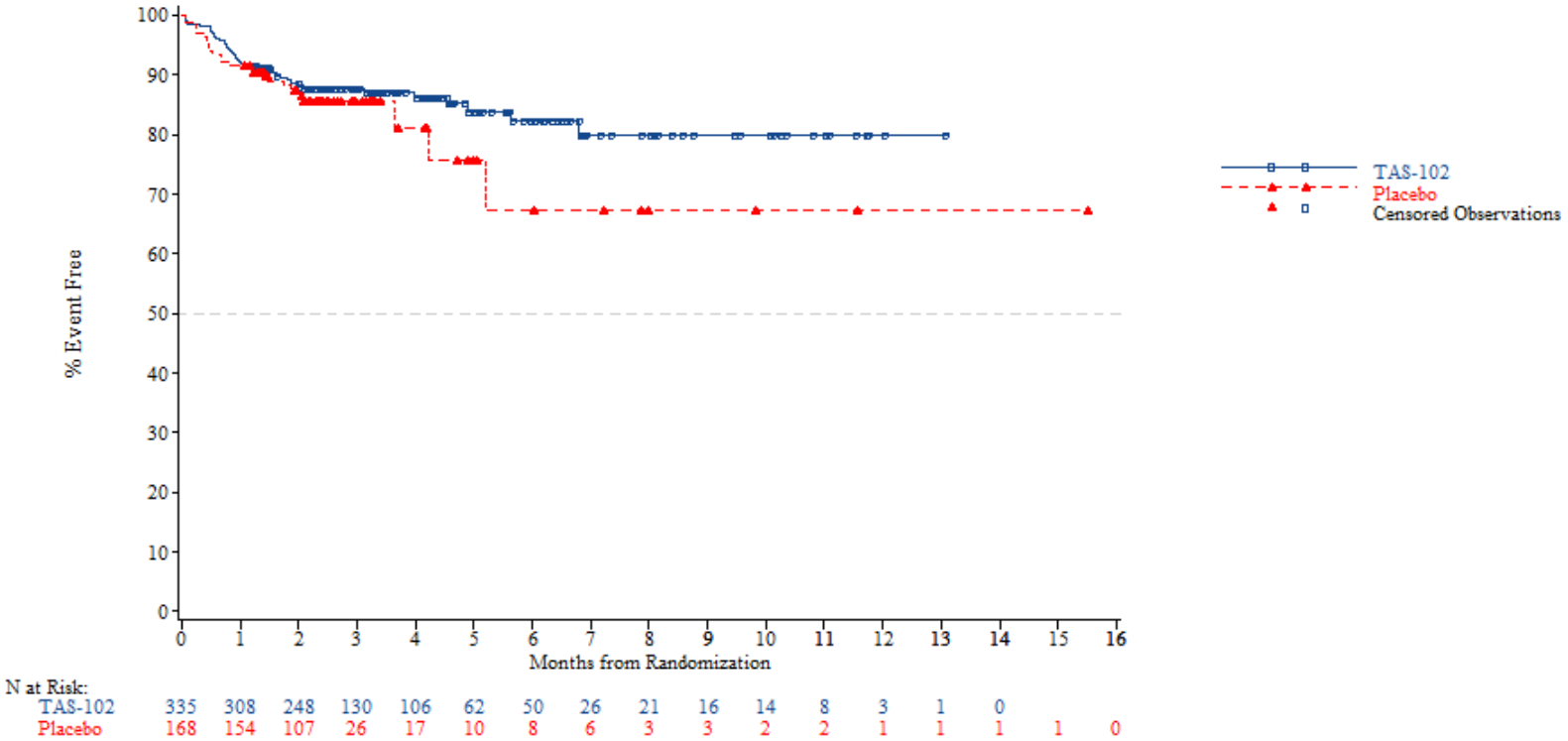
03DEC2018
TA395005302 Metastatic Gastric Cancer
Date of cut off: MARCH 2018

FORM3-01 - Time to first adverse event - Most frequent (>=10% in either treatment group) - TA395005302 Metastatic Gastric Cancer - Safety population (N=503)
Gastrointestinal disorders - Abdominal pain
Overall



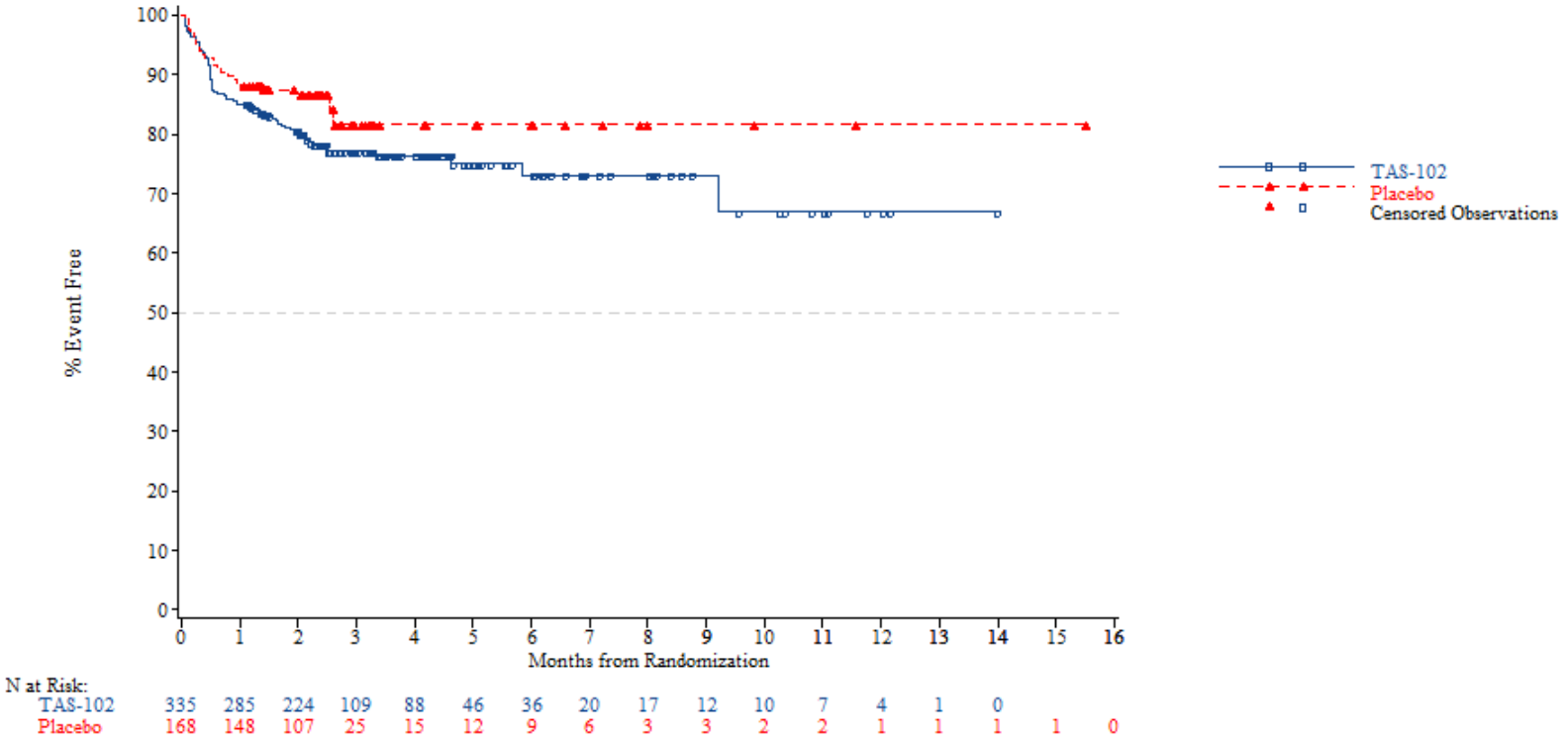
03DEC2018
TA395005302 Metastatic Gastric Cancer
Date of cut off: MARCH 2018

FORM3-01 - Time to first adverse event - Most frequent (>=10% in either treatment group) - TA395005302 Metastatic Gastric Cancer - Safety population (N=503)
Gastrointestinal disorders - Constipation
Overall



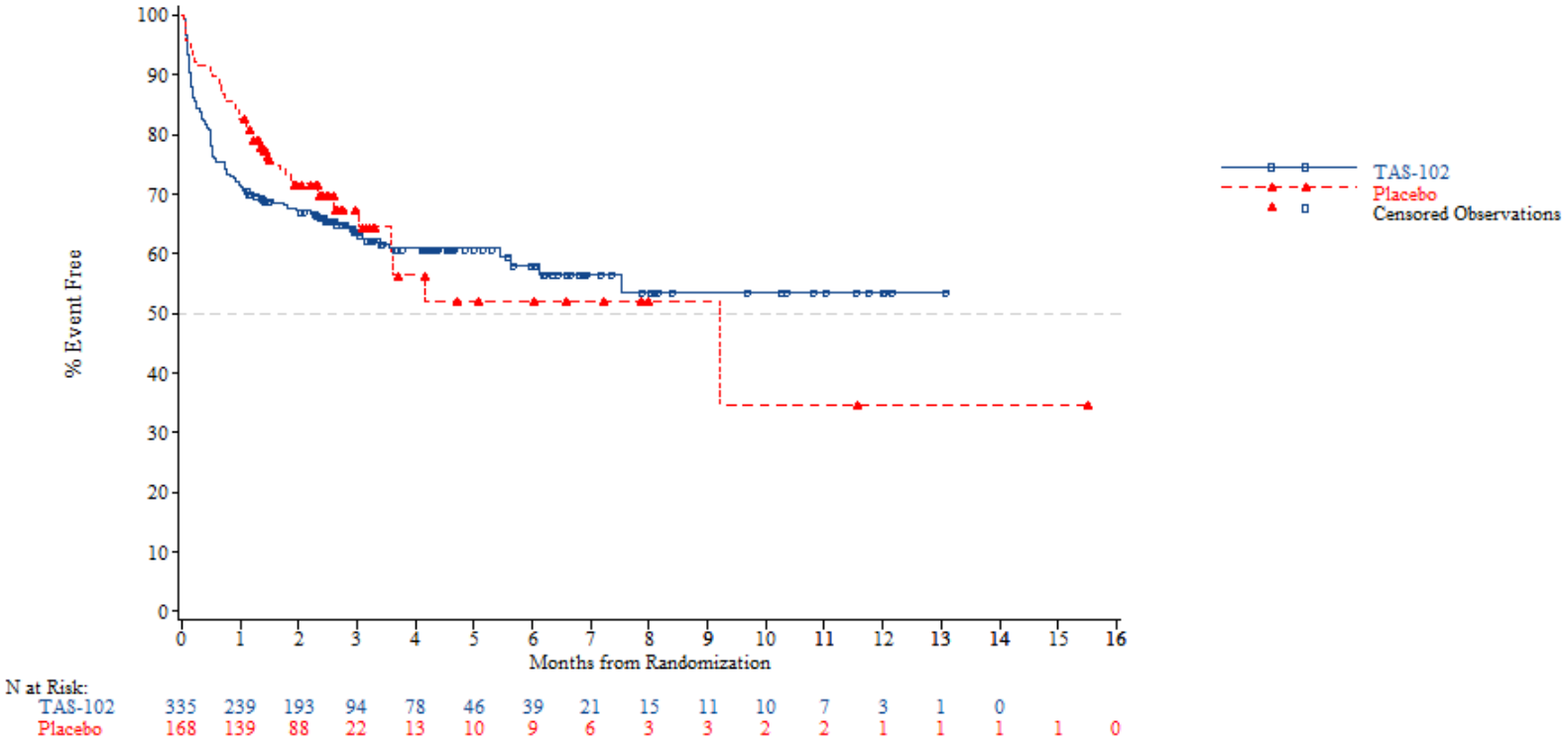
03DEC2018
TA395005302 Metastatic Gastric Cancer
Date of cut off: MARCH 2018

FORM3-01 - Time to first adverse event - Most frequent (>=10% in either treatment group) - TA395005302 Metastatic Gastric Cancer - Safety population (N=503)
Gastrointestinal disorders - Diarrhoea
Overall



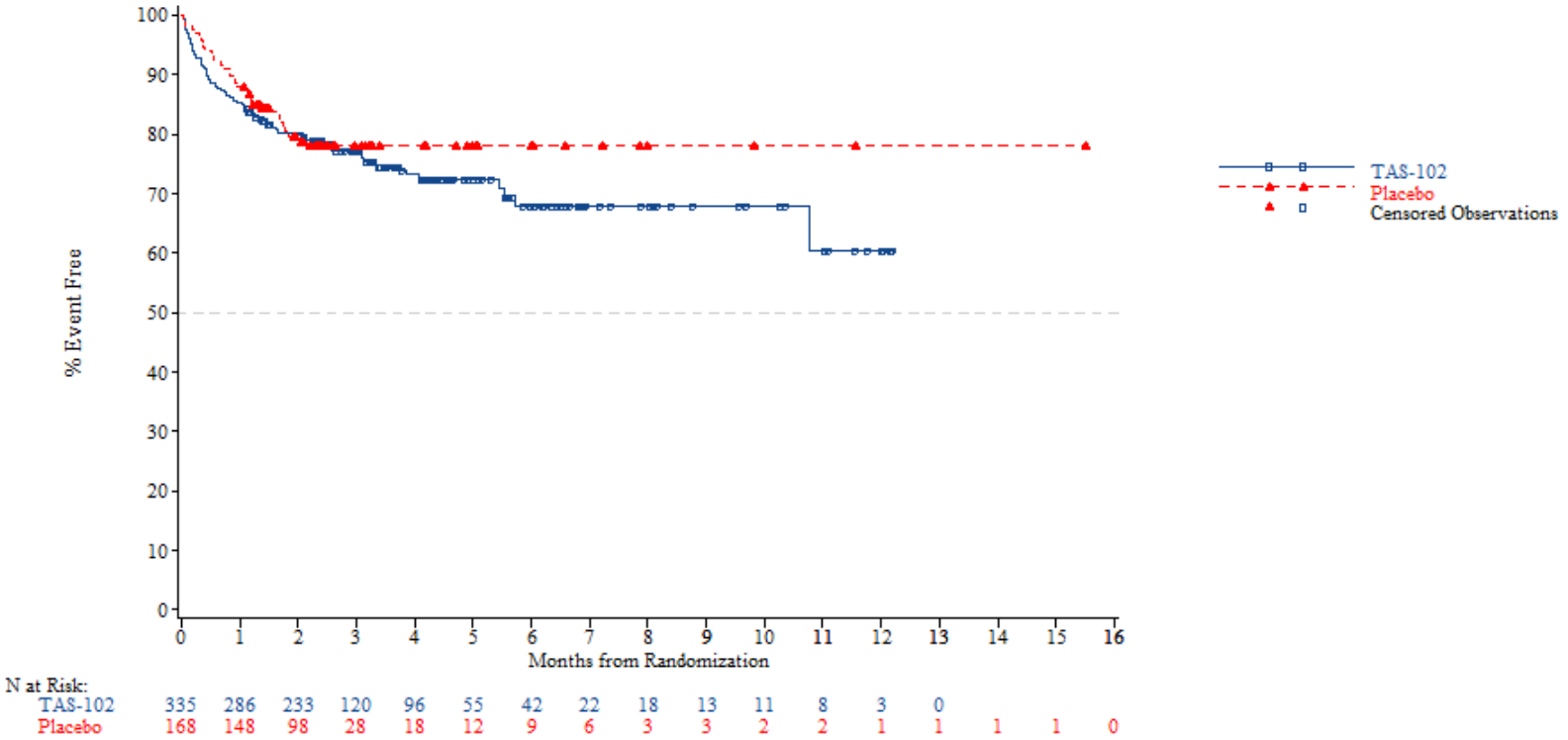
03DEC2018
TA395005302 Metastatic Gastric Cancer
Date of cut off: MARCH 2018

FORM3-01 - Time to first adverse event - Most frequent (>=10% in either treatment group) - TA395005302 Metastatic Gastric Cancer - Safety population (N=503)
Gastrointestinal disorders - Nausea
Overall



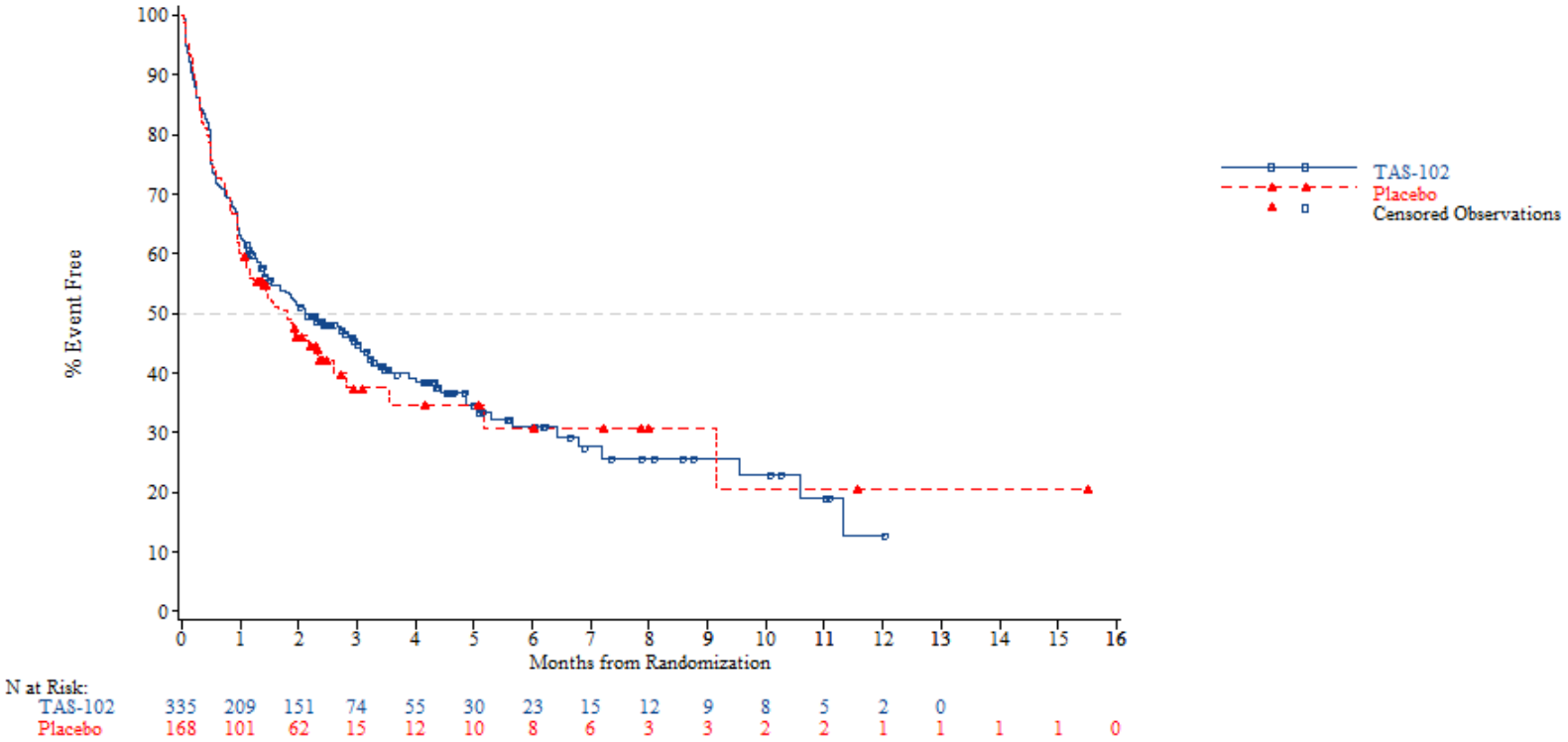
03DEC2018
TA395005302 Metastatic Gastric Cancer
Date of cut off: MARCH 2018

FORM3-01 - Time to first adverse event - Most frequent (>=10% in either treatment group) - TA395005302 Metastatic Gastric Cancer - Safety population (N=503)
Gastrointestinal disorders - Vomiting
Overall



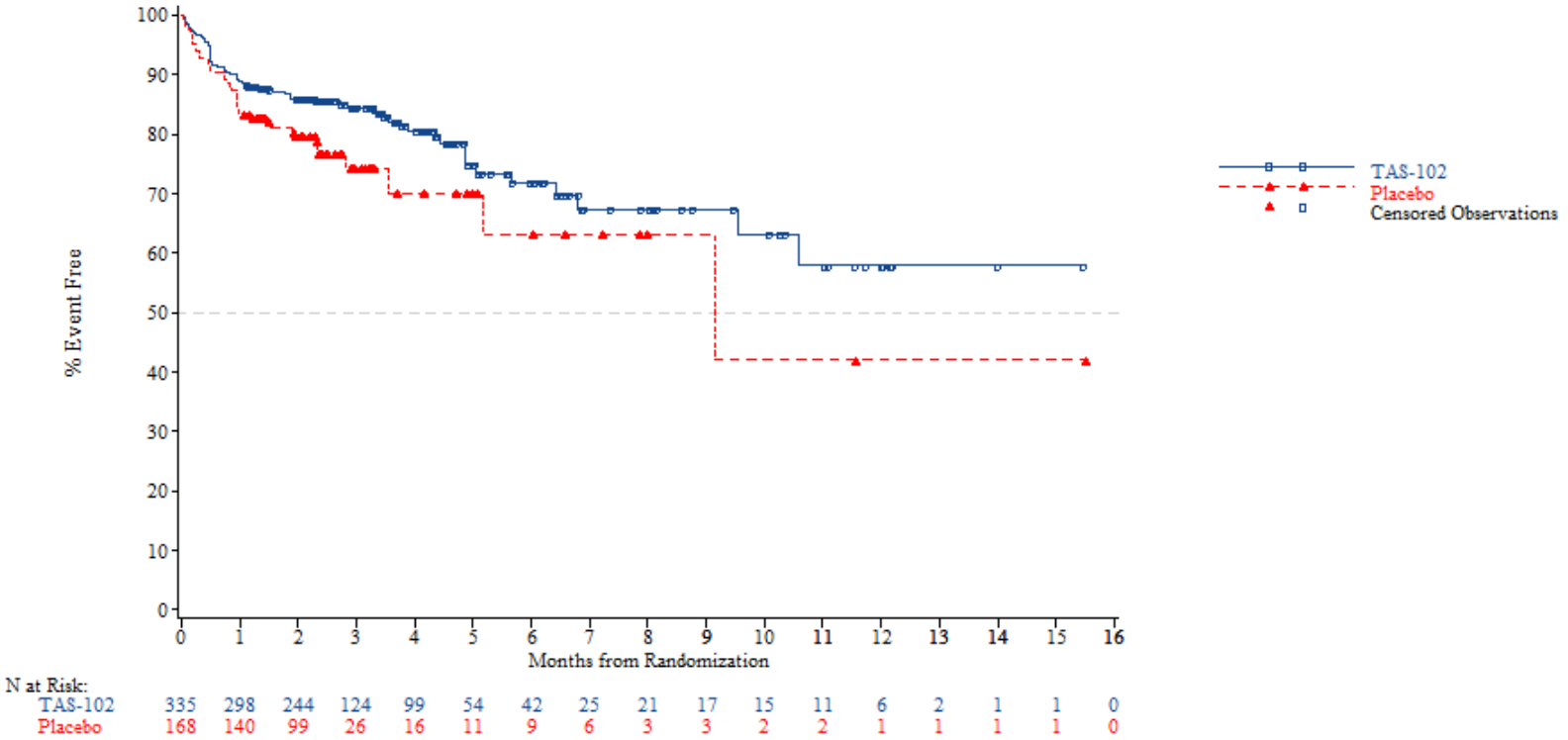
03DEC2018
TA395005302 Metastatic Gastric Cancer
Date of cut off: MARCH 2018

FORM3-01 - Time to first adverse event - Most frequent (>=10% in either treatment group) - TA395005302 Metastatic Gastric Cancer - Safety population (N=503)
General disorders and administration site conditions
Overall



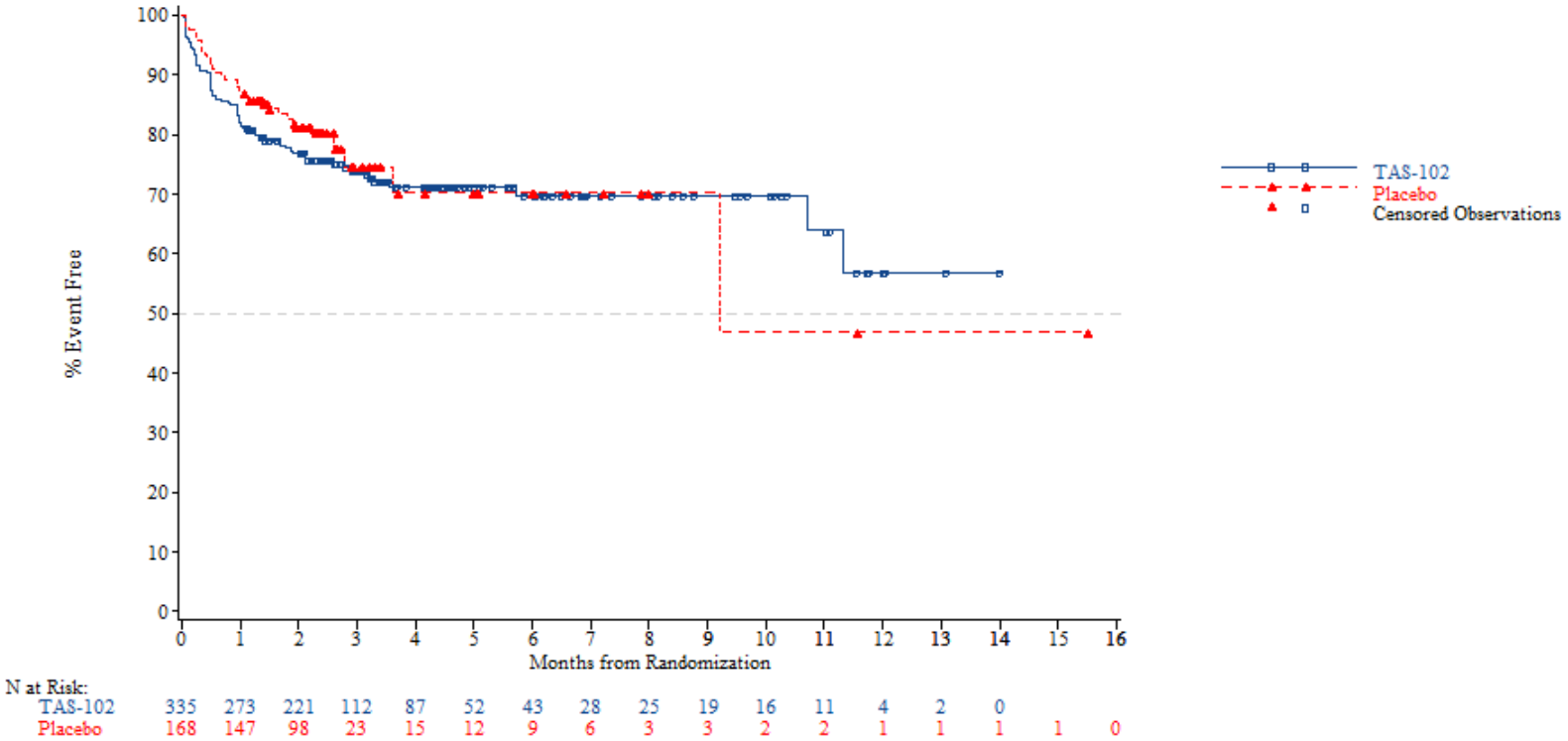
03DEC2018
TA395005302 Metastatic Gastric Cancer
Date of cut off: MARCH 2018

FORM3-01 - Time to first adverse event - Most frequent (>=10% in either treatment group) - TA395005302 Metastatic Gastric Cancer - Safety population (N=503)
General disorders and administration site conditions - Asthenia
Overall



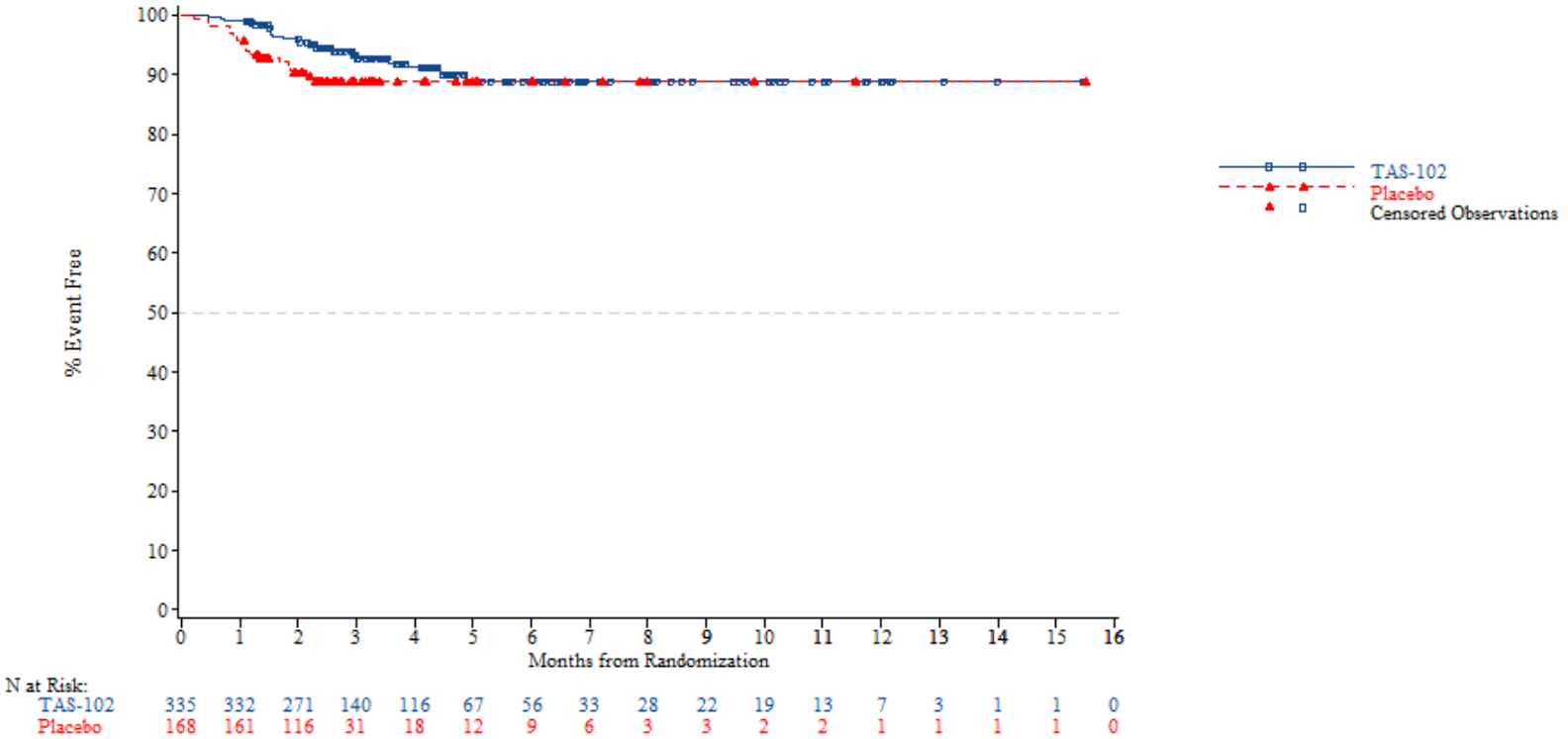
03DEC2018
TA395005302 Metastatic Gastric Cancer
Date of cut off: MARCH 2018

FORM3-01 - Time to first adverse event - Most frequent (>=10% in either treatment group) - TA395005302 Metastatic Gastric Cancer - Safety population (N=503)
General disorders and administration site conditions - Fatigue
Overall



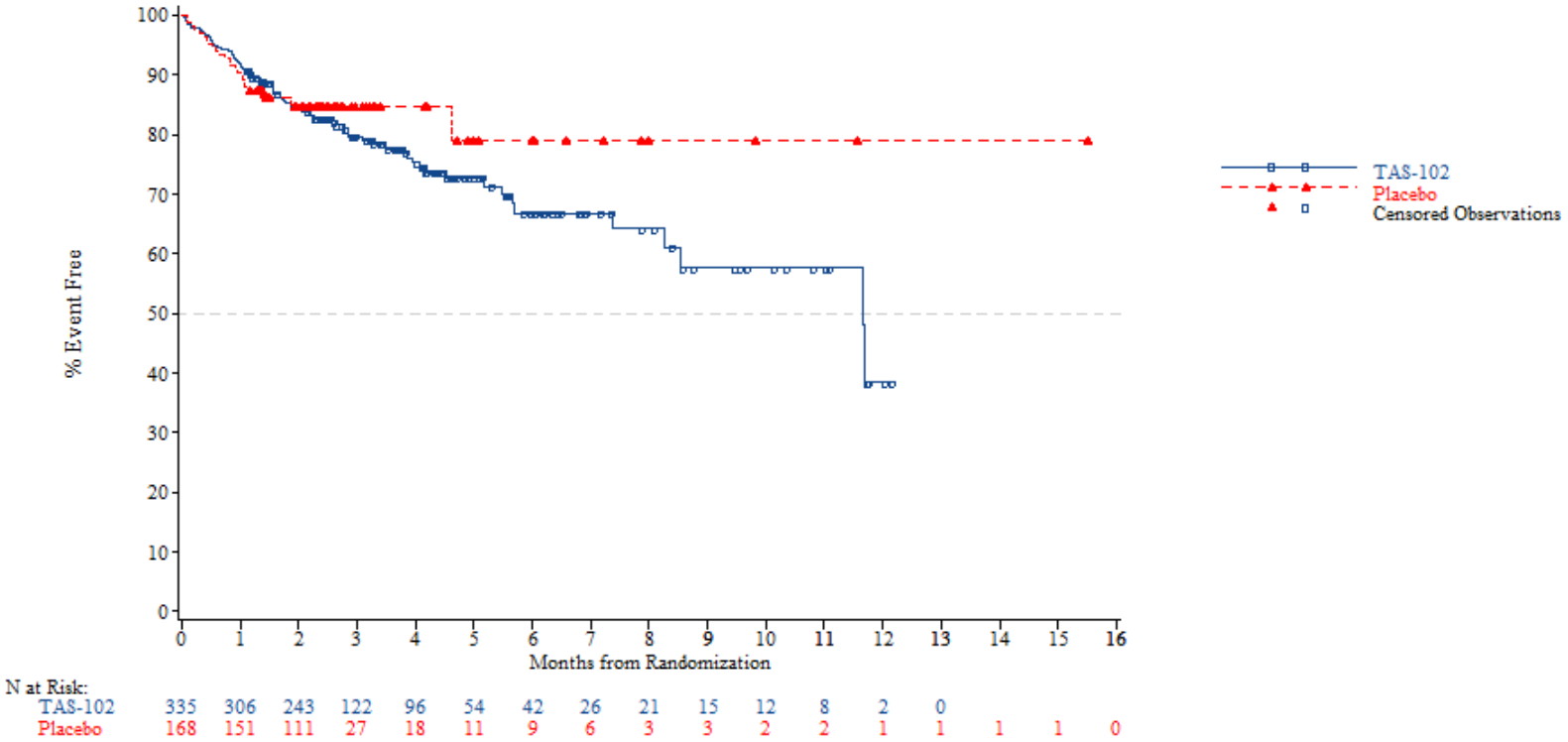
03DEC2018
TA395005302 Metastatic Gastric Cancer
Date of cut off: MARCH 2018

FORM3-01 - Time to first adverse event - Most frequent (>=10% in either treatment group) - TA395005302 Metastatic Gastric Cancer - Safety population (N=503)
General disorders and administration site conditions - General physical health deterioration
Overall



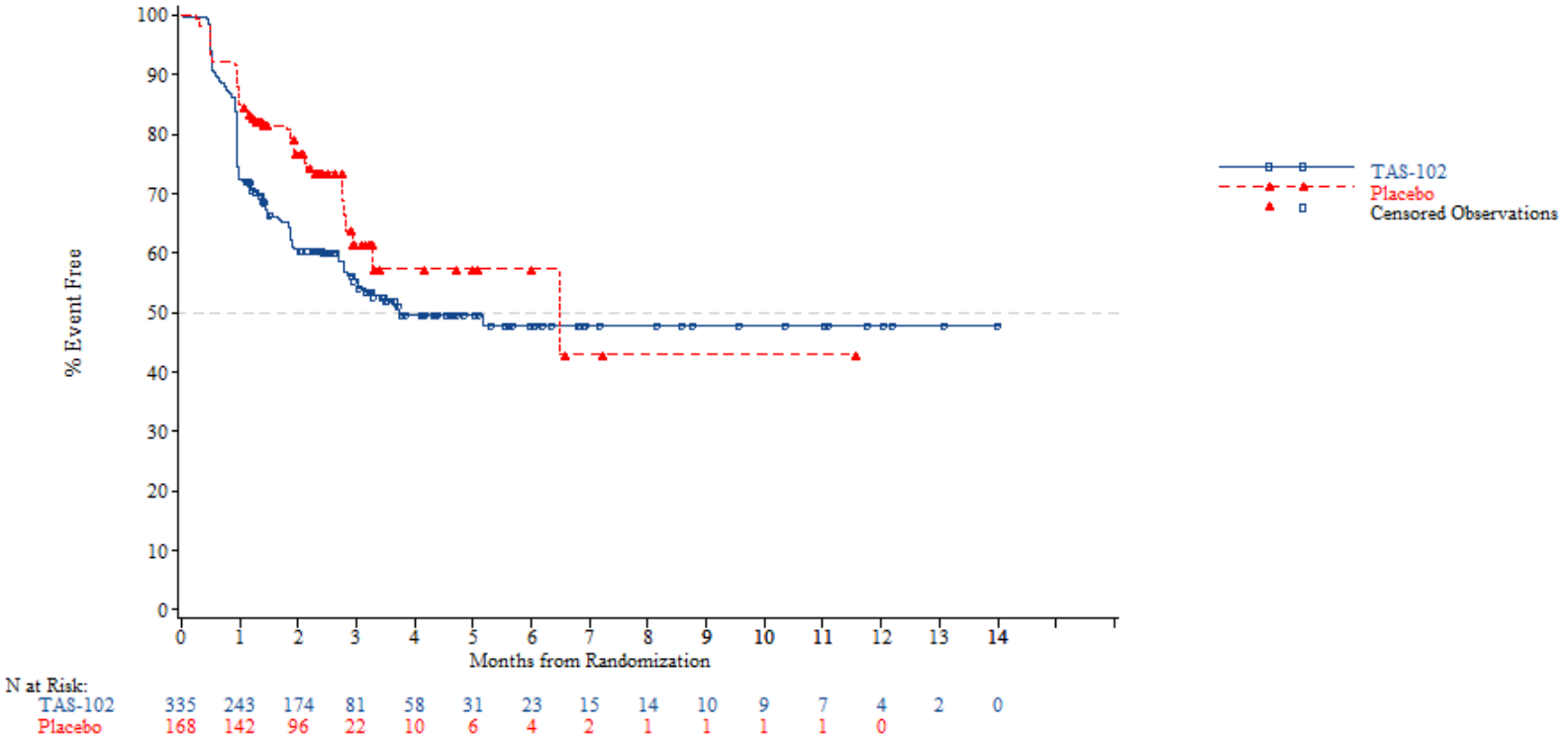
03DEC2018
TA395005302 Metastatic Gastric Cancer
Date of cut off: MARCH 2018

FORM3-01 - Time to first adverse event - Most frequent (>=10% in either treatment group) - TA395005302 Metastatic Gastric Cancer - Safety population (N=503)
Infections and infestations
Overall



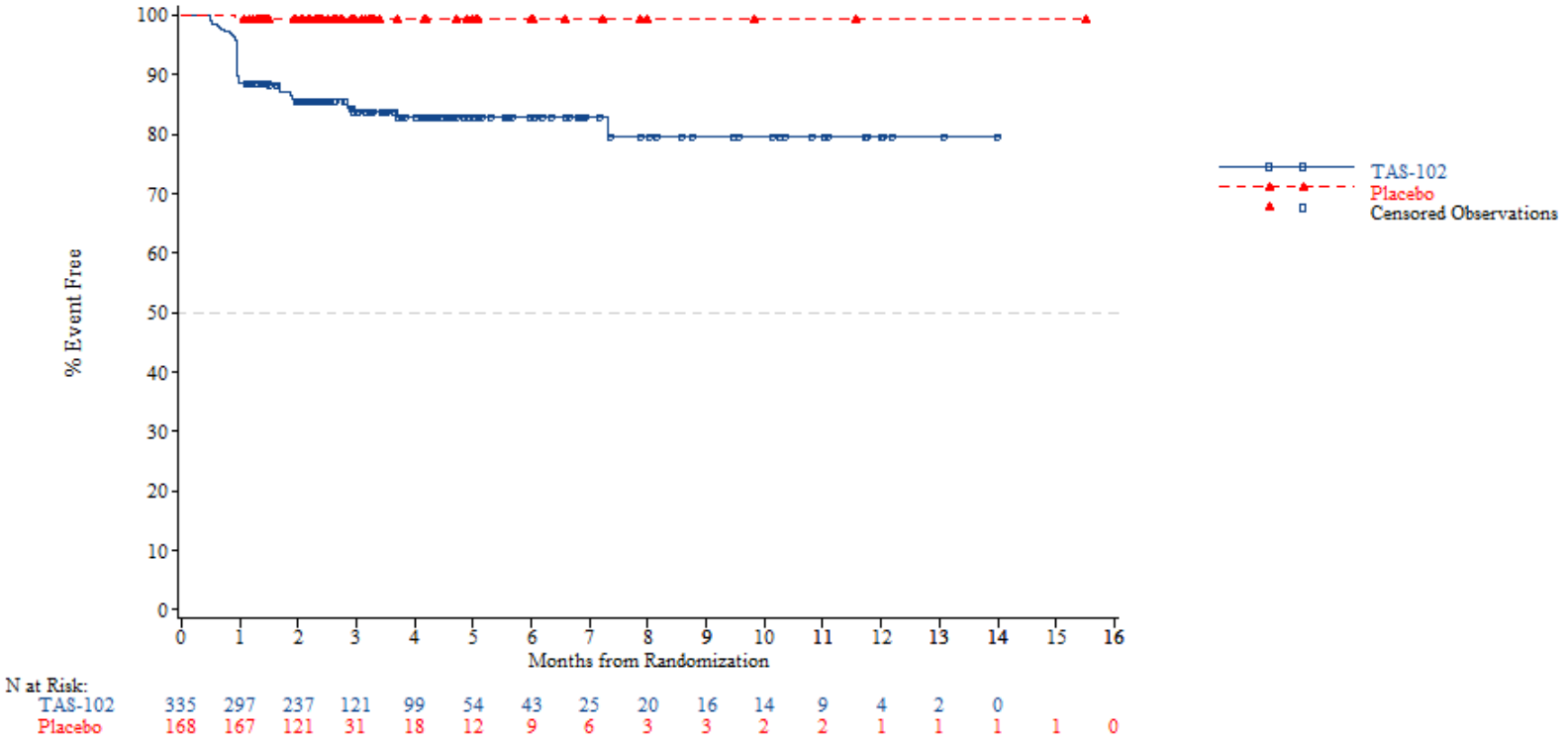
03DEC2018
TA395005302 Metastatic Gastric Cancer
Date of cut off: MARCH 2018

FORM3-01 - Time to first adverse event - Most frequent (>=10% in either treatment group) - TA395005302 Metastatic Gastric Cancer - Safety population (N=503)
Investigations
Overall



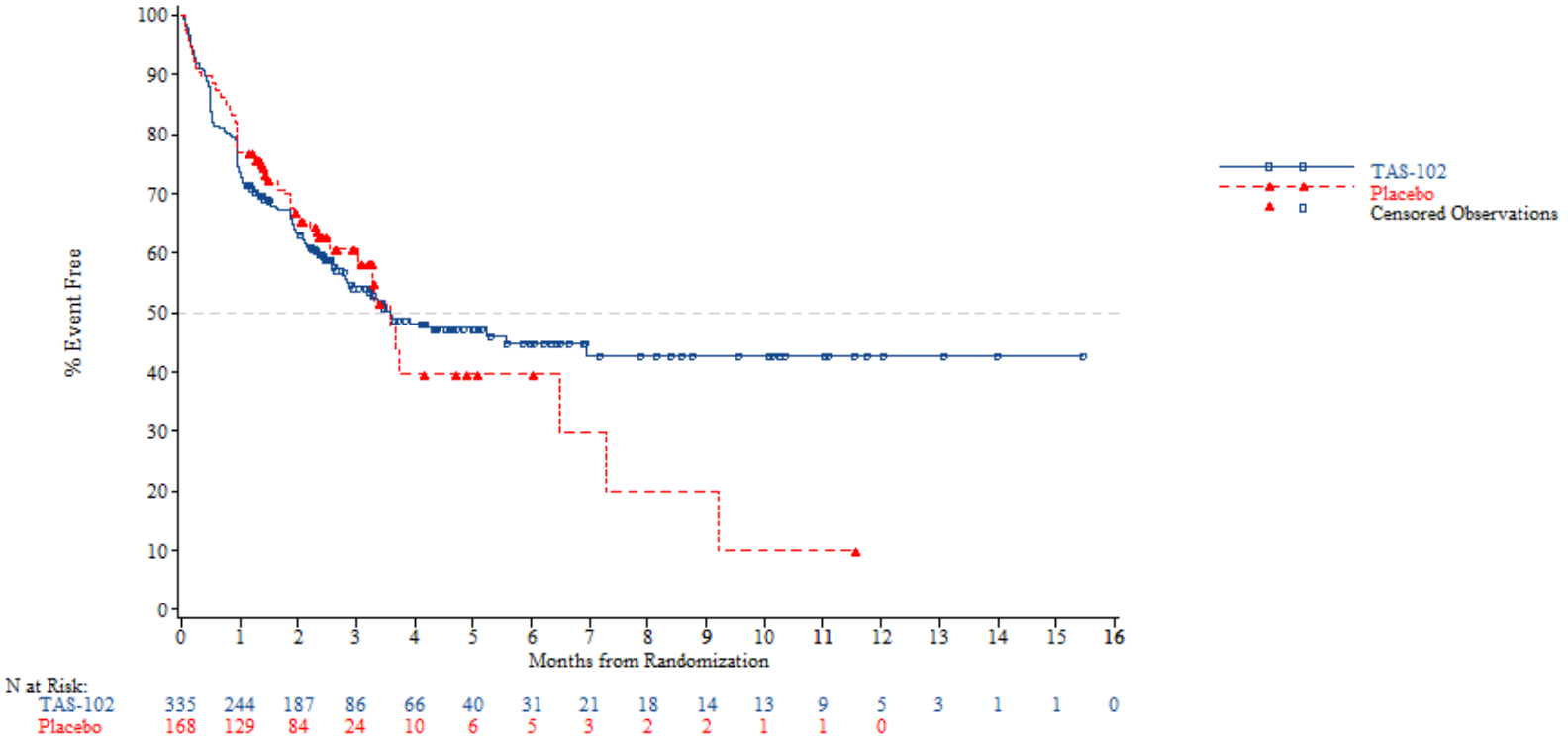
03DEC2018
TA395005302 Metastatic Gastric Cancer
Date of cut off: MARCH 2018

FORM3-01 - Time to first adverse event - Most frequent (>=10% in either treatment group) - TA395005302 Metastatic Gastric Cancer - Safety population (N=503)
Investigations - Neutrophil count decreased
Overall



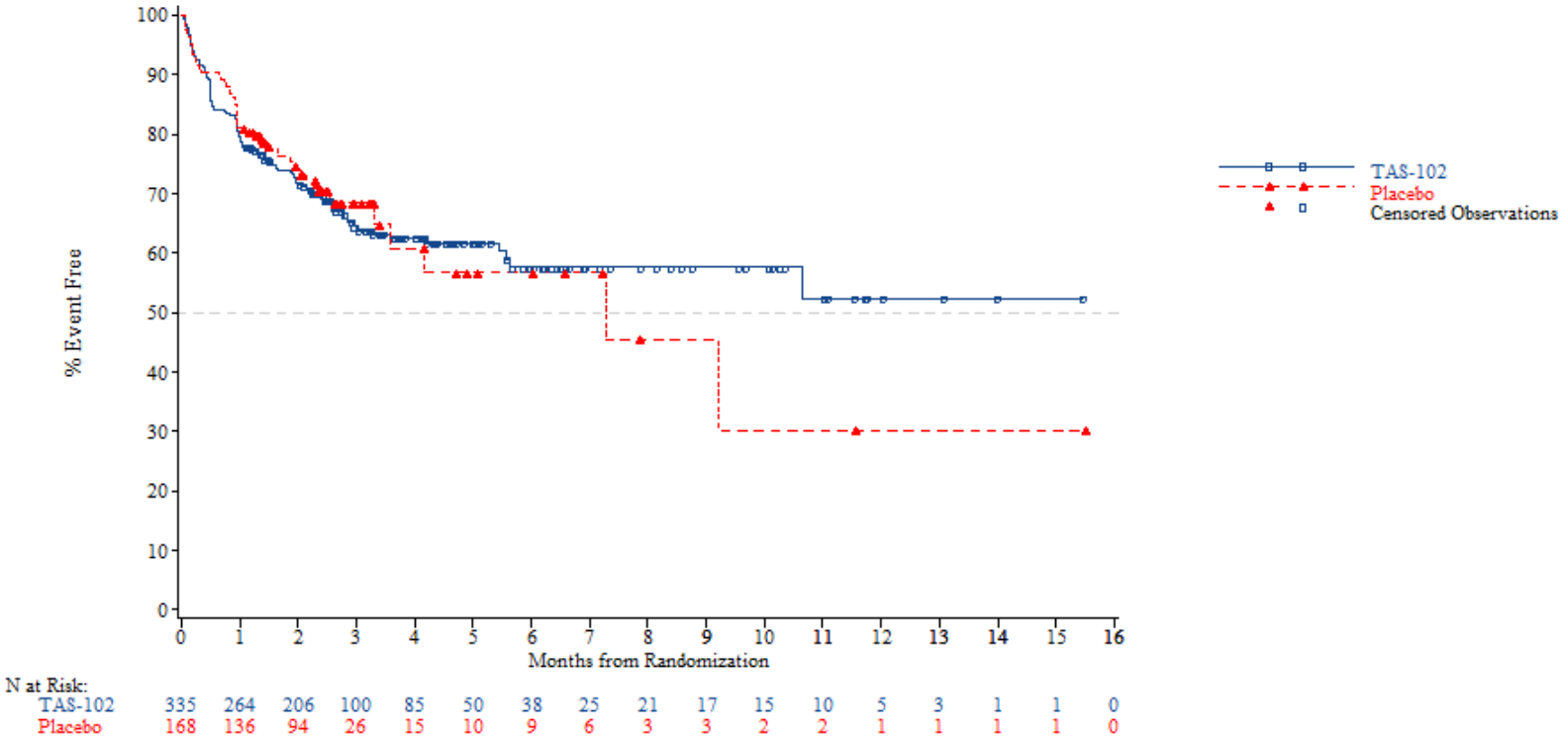
03DEC2018
TA395005302 Metastatic Gastric Cancer
Date of cut off: MARCH 2018

FORM3-01 - Time to first adverse event - Most frequent (>=10% in either treatment group) - TA395005302 Metastatic Gastric Cancer - Safety population (N=503)
Metabolism and nutrition disorders
Overall



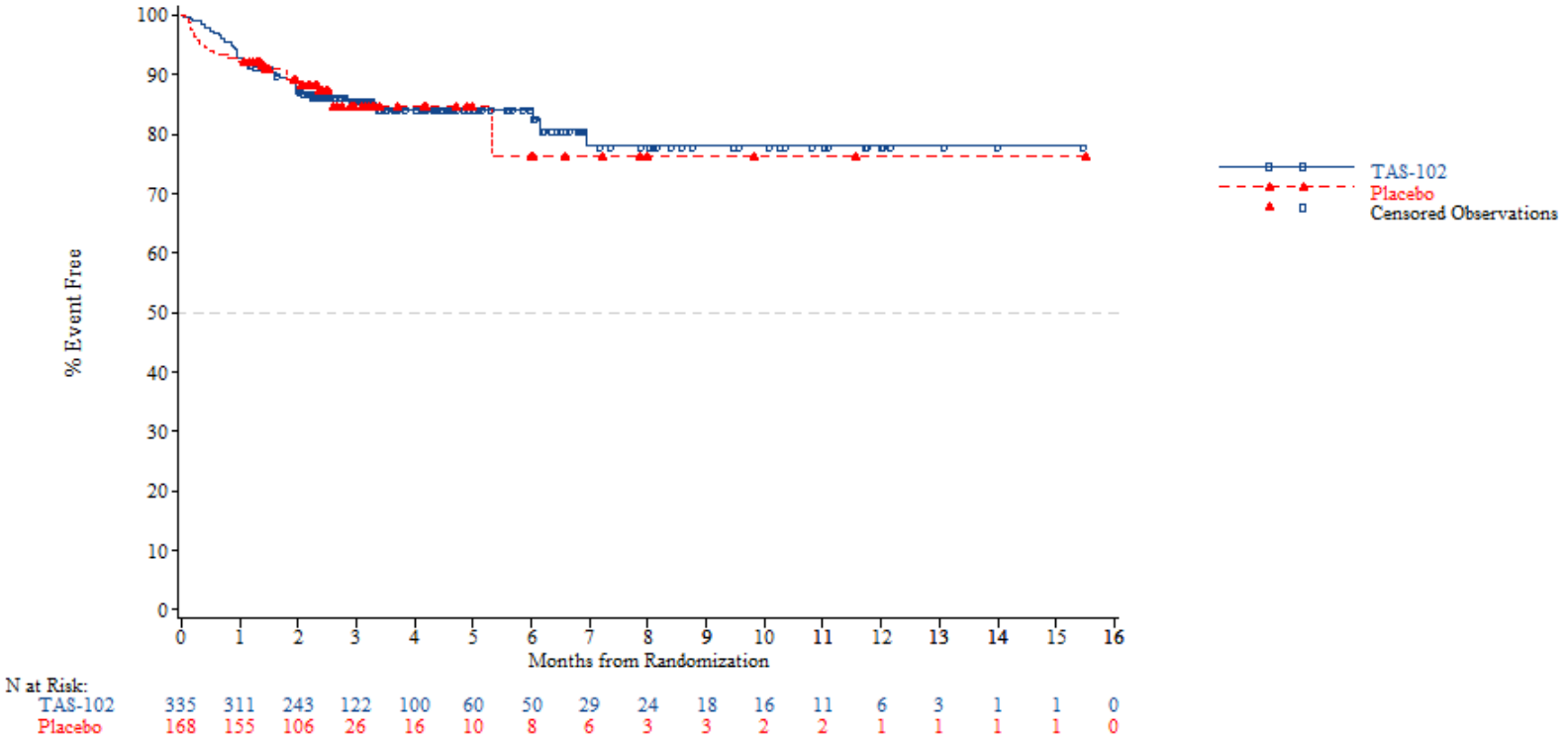
03DEC2018
TA395005302 Metastatic Gastric Cancer
Date of cut off: MARCH 2018

FORM3-01 - Time to first adverse event - Most frequent (>=10% in either treatment group) - TA395005302 Metastatic Gastric Cancer - Safety population (N=503)
Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite
Overall



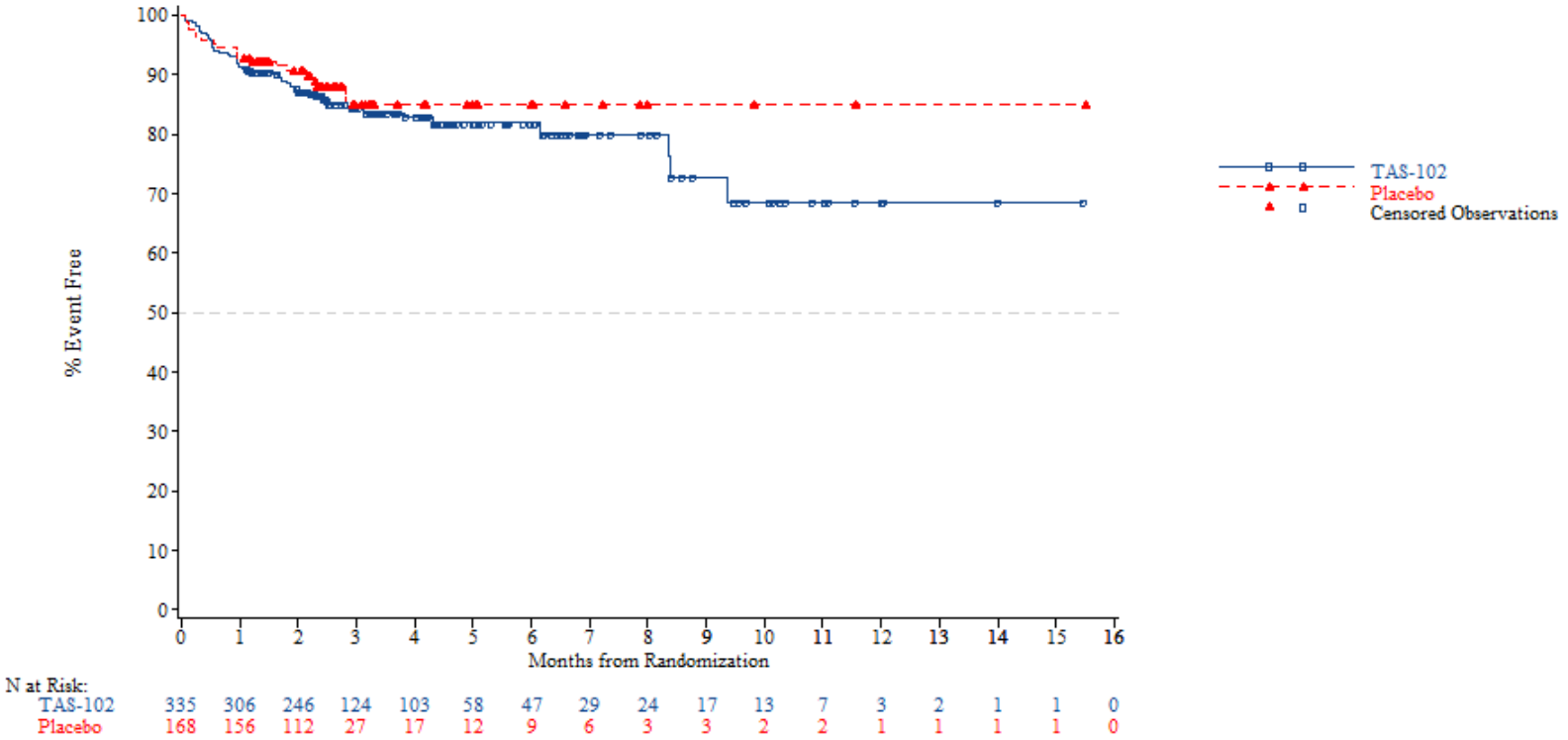
03DEC2018
TA395005302 Metastatic Gastric Cancer
Date of cut off: MARCH 2018

FORM3-01 - Time to first adverse event - Most frequent (>=10% in either treatment group) - TA395005302 Metastatic Gastric Cancer - Safety population (N=503)
Musculoskeletal and connective tissue disorders
Overall



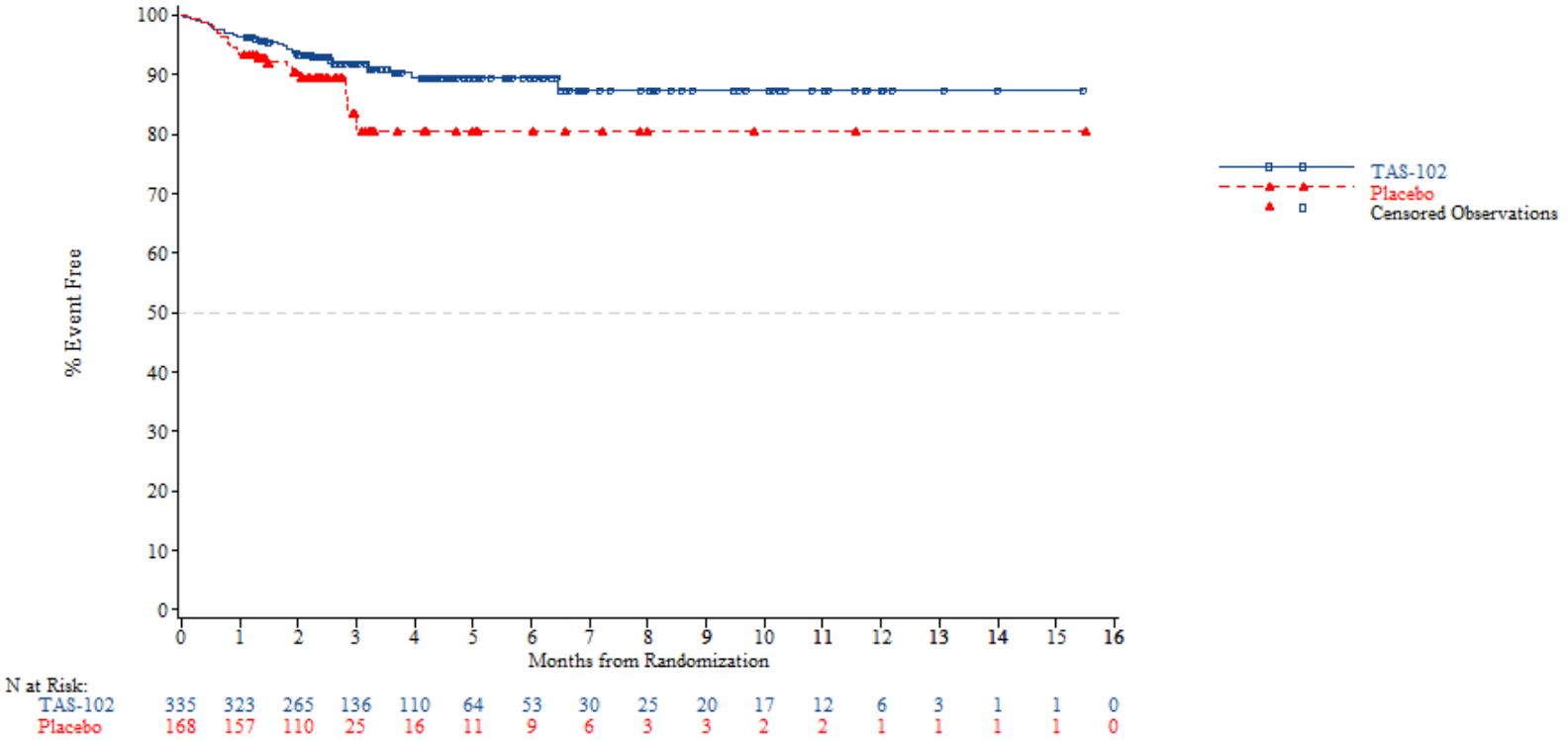
03DEC2018
TA395005302 Metastatic Gastric Cancer
Date of cut off: MARCH 2018

FORM3-01 - Time to first adverse event - Most frequent (>=10% in either treatment group) - TA395005302 Metastatic Gastric Cancer - Safety population (N=503)
Nervous system disorders
Overall



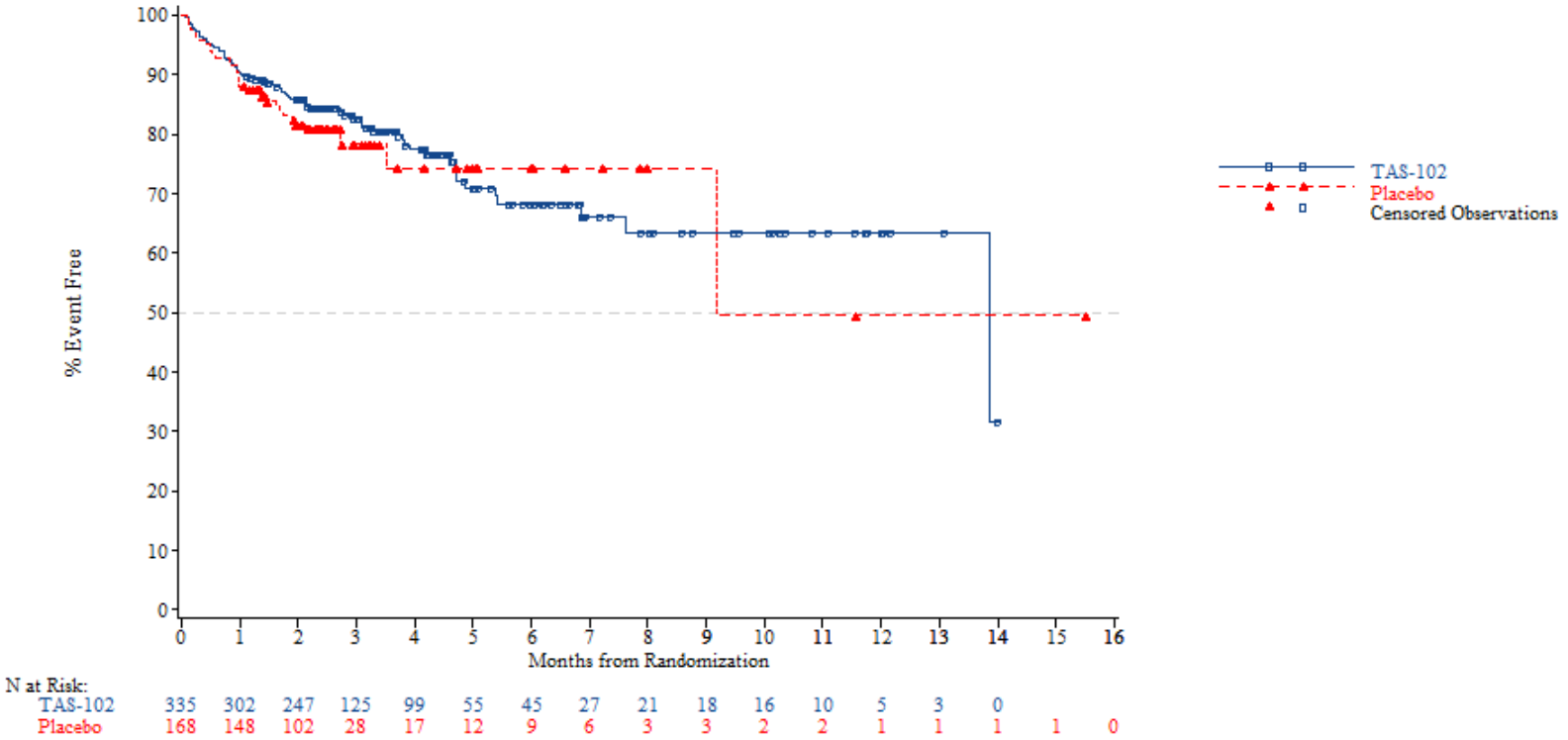
03DEC2018
TA395005302 Metastatic Gastric Cancer
Date of cut off: MARCH 2018

FORM3-01 - Time to first adverse event - Most frequent (>=10% in either treatment group) - TA395005302 Metastatic Gastric Cancer - Safety population (N=503)
Psychiatric disorders
Overall



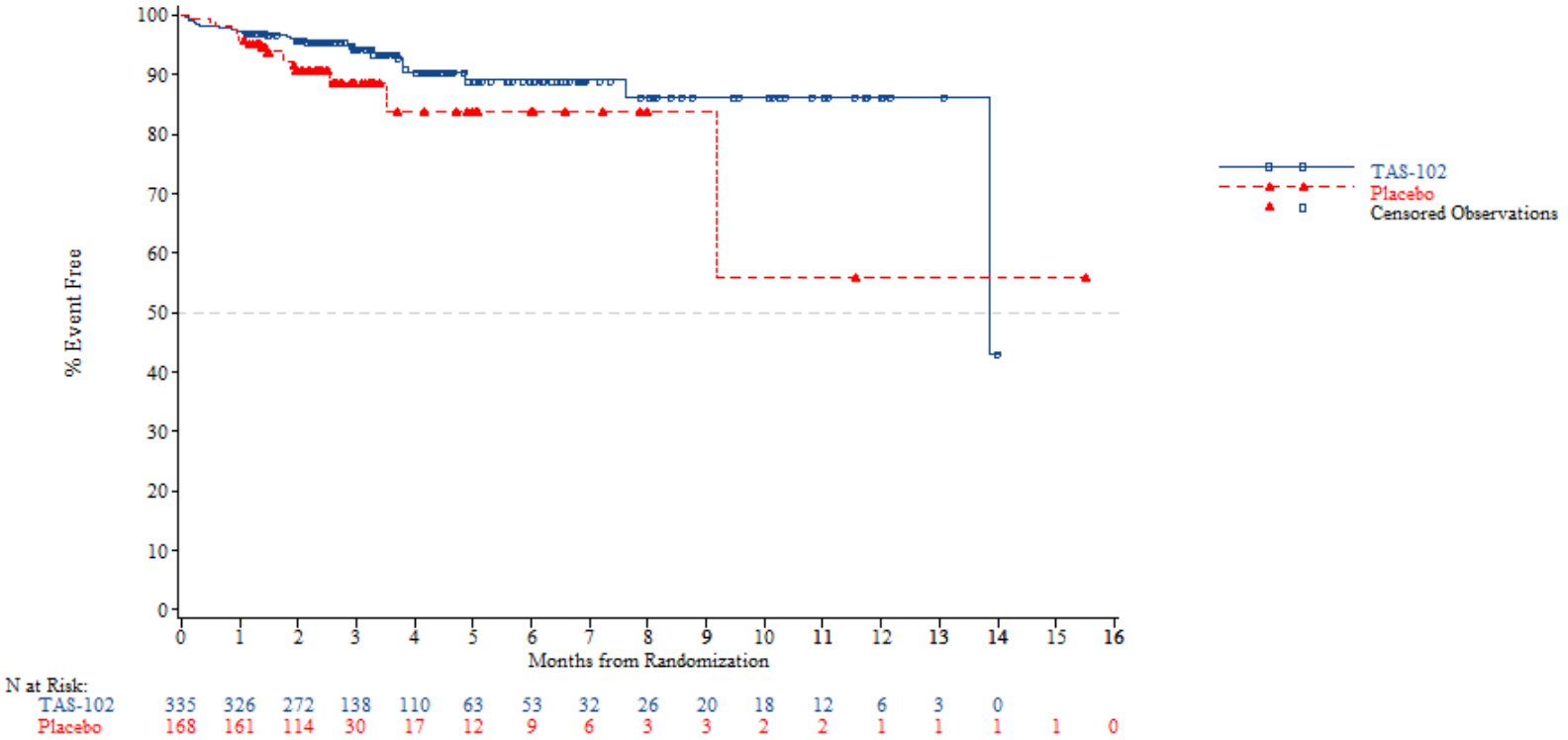
03DEC2018
TA395005302 Metastatic Gastric Cancer
Date of cut off: MARCH 2018

FORM3-01 - Time to first adverse event - Most frequent (>=10% in either treatment group) - TA395005302 Metastatic Gastric Cancer - Safety population (N=503)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Overall



03DEC2018
TA395005302 Metastatic Gastric Cancer
Date of cut off: MARCH 2018

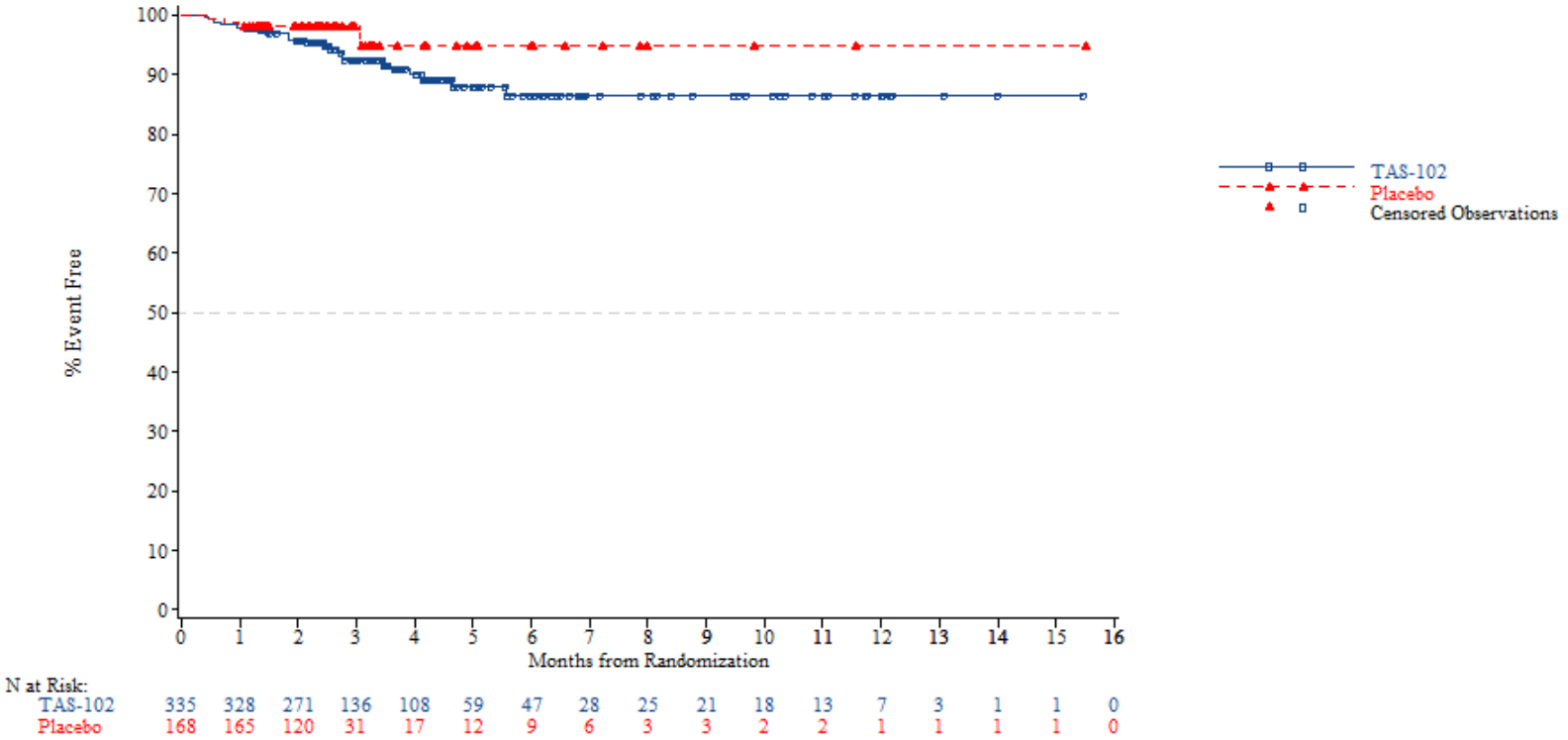
FORM3-01 - Time to first adverse event - Most frequent (>=10% in either treatment group) - TA395005302 Metastatic Gastric Cancer - Safety population (N=503)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
Overall



03DEC2018
TA395005302 Metastatic Gastric Cancer
Date of cut off: MARCH 2018

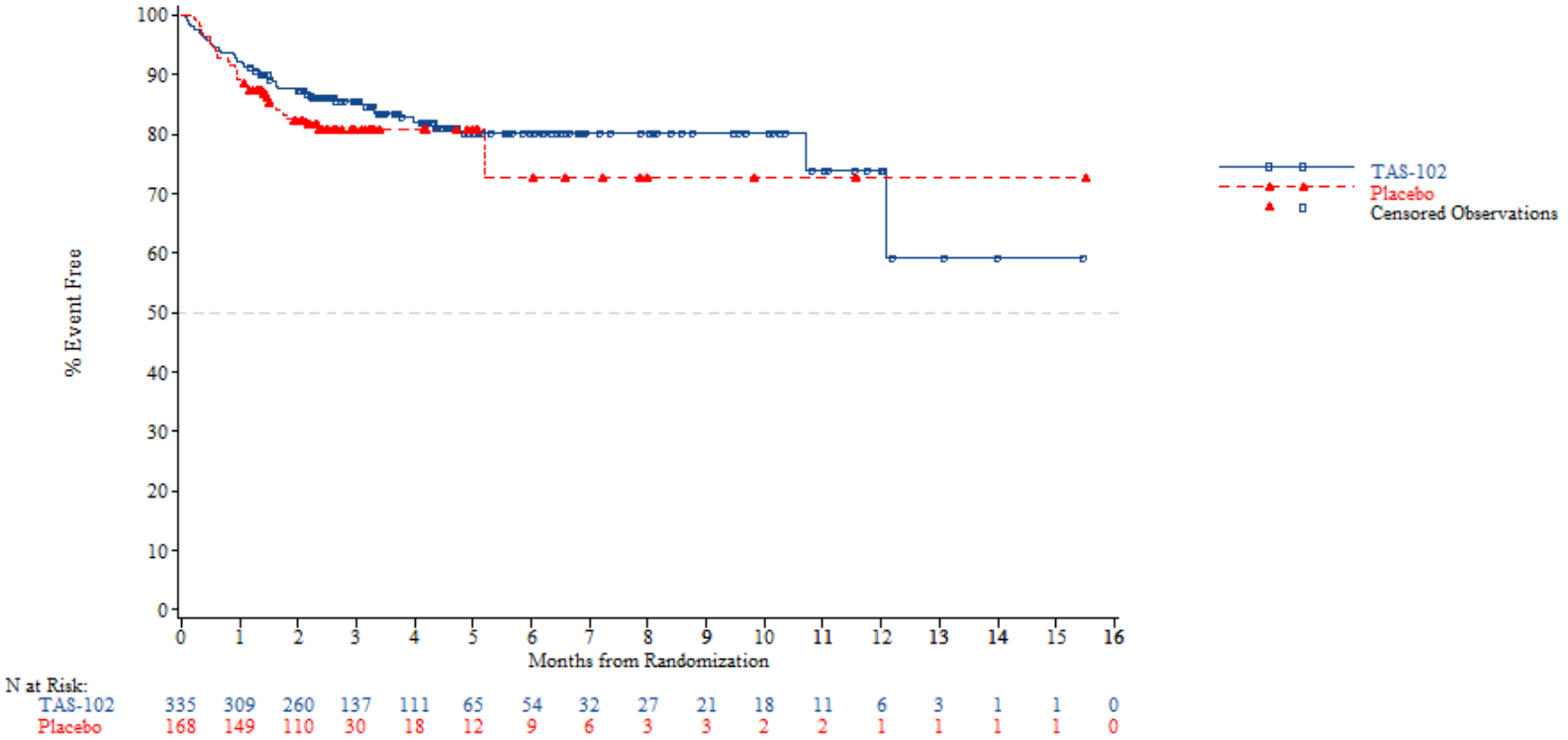
Anhang 4-G3.3.2: Kaplan-Meier Plots für Zeit bis zum Auftreten eines SUE nach SOC und PT (Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem der Behandlungsarme aufgetreten sind) (AT Population)

FORM3-01 - Time to first serious adverse event - Most frequent (>=5% in either treatment group) - TA395005302 Metastatic Gastric Cancer - Safety population (N=503)
Blood and lymphatic system disorders
Overall



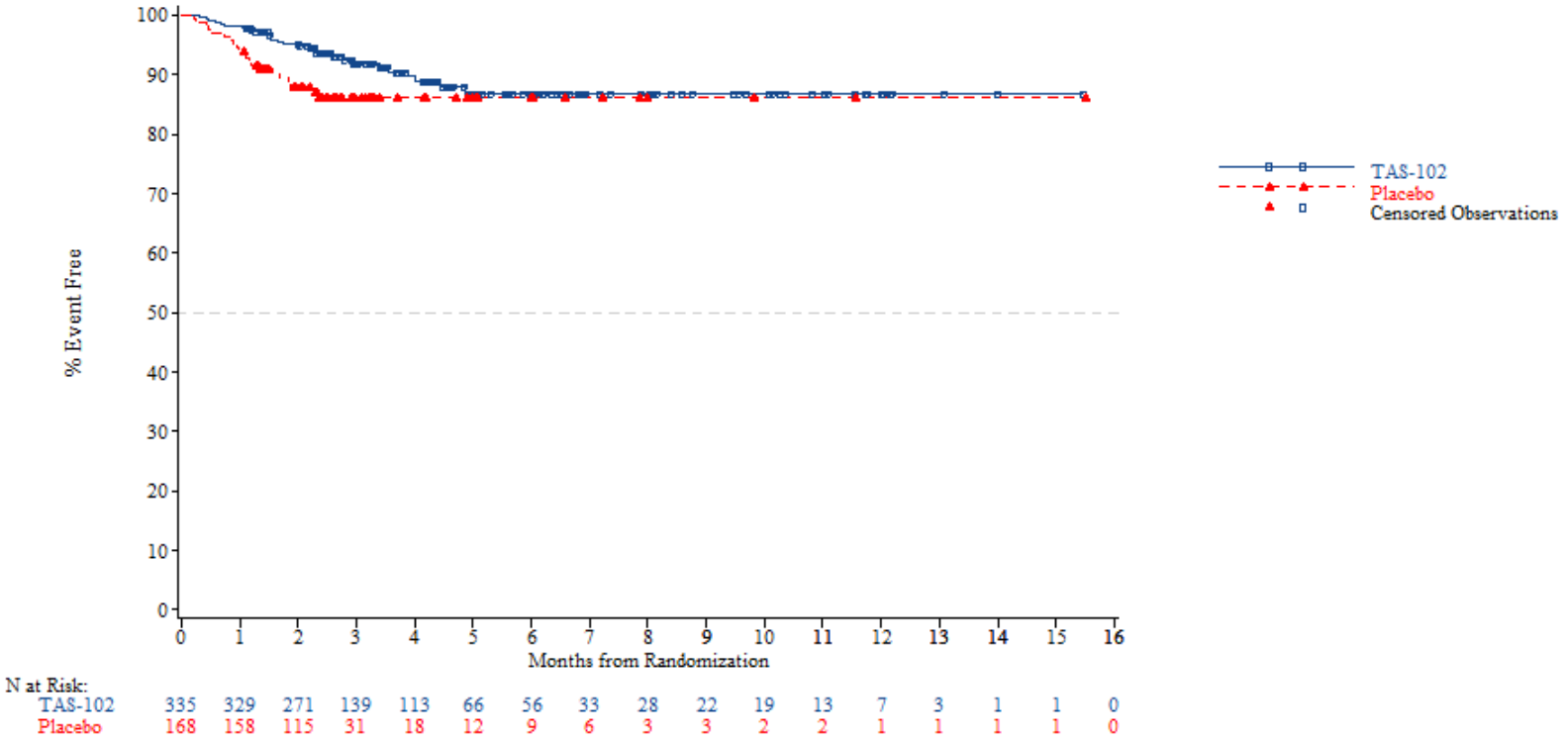
03DEC2018
TA395005302 Metastatic Gastric Cancer
Date of cut off: MARCH 2018

FORM3-01 - Time to first serious adverse event - Most frequent (>=5% in either treatment group) - TA395005302 Metastatic Gastric Cancer - Safety population (N=503)
Gastrointestinal disorders
Overall



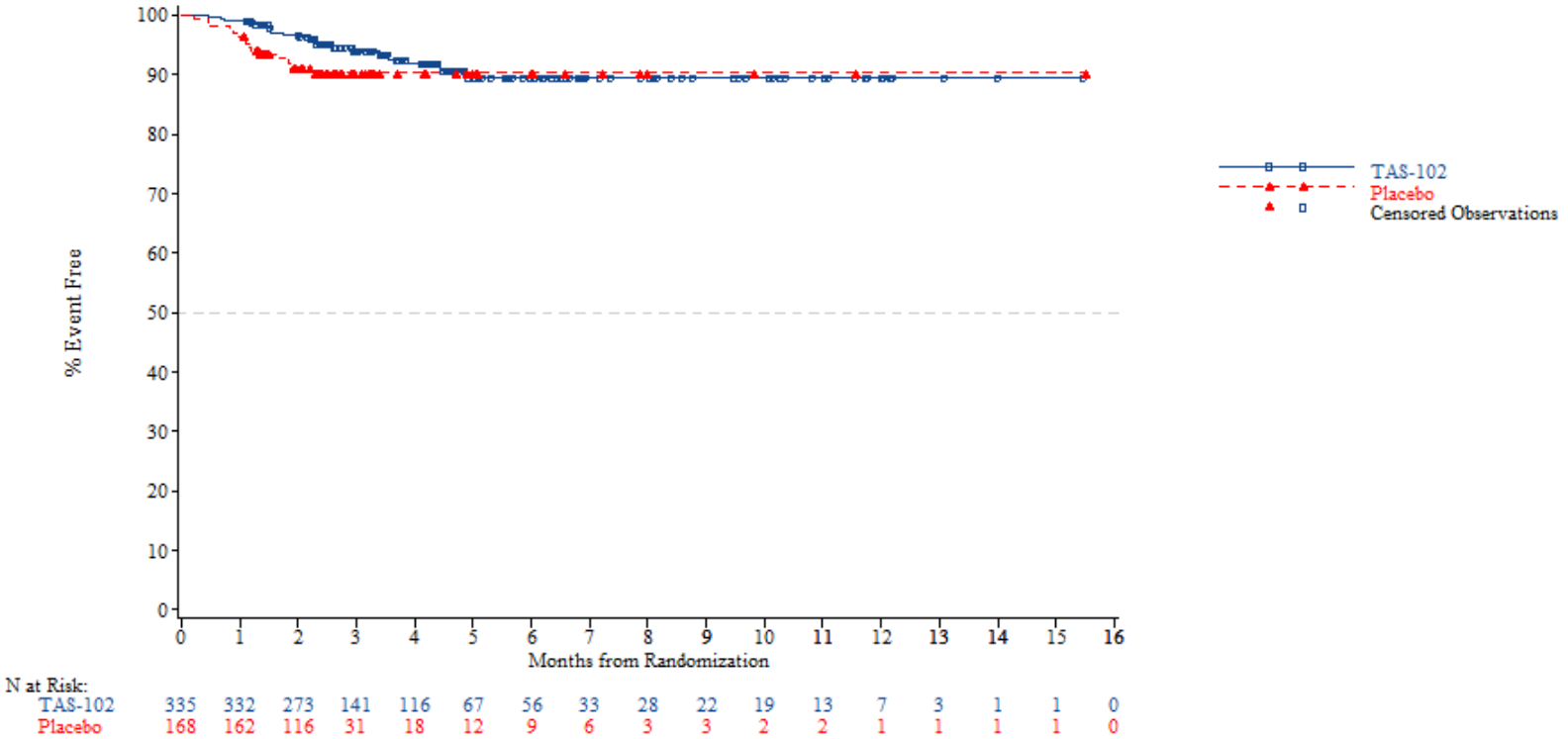
03DEC2018
TA395005302 Metastatic Gastric Cancer
Date of cut off: MARCH 2018

FORM3-01 - Time to first serious adverse event - Most frequent (>=5% in either treatment group) - TA395005302 Metastatic Gastric Cancer - Safety population (N=503)
General disorders and administration site conditions
Overall



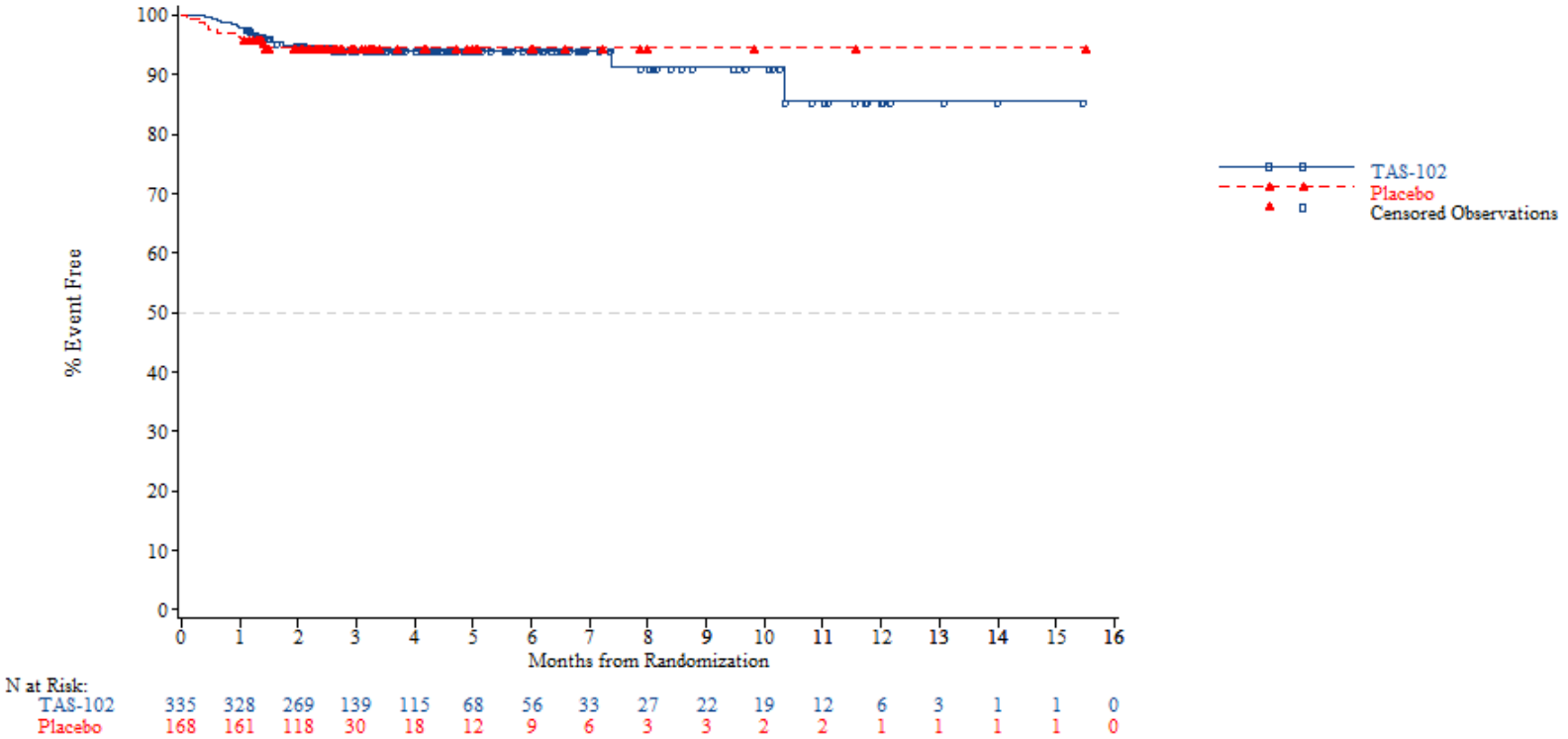
03DEC2018
TA395005302 Metastatic Gastric Cancer
Date of cut off: MARCH 2018

FORM3-01 - Time to first serious adverse event - Most frequent (>=5% in either treatment group) - TA395005302 Metastatic Gastric Cancer - Safety population (N=503)
General disorders and administration site conditions - General physical health deterioration
Overall



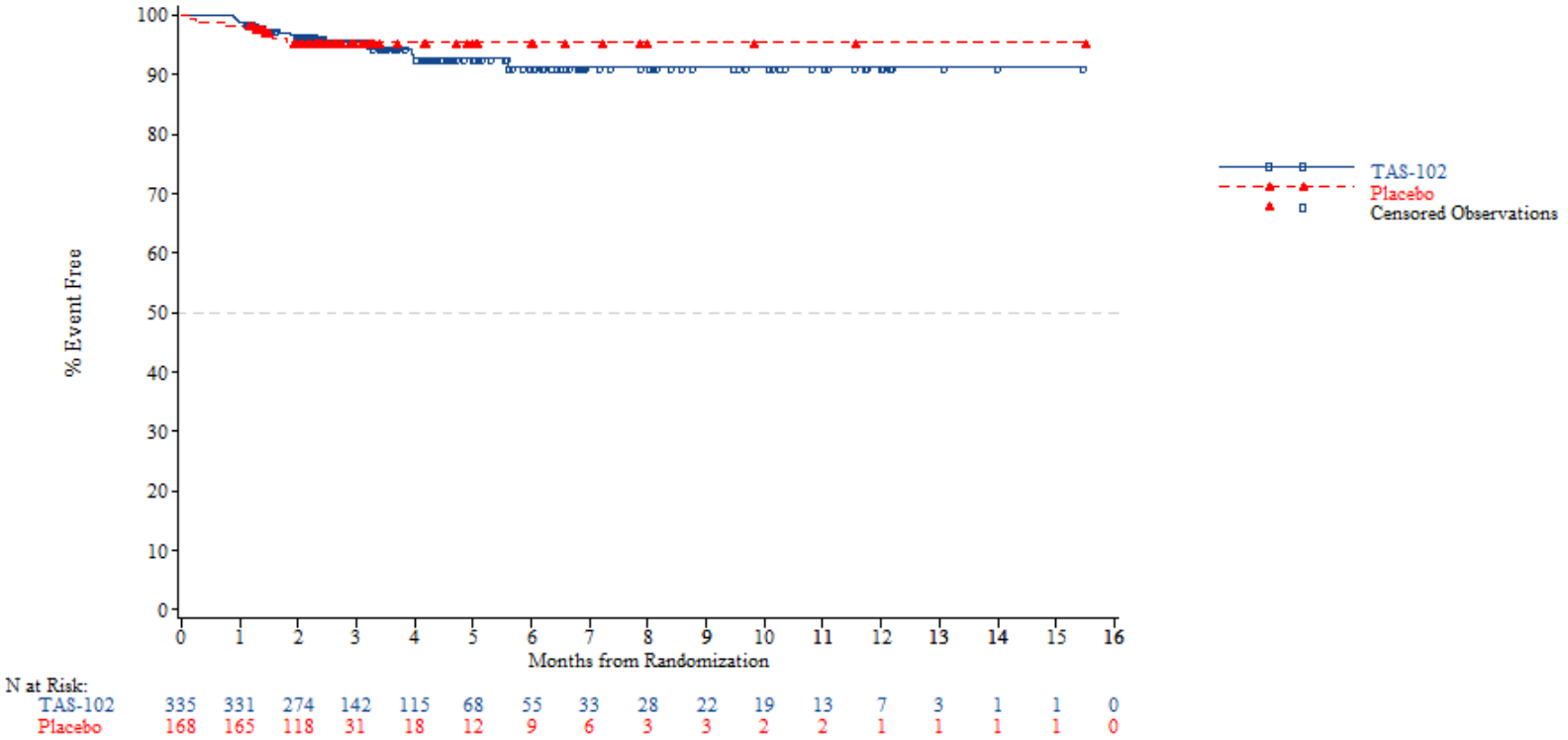
03DEC2018
TA395005302 Metastatic Gastric Cancer
Date of cut off: MARCH 2018

FORM3-01 - Time to first serious adverse event - Most frequent (>=5% in either treatment group) - TA395005302 Metastatic Gastric Cancer - Safety population (N=503)
Infections and infestations
Overall



03DEC2018
TA395005302 Metastatic Gastric Cancer
Date of cut off: MARCH 2018

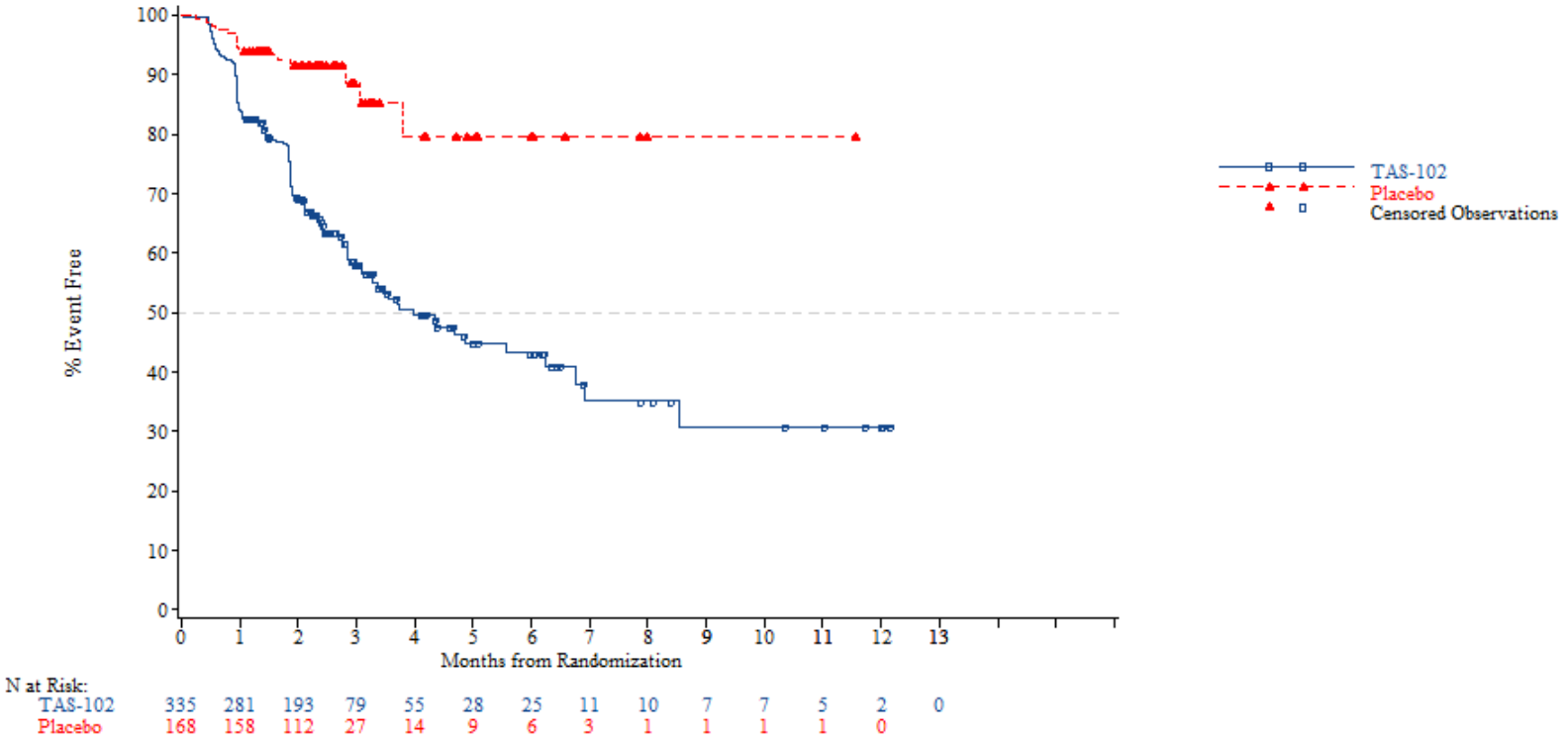
FORM3-01 - Time to first serious adverse event - Most frequent (>=5% in either treatment group) - TA395005302 Metastatic Gastric Cancer - Safety population (N=503)
Metabolism and nutrition disorders
Overall



03DEC2018
TA395005302 Metastatic Gastric Cancer
Date of cut off: MARCH 2018

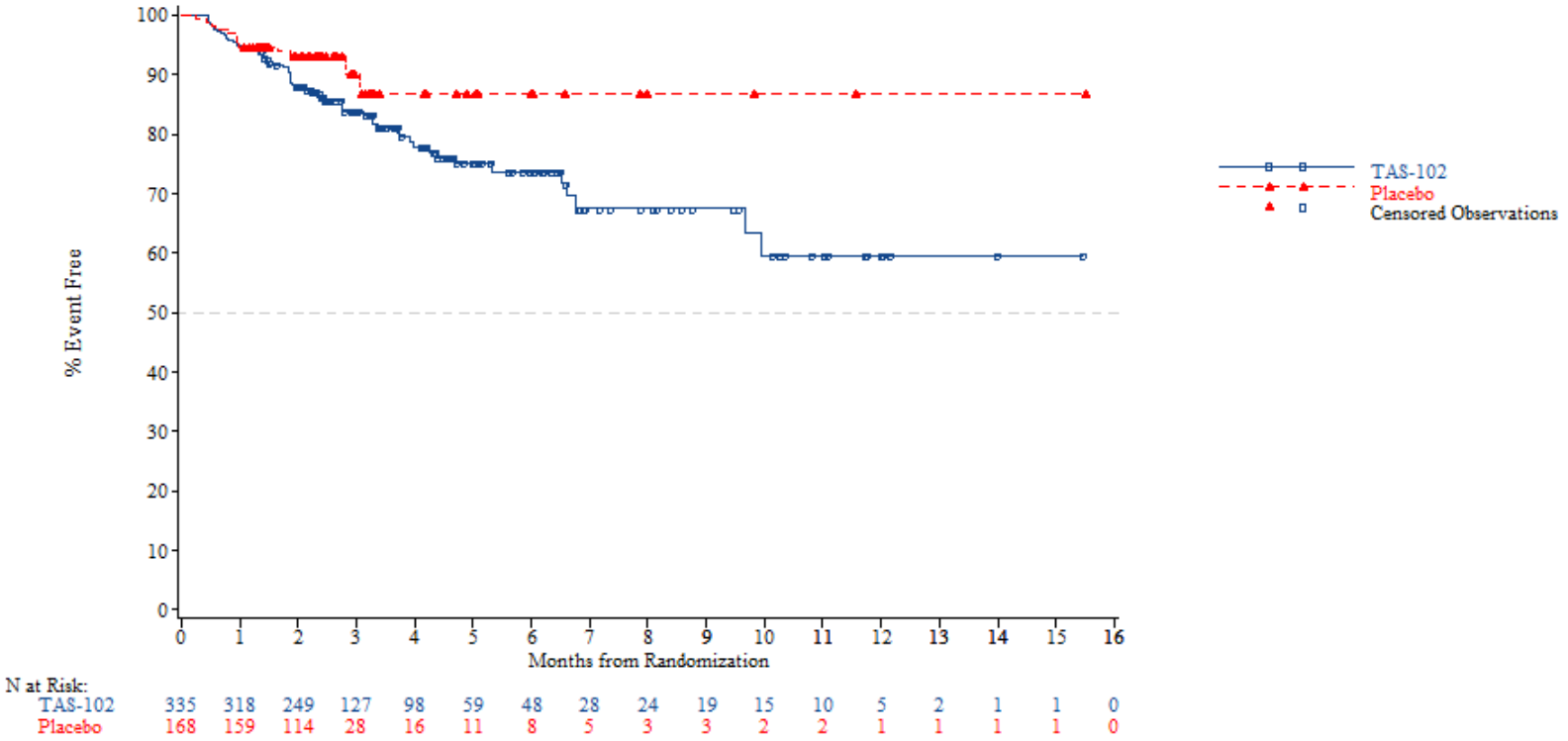
Anhang 4-G3.3.3: Kaplan-Meier Plots für Zeit bis zum Auftreten eines UE vom CTCAE-Grad $\geq$3 nach SOC und PT (Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem der Behandlungsarme aufgetreten sind) (AT Population)

FORM3-01 - Time to first adverse event of CTC-grade >=3 - Most frequent (>=5% in either treatment group) - TA395005302 Metastatic Gastric Cancer - Safety population (N=503)
Blood and lymphatic system disorders
Overall



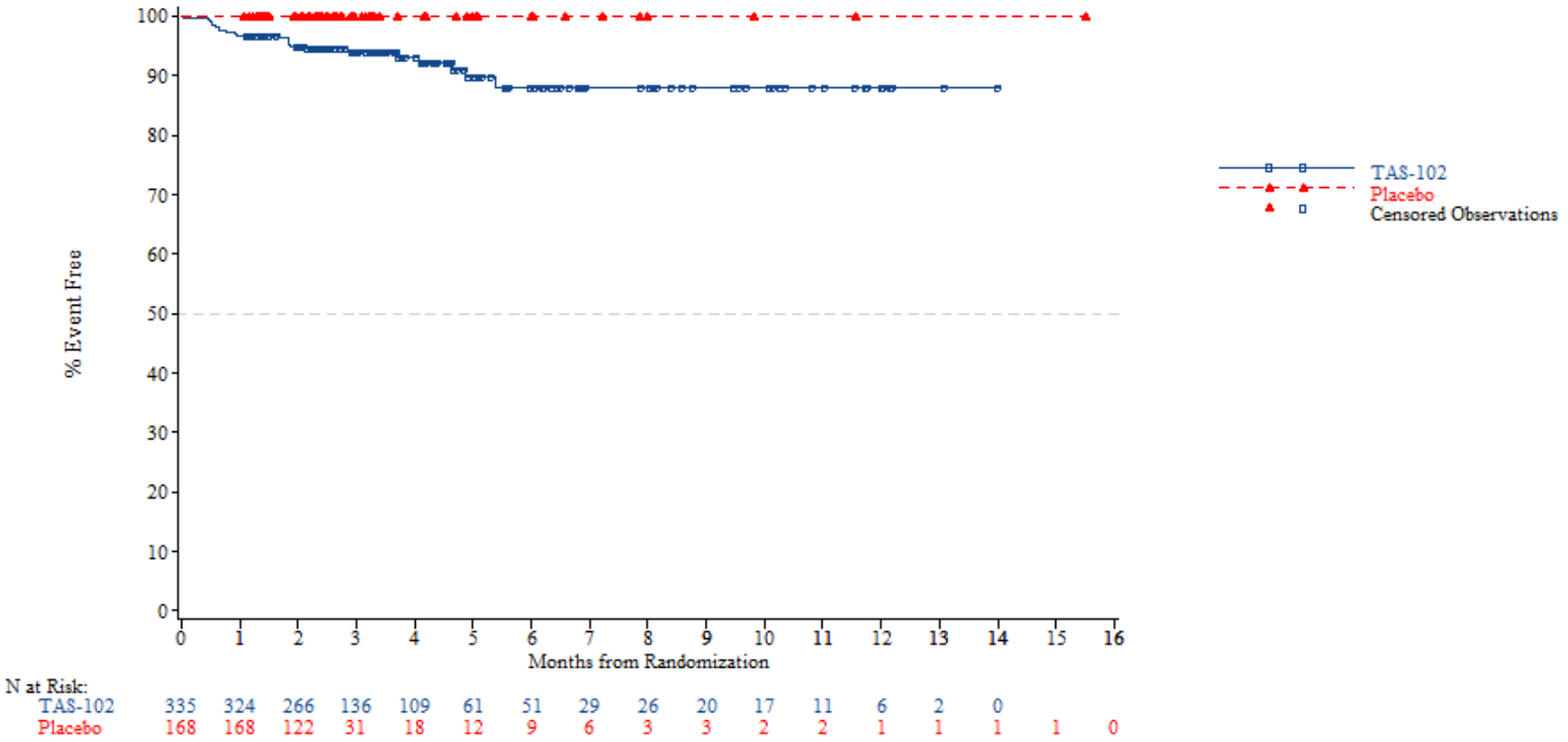
03DEC2018
TA395005302 Metastatic Gastric Cancer
Date of cut off: MARCH 2018

FORM3-01 - Time to first adverse event of CTC-grade >=3 - Most frequent (>=5% in either treatment group) - TA395005302 Metastatic Gastric Cancer - Safety population (N=503)
Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Overall



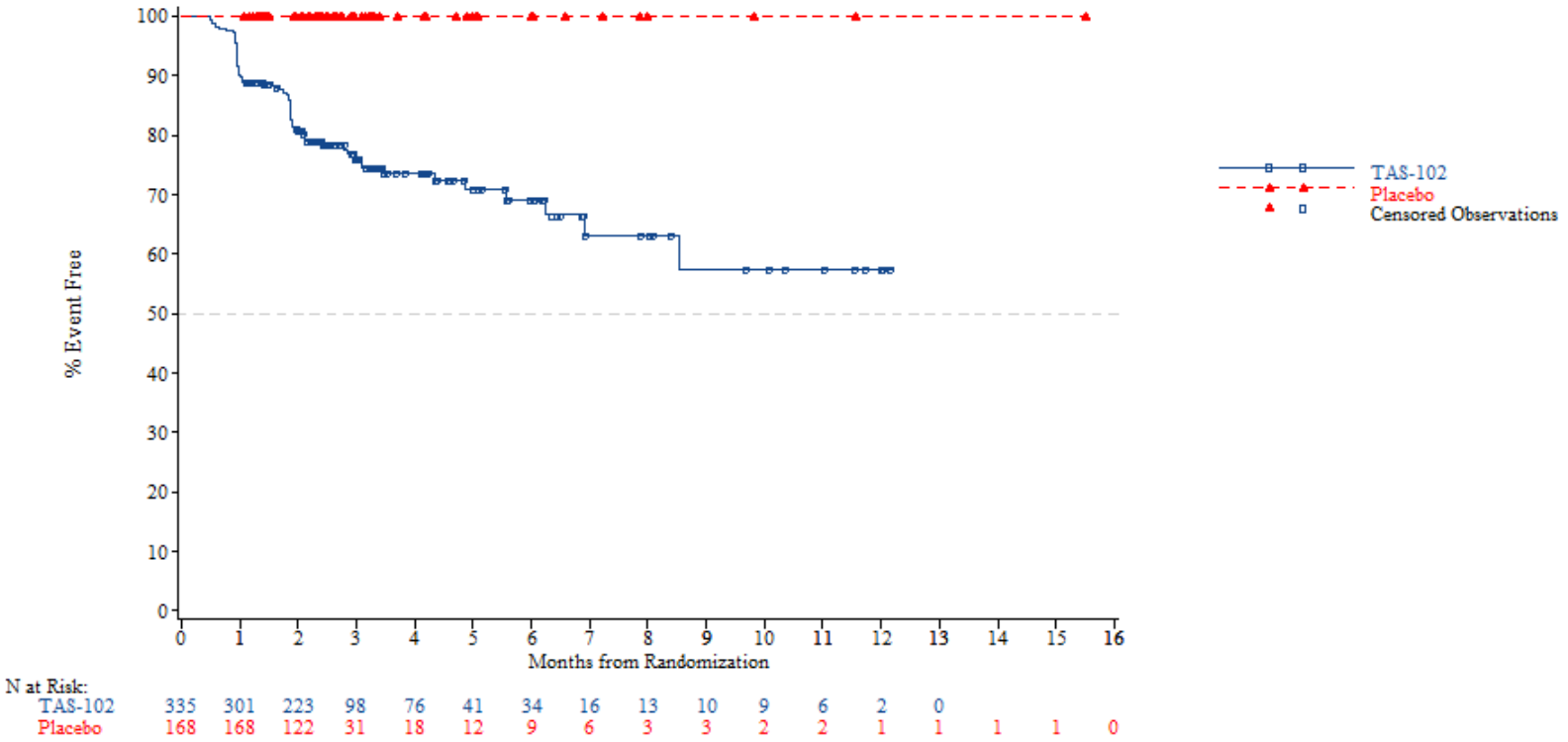
03DEC2018
TA395005302 Metastatic Gastric Cancer
Date of cut off: MARCH 2018

FORM3-01 - Time to first adverse event of CTC-grade >=3 - Most frequent (>=5% in either treatment group) - TA395005302 Metastatic Gastric Cancer - Safety population (N=503)
Blood and lymphatic system disorders - Leukopenia
Overall



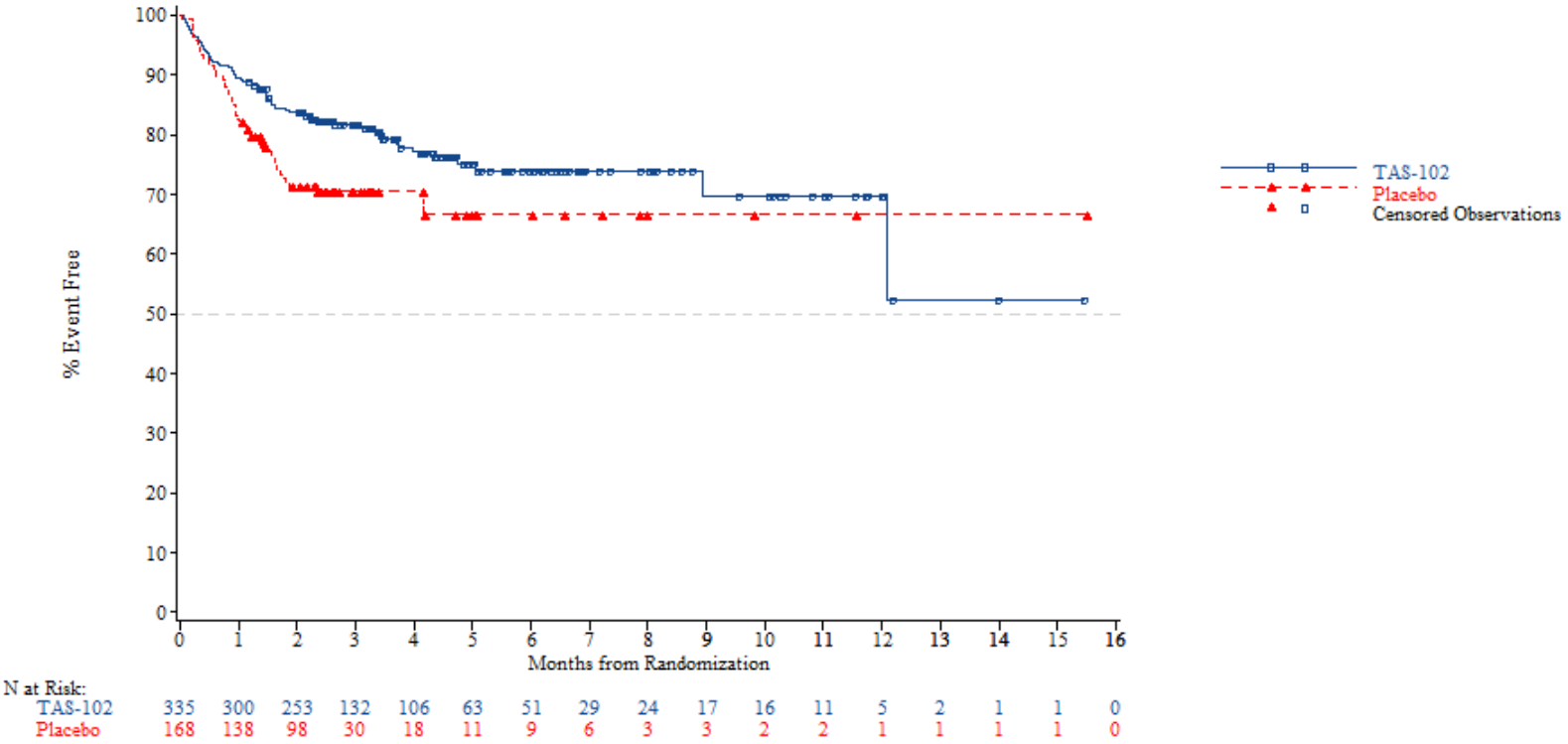
03DEC2018
TA395005302 Metastatic Gastric Cancer
Date of cut off: MARCH 2018

FORM3-01 - Time to first adverse event of CTC-grade >=3 - Most frequent (>=5% in either treatment group) - TA395005302 Metastatic Gastric Cancer - Safety population (N=503)
Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Overall



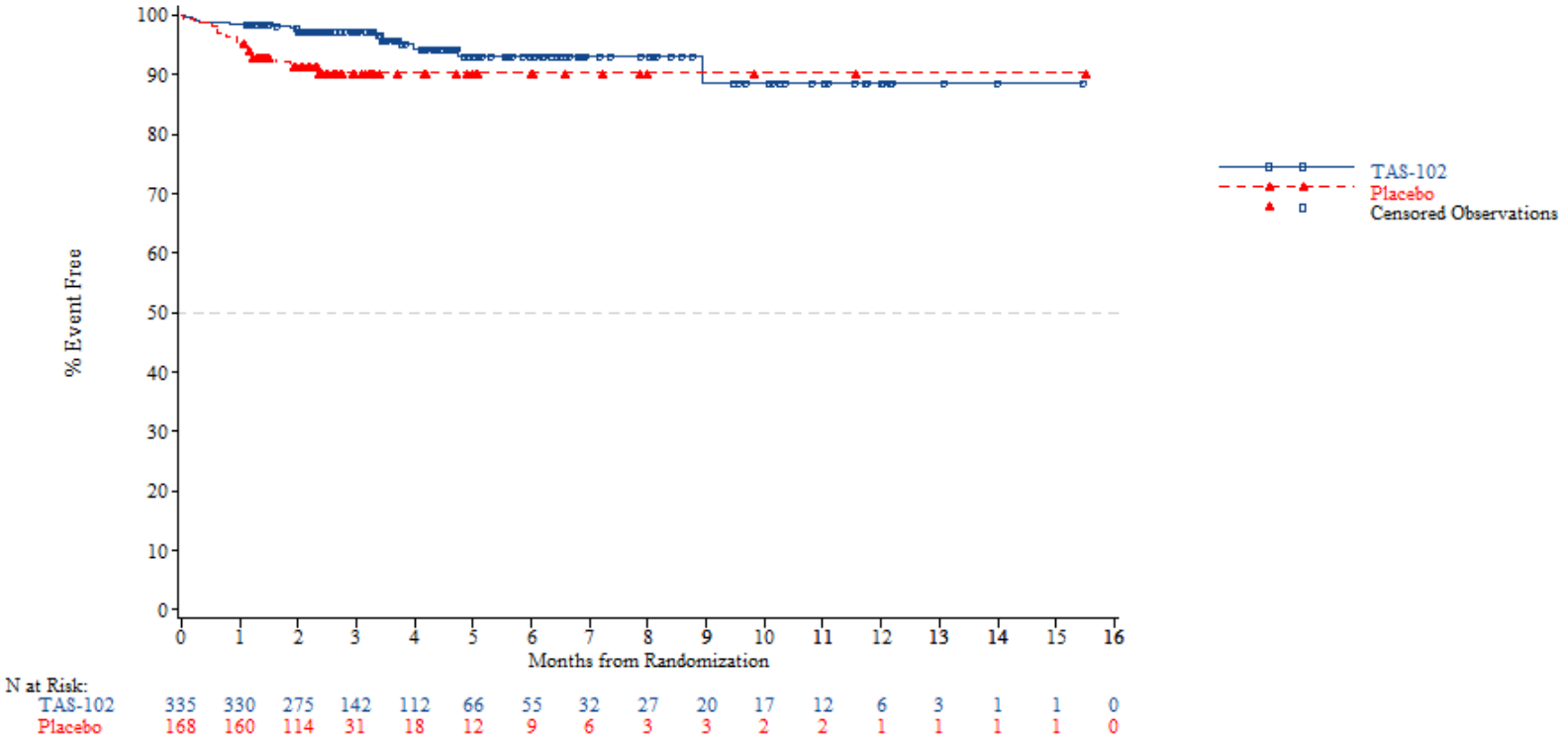
03DEC2018
TA395005302 Metastatic Gastric Cancer
Date of cut off: MARCH 2018

FORM3-01 - Time to first adverse event of CTC-grade >=3 - Most frequent (>=5% in either treatment group) - TA395005302 Metastatic Gastric Cancer - Safety population (N=503)
Gastrointestinal disorders
Overall



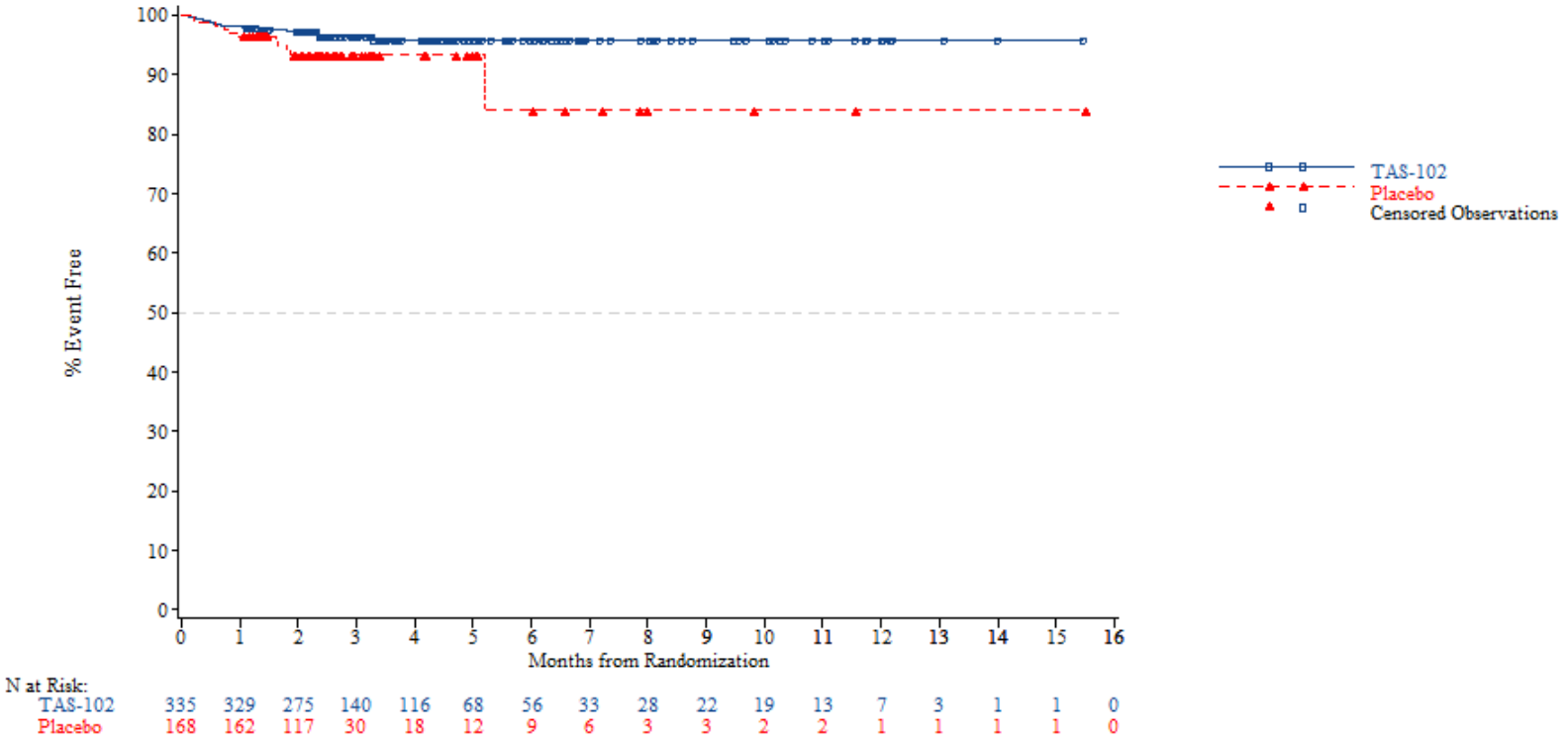
03DEC2018
TA395005302 Metastatic Gastric Cancer
Date of cut off: MARCH 2018

FORM3-01 - Time to first adverse event of CTC-grade >=3 - Most frequent (>=5% in either treatment group) - TA395005302 Metastatic Gastric Cancer - Safety population (N=503)
Gastrointestinal disorders - Abdominal pain
Overall



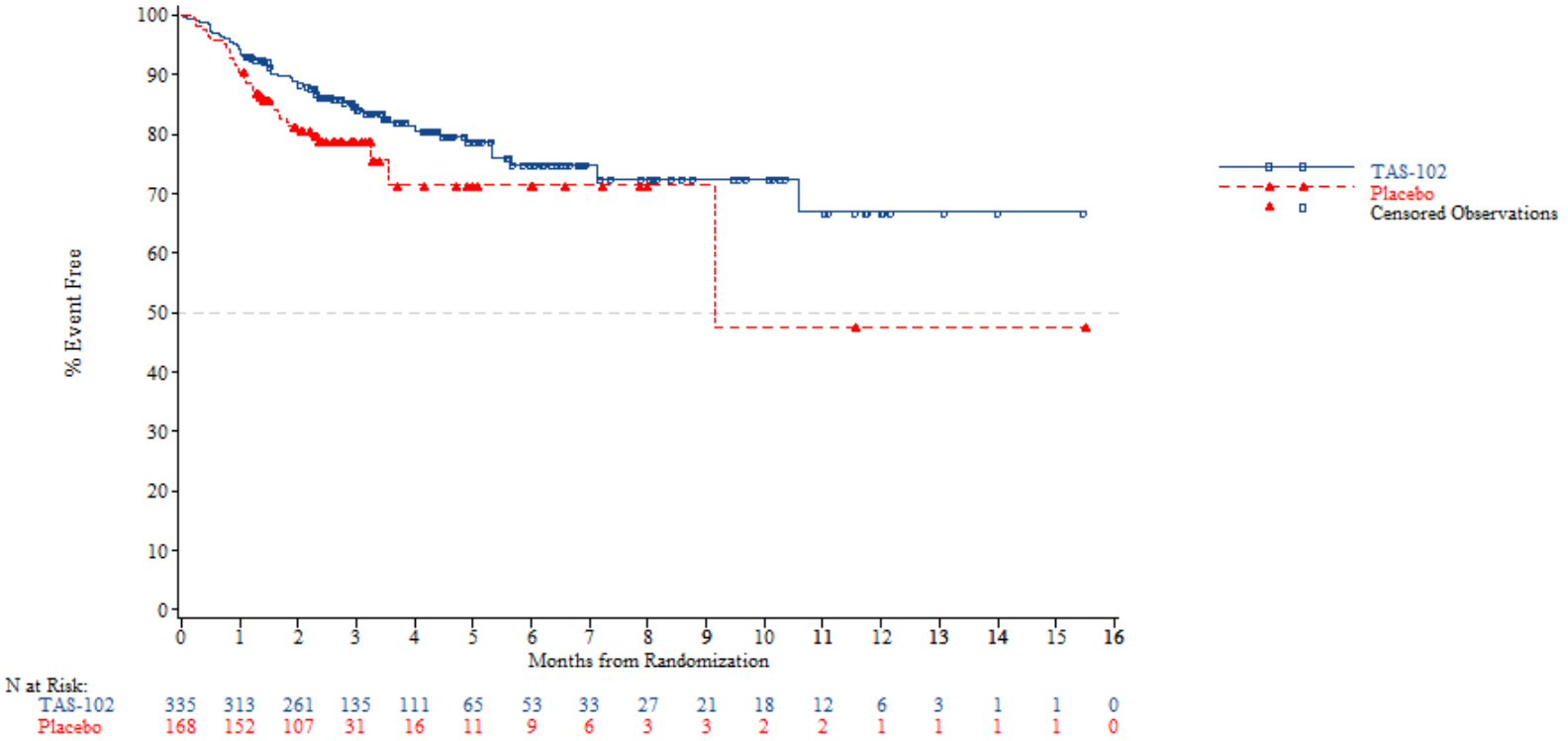
03DEC2018
TA395005302 Metastatic Gastric Cancer
Date of cut off: MARCH 2018

FORM3-01 - Time to first adverse event of CTC-grade >=3 - Most frequent (>=5% in either treatment group) - TA395005302 Metastatic Gastric Cancer - Safety population (N=503)
Gastrointestinal disorders - Ascites
Overall



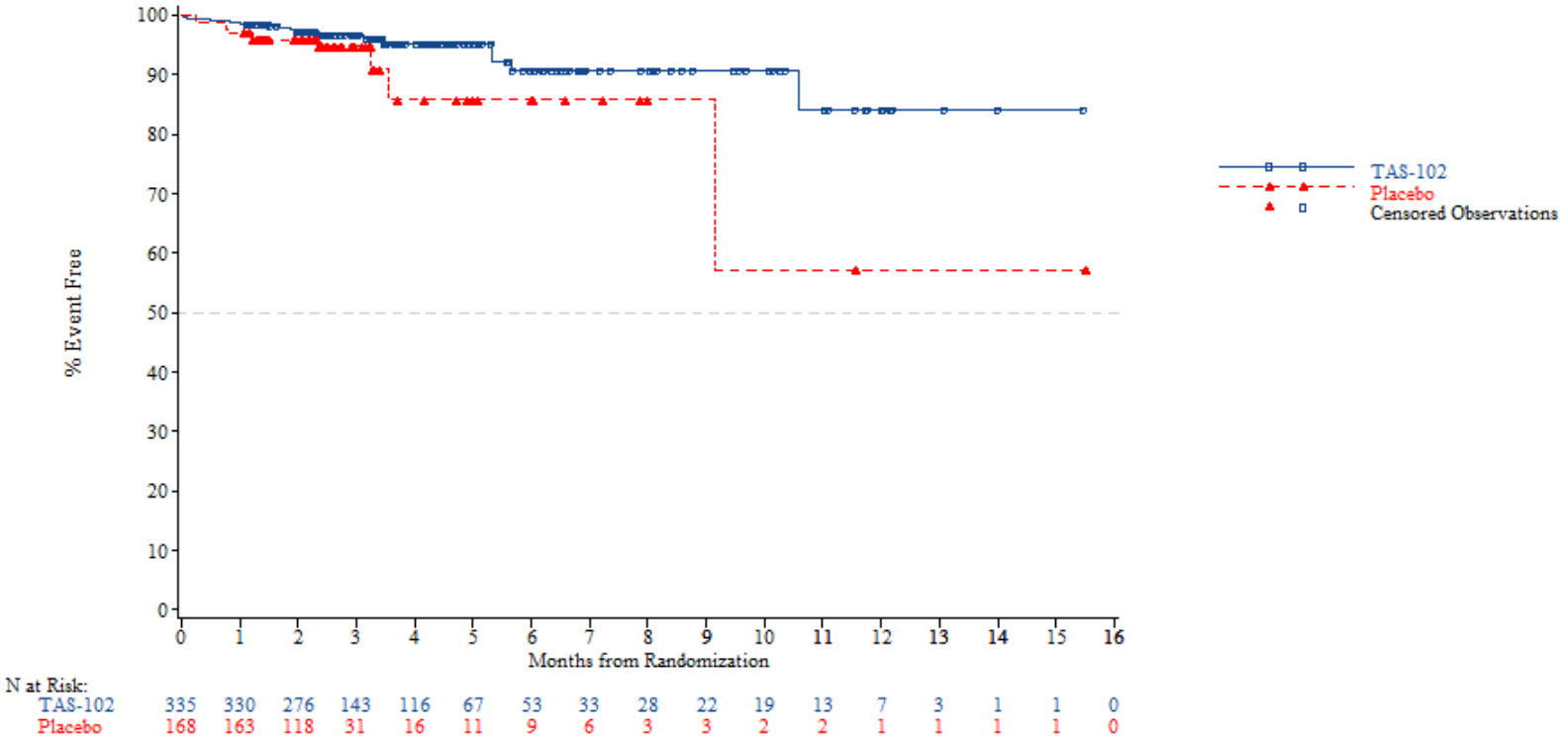
03DEC2018
TA395005302 Metastatic Gastric Cancer
Date of cut off: MARCH 2018

FORM3-01 - Time to first adverse event of CTC-grade >=3 - Most frequent (>=5% in either treatment group) - TA395005302 Metastatic Gastric Cancer - Safety population (N=503)
General disorders and administration site conditions
Overall



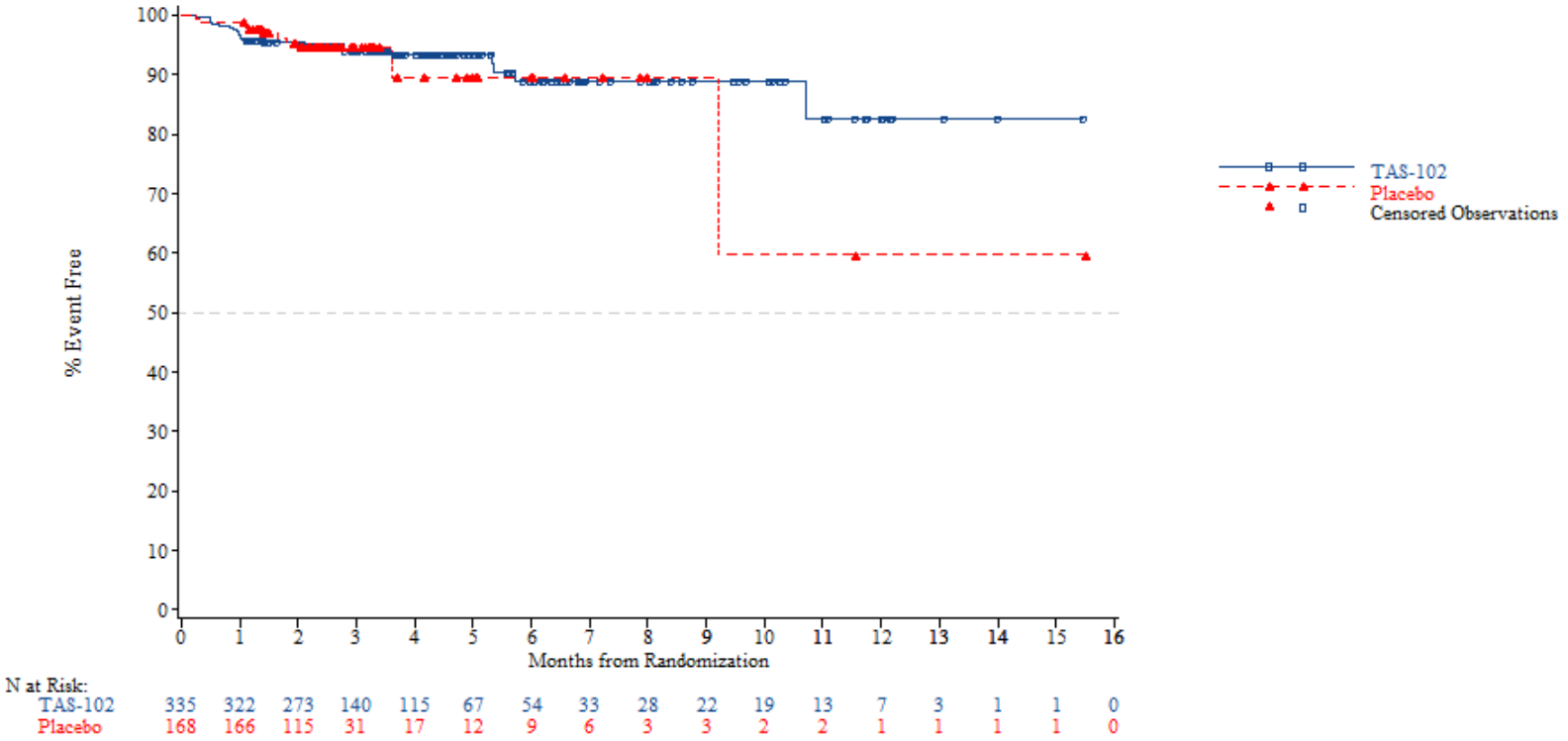
03DEC2018
TA395005302 Metastatic Gastric Cancer
Date of cut off: MARCH 2018

FORM3-01 - Time to first adverse event of CTC-grade >=3 - Most frequent (>=5% in either treatment group) - TA395005302 Metastatic Gastric Cancer - Safety population (N=503)
General disorders and administration site conditions - Asthenia
Overall



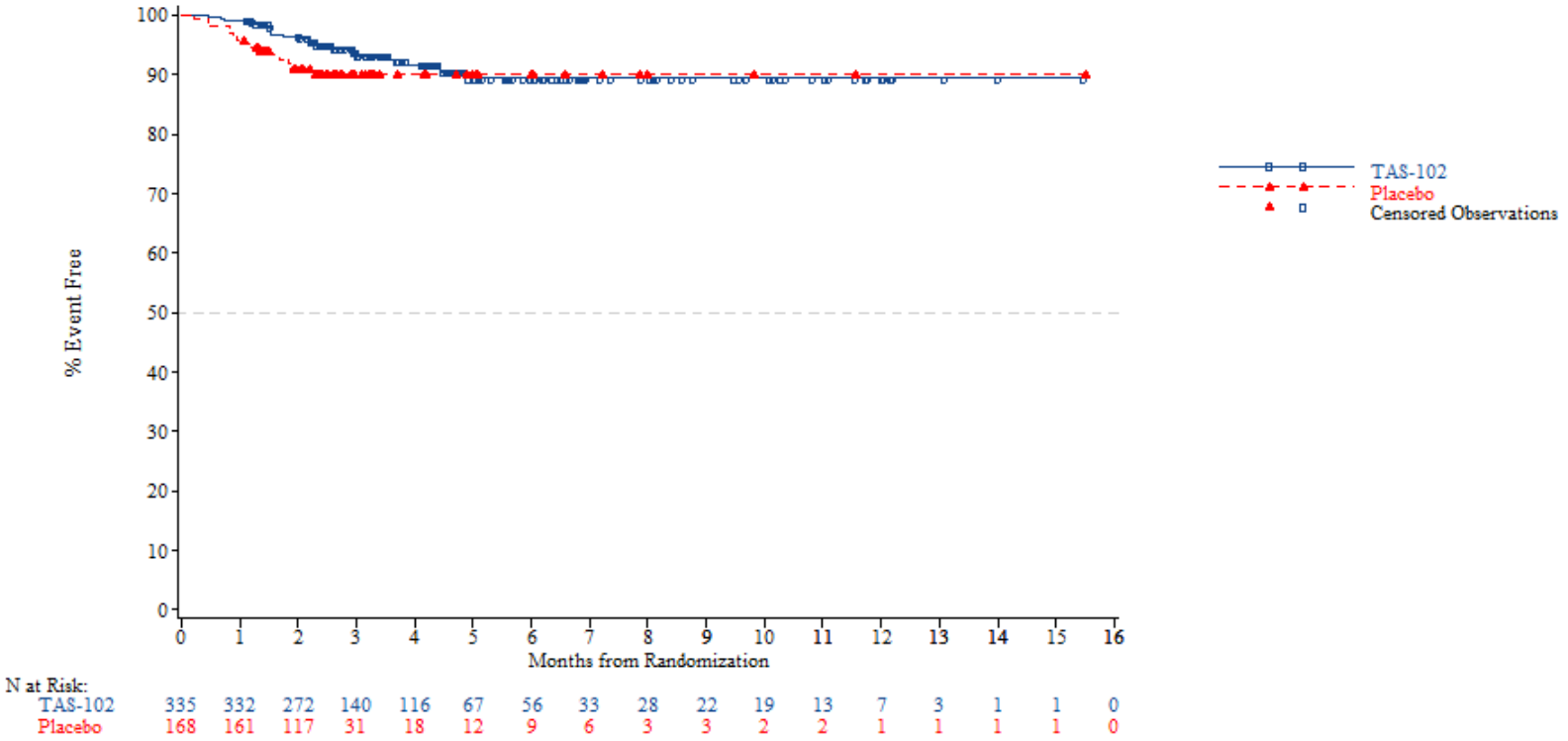
03DEC2018
TA395005302 Metastatic Gastric Cancer
Date of cut off: MARCH 2018

FORM3-01 - Time to first adverse event of CTC-grade >=3 - Most frequent (>=5% in either treatment group) - TA395005302 Metastatic Gastric Cancer - Safety population (N=503)
General disorders and administration site conditions - Fatigue
Overall



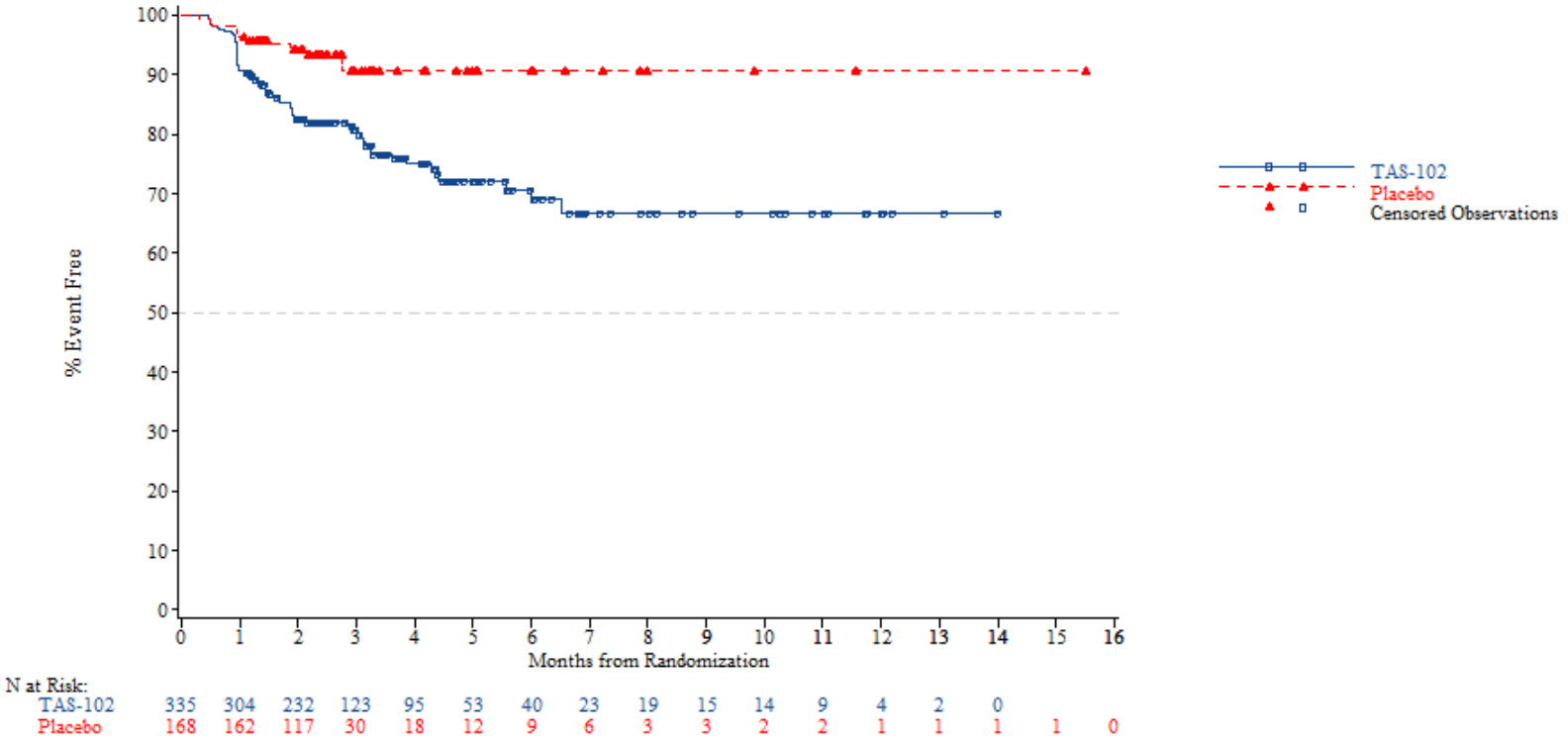
03DEC2018
TA395005302 Metastatic Gastric Cancer
Date of cut off: MARCH 2018

FORM3-01 - Time to first adverse event of CTC-grade >=3 - Most frequent (>=5% in either treatment group) - TA395005302 Metastatic Gastric Cancer - Safety population (N=503)
General disorders and administration site conditions - General physical health deterioration
Overall



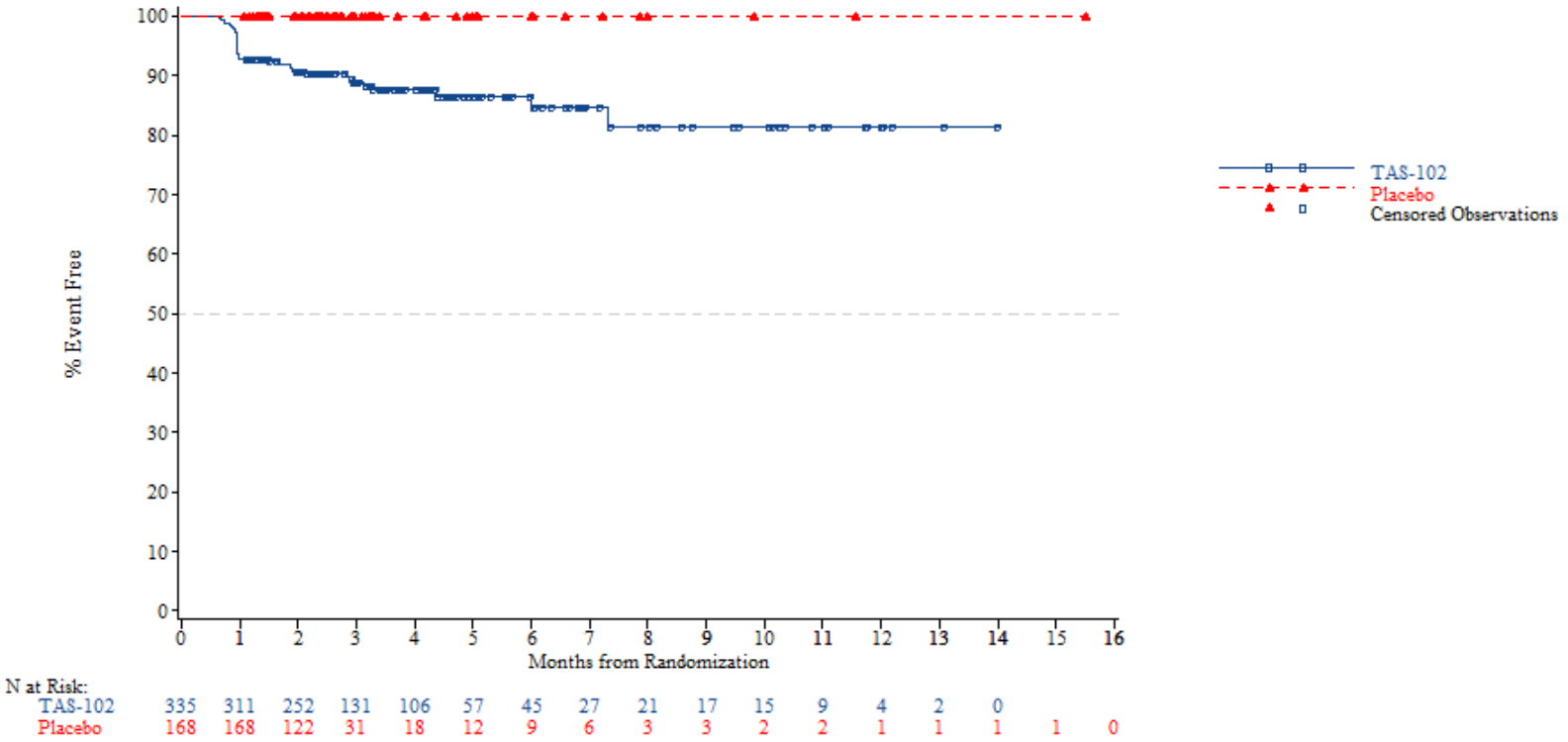
03DEC2018
TA395005302 Metastatic Gastric Cancer
Date of cut off: MARCH 2018

FORM3-01 - Time to first adverse event of CTC-grade >=3 - Most frequent (>=5% in either treatment group) - TA395005302 Metastatic Gastric Cancer - Safety population (N=503)
Investigations
Overall



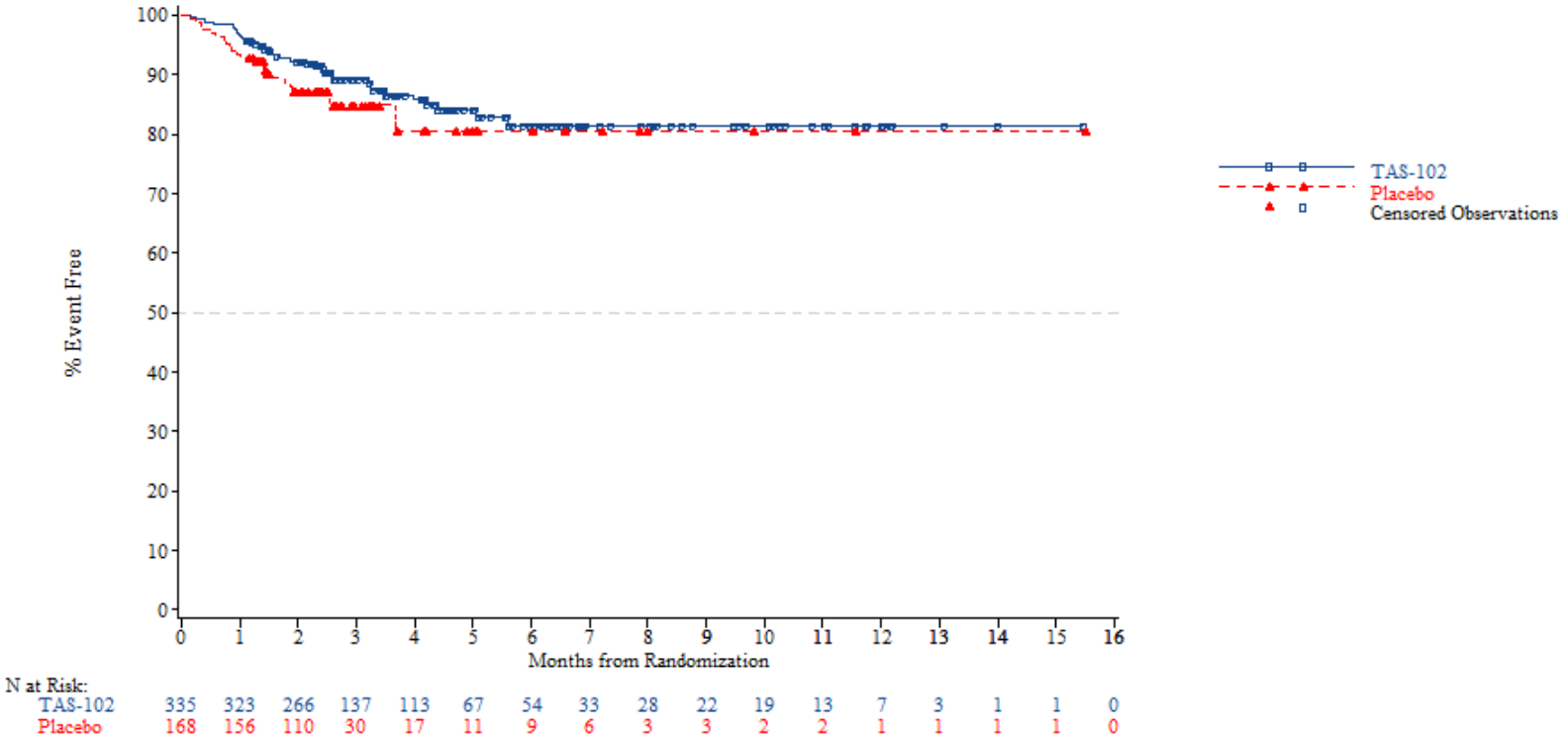
03DEC2018
TA395005302 Metastatic Gastric Cancer
Date of cut off: MARCH 2018

FORM3-01 - Time to first adverse event of CTC-grade >=3 - Most frequent (>=5% in either treatment group) - TA395005302 Metastatic Gastric Cancer - Safety population (N=503)
Investigations - Neutrophil count decreased
Overall



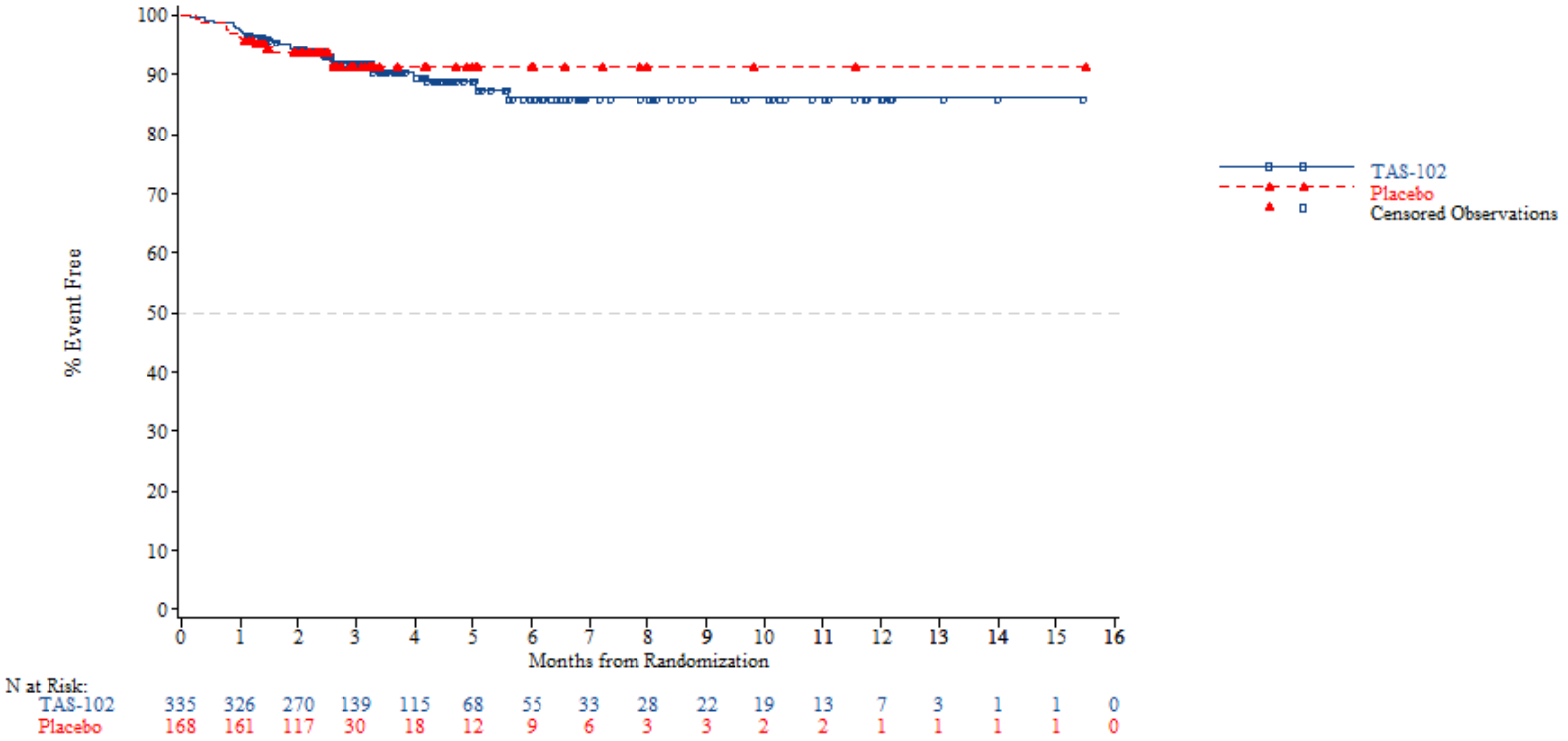
03DEC2018
TA395005302 Metastatic Gastric Cancer
Date of cut off: MARCH 2018

FORM3-01 - Time to first adverse event of CTC-grade >=3 - Most frequent (>=5% in either treatment group) - TA395005302 Metastatic Gastric Cancer - Safety population (N=503)
Metabolism and nutrition disorders
Overall



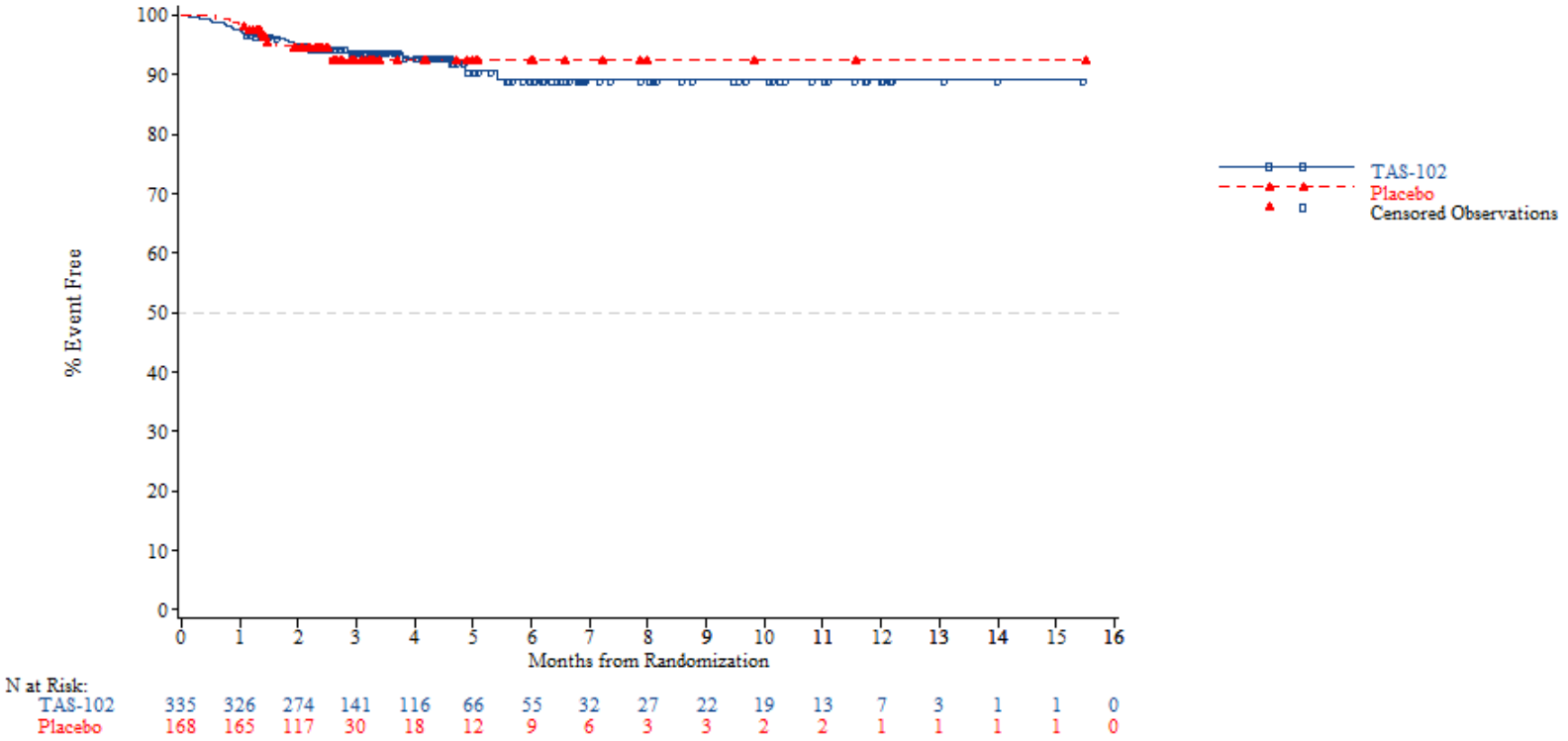
03DEC2018
TA395005302 Metastatic Gastric Cancer
Date of cut off: MARCH 2018

FORM3-01 - Time to first adverse event of CTC-grade >=3 - Most frequent (>=5% in either treatment group) - TA395005302 Metastatic Gastric Cancer - Safety population (N=503)
Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite
Overall



03DEC2018
TA395005302 Metastatic Gastric Cancer
Date of cut off: MARCH 2018

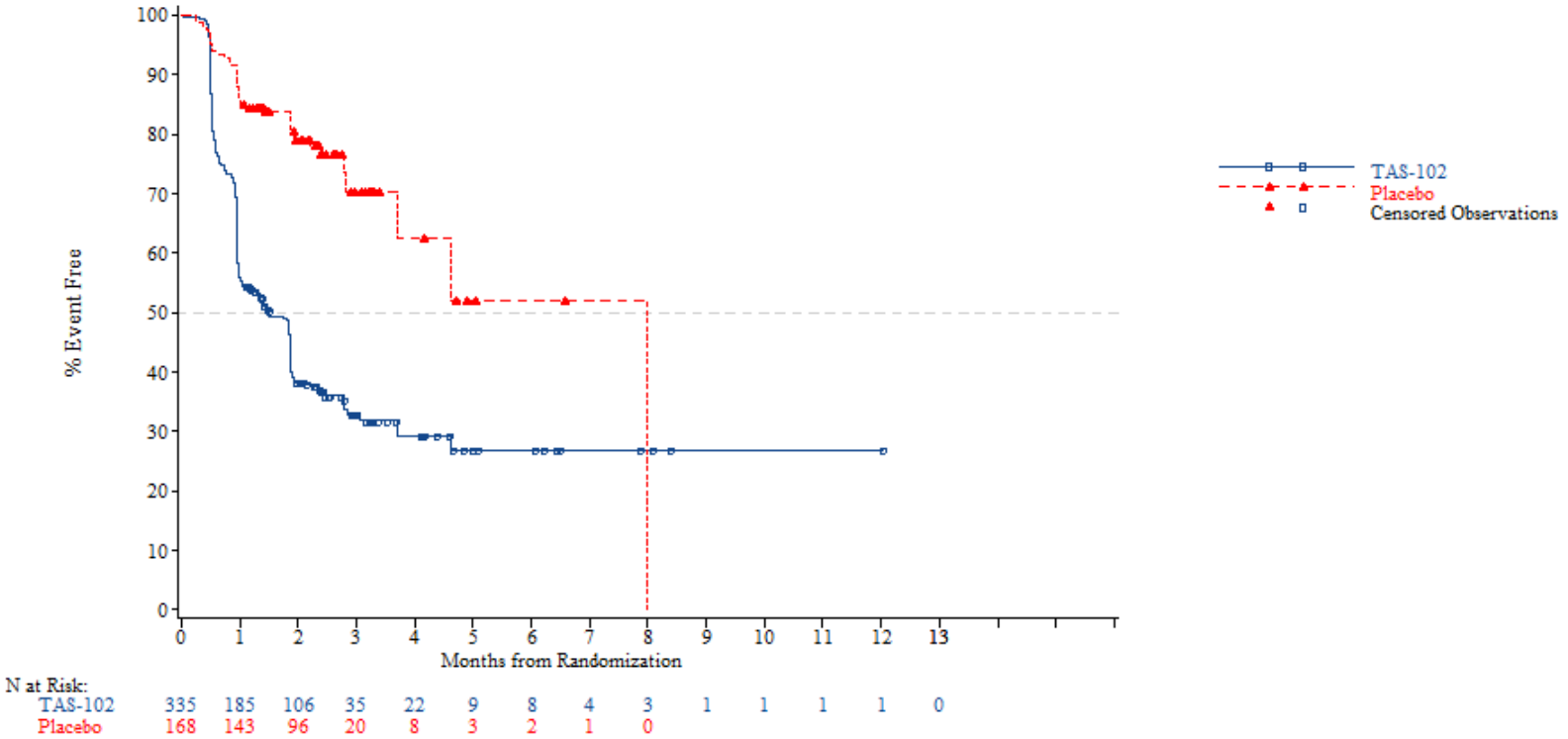
FORM3-01 - Time to first adverse event of CTC-grade >=3 - Most frequent (>=5% in either treatment group) - TA395005302 Metastatic Gastric Cancer - Safety population (N=503)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Overall



03DEC2018
TA395005302 Metastatic Gastric Cancer
Date of cut off: MARCH 2018

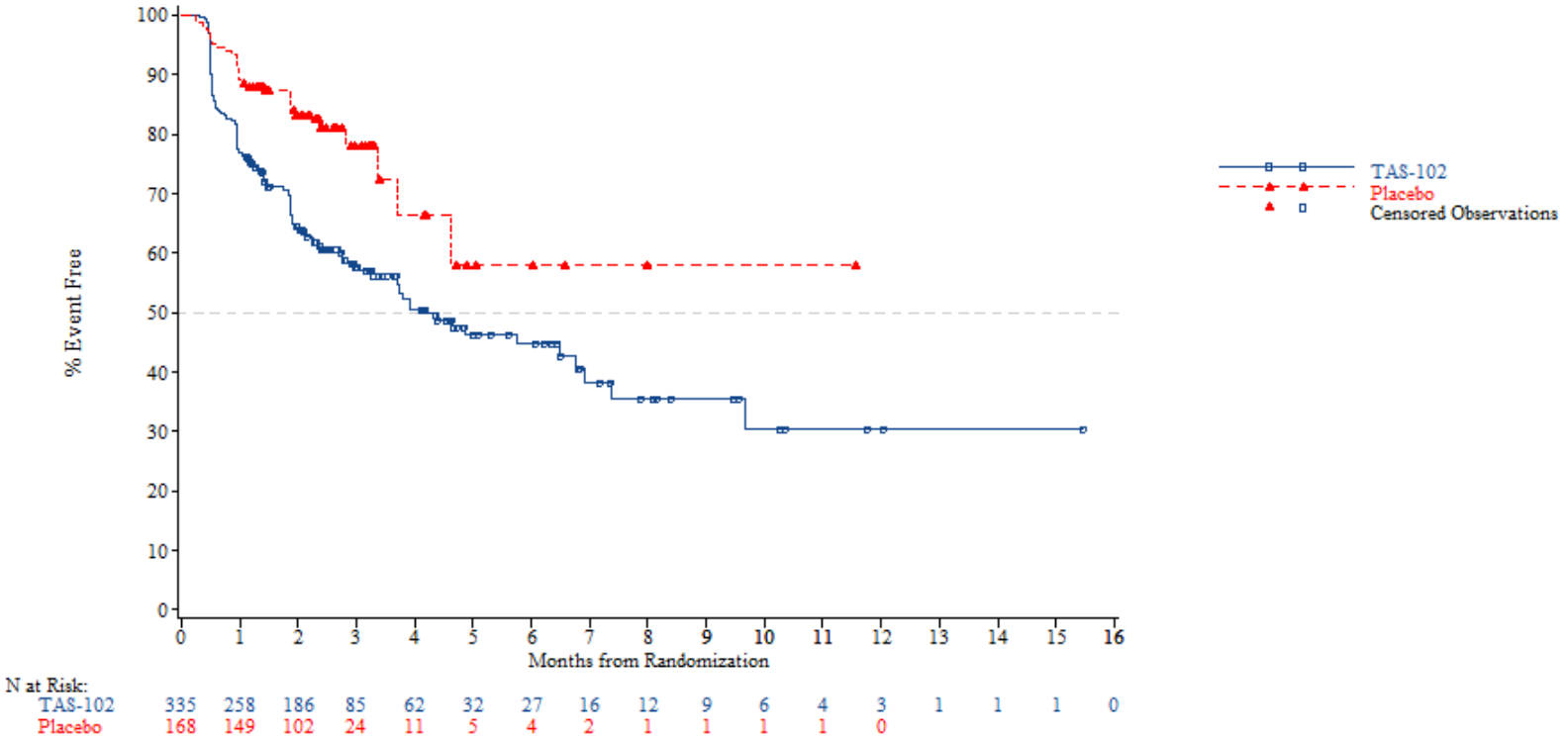
Anhang 4-G3.3.4: Kaplan-Meier Plots für Zeit bis zum Auftreten eines UE von speziellem Interesse nach SOC und PT (AT Population)

FORM3-01 - Time to first adverse event of special interest - TA395005302 Metastatic Gastric Cancer - Safety population (N=503)
Blood and lymphatic system disorders
Overall



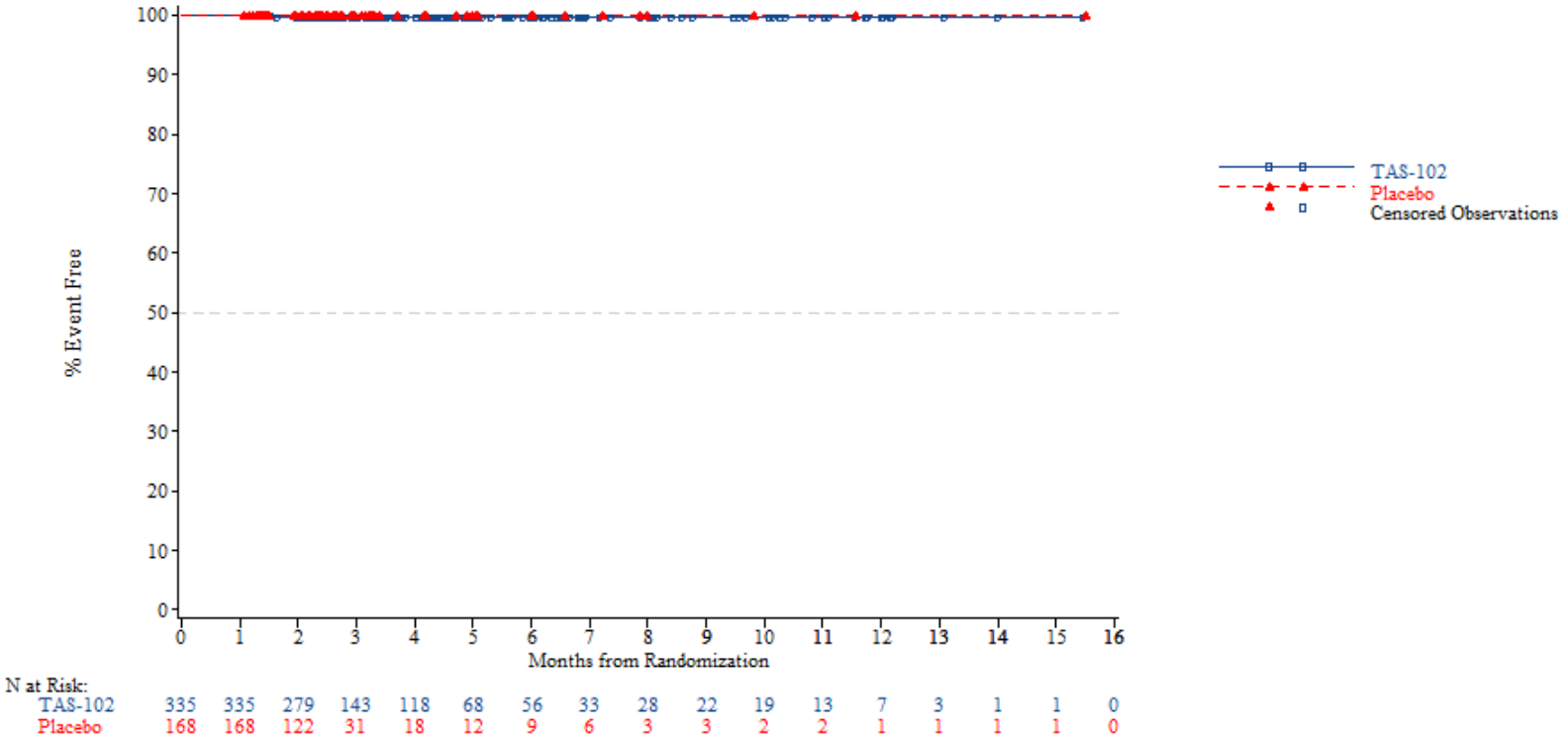
03DEC2018
TA395005302 Metastatic Gastric Cancer
Date of cut off: MARCH 2018

FORM3-01 - Time to first adverse event of special interest - TA395005302 Metastatic Gastric Cancer - Safety population (N=503)
Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Overall



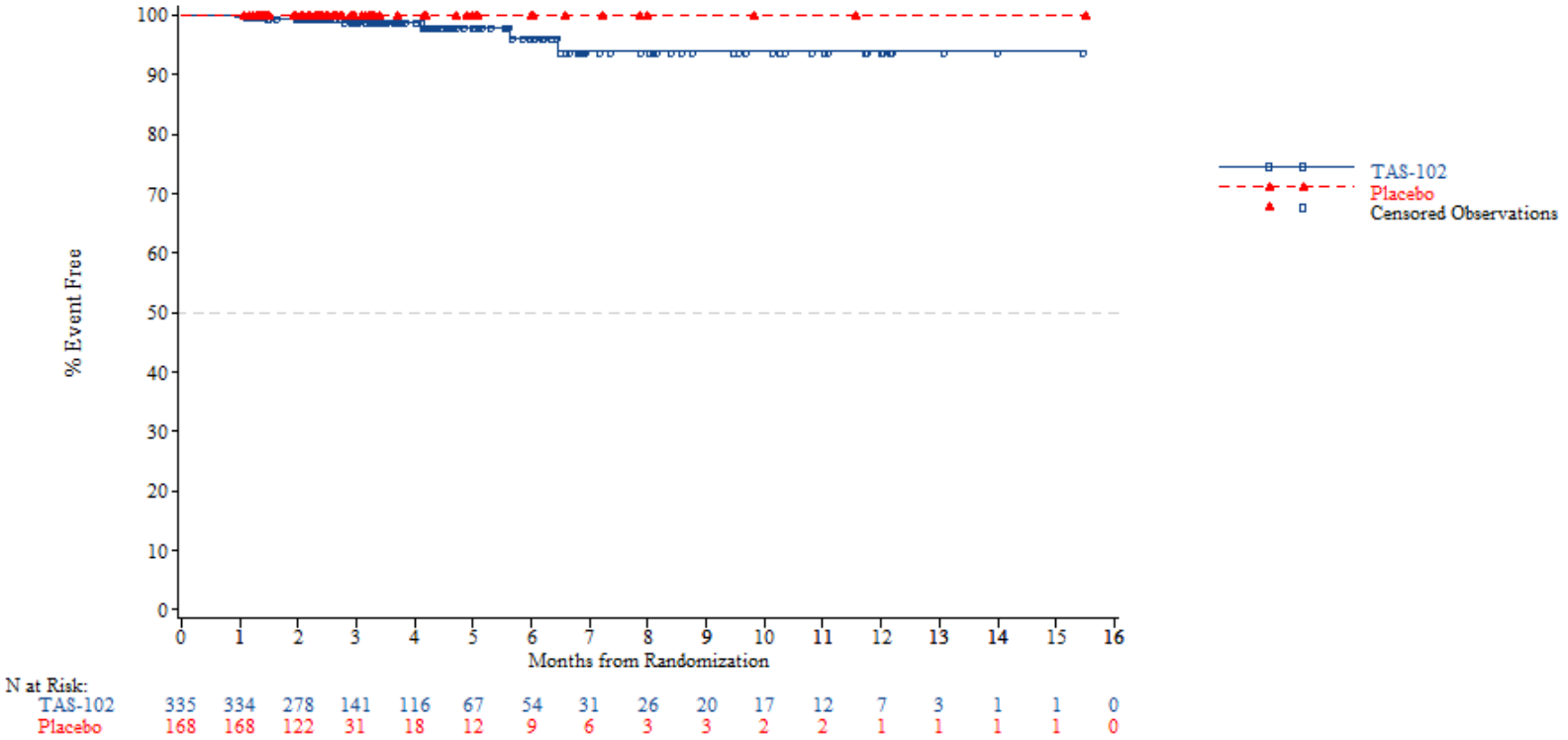
03DEC2018
TA395005302 Metastatic Gastric Cancer
Date of cut off: MARCH 2018

FORM3-01 - Time to first adverse event of special interest - TA395005302 Metastatic Gastric Cancer - Safety population (N=503)
Blood and lymphatic system disorders - Bone marrow failure
Overall



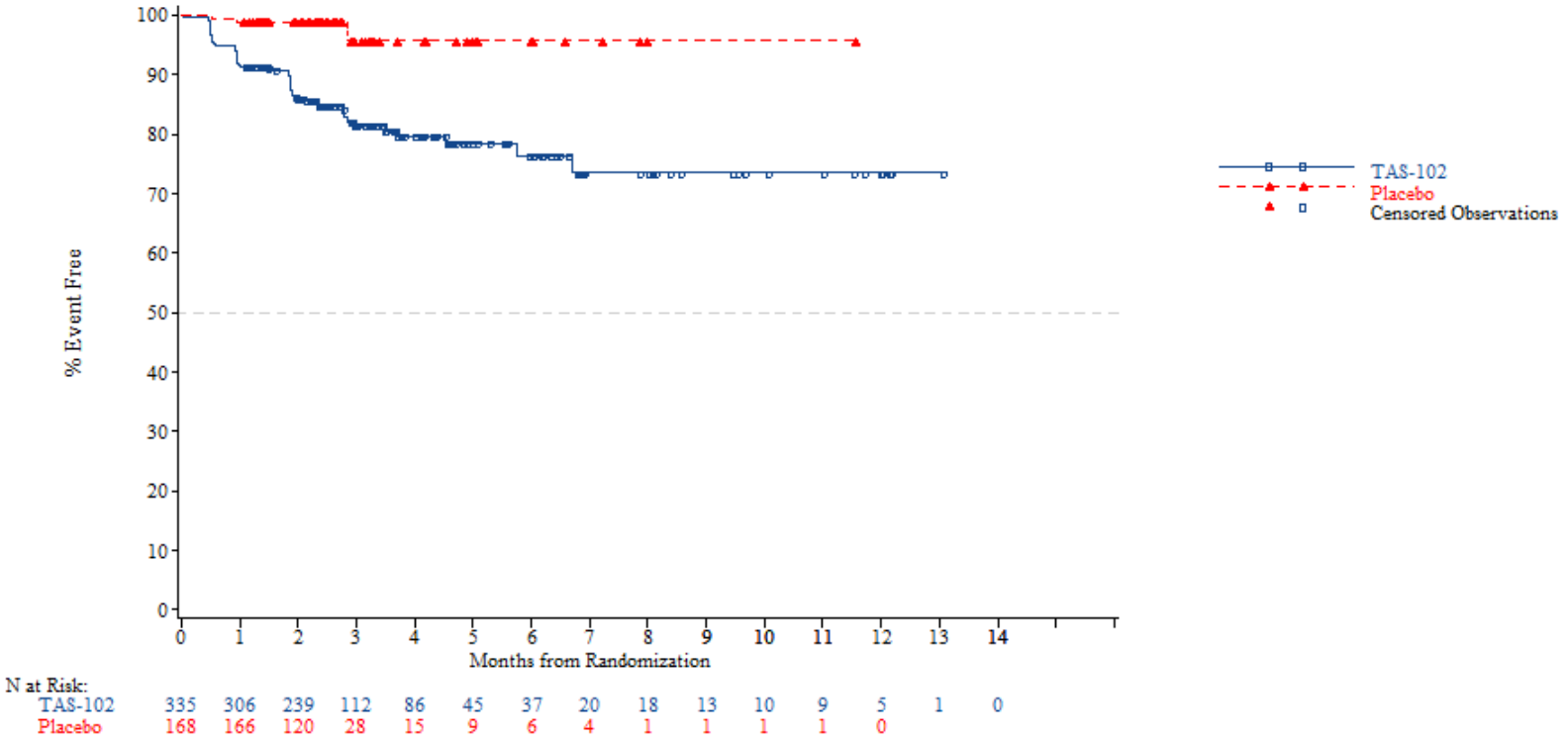
03DEC2018
TA395005302 Metastatic Gastric Cancer
Date of cut off: MARCH 2018

FORM3-01 - Time to first adverse event of special interest - TA395005302 Metastatic Gastric Cancer - Safety population (N=503)
Blood and lymphatic system disorders - Febrile neutropenia
Overall



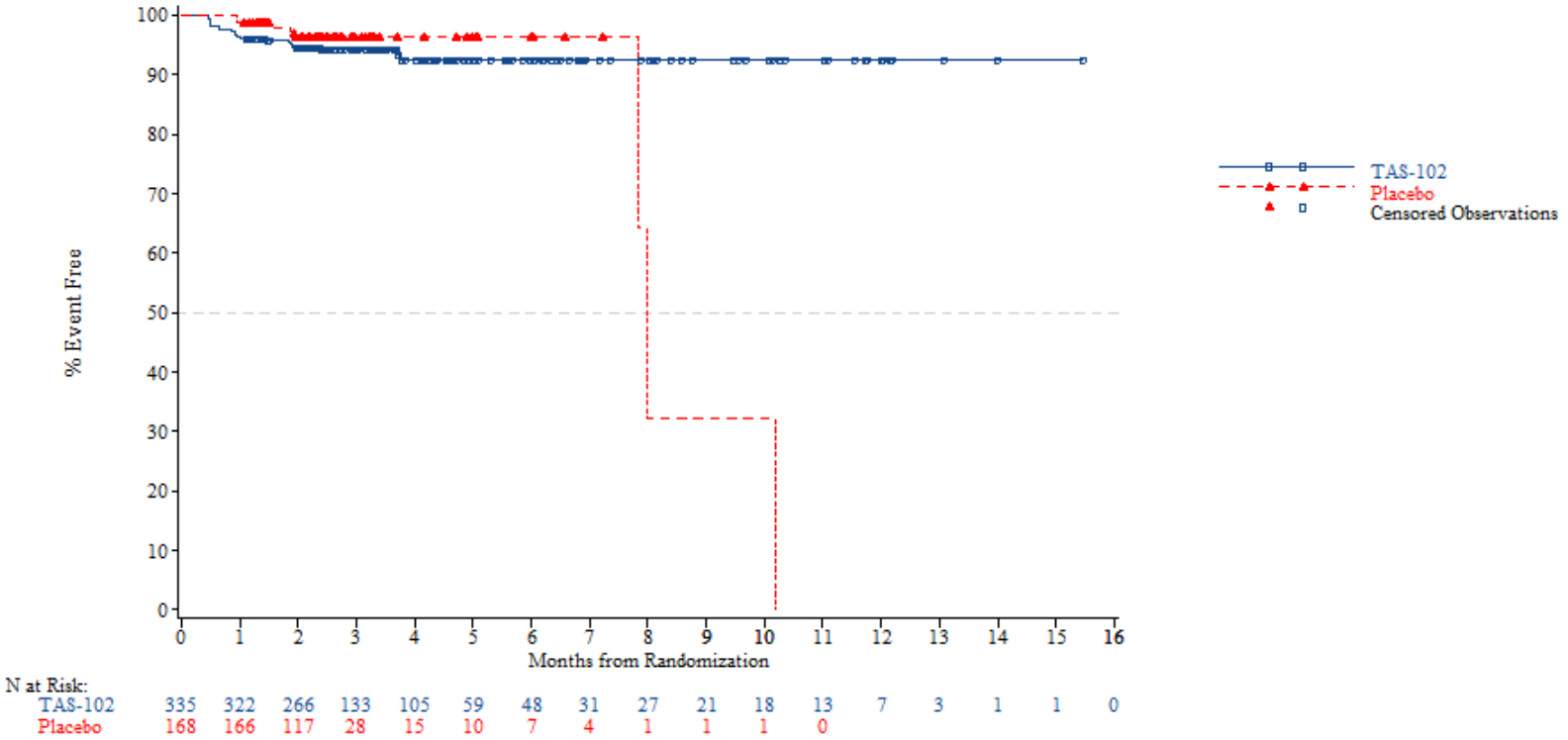
03DEC2018
TA395005302 Metastatic Gastric Cancer
Date of cut off: MARCH 2018

FORM3-01 - Time to first adverse event of special interest - TA395005302 Metastatic Gastric Cancer - Safety population (N=503)
Blood and lymphatic system disorders - Leukopenia
Overall



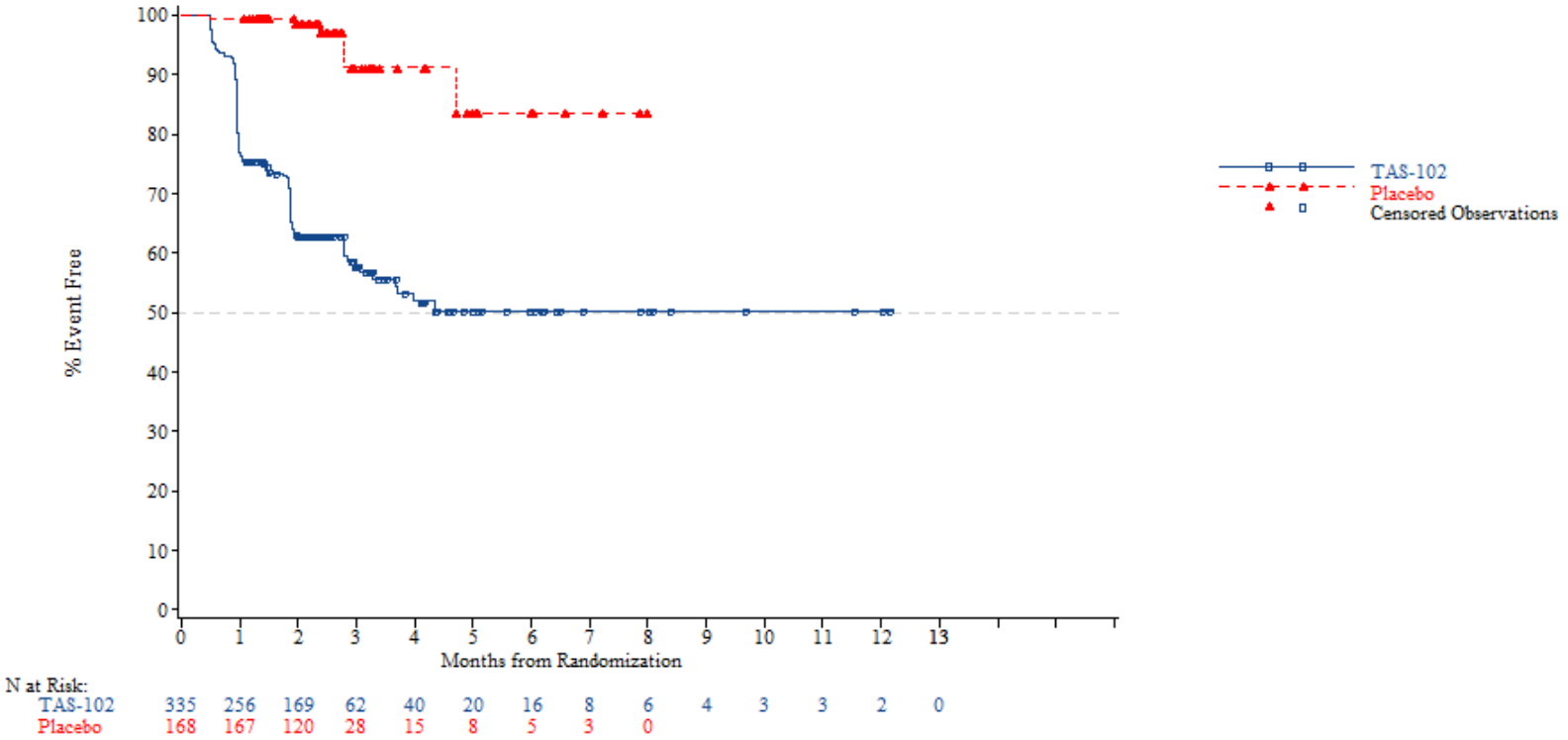
03DEC2018
TA395005302 Metastatic Gastric Cancer
Date of cut off: MARCH 2018

FORM3-01 - Time to first adverse event of special interest - TA395005302 Metastatic Gastric Cancer - Safety population (N=503)
Blood and lymphatic system disorders - Lymphopenia
Overall



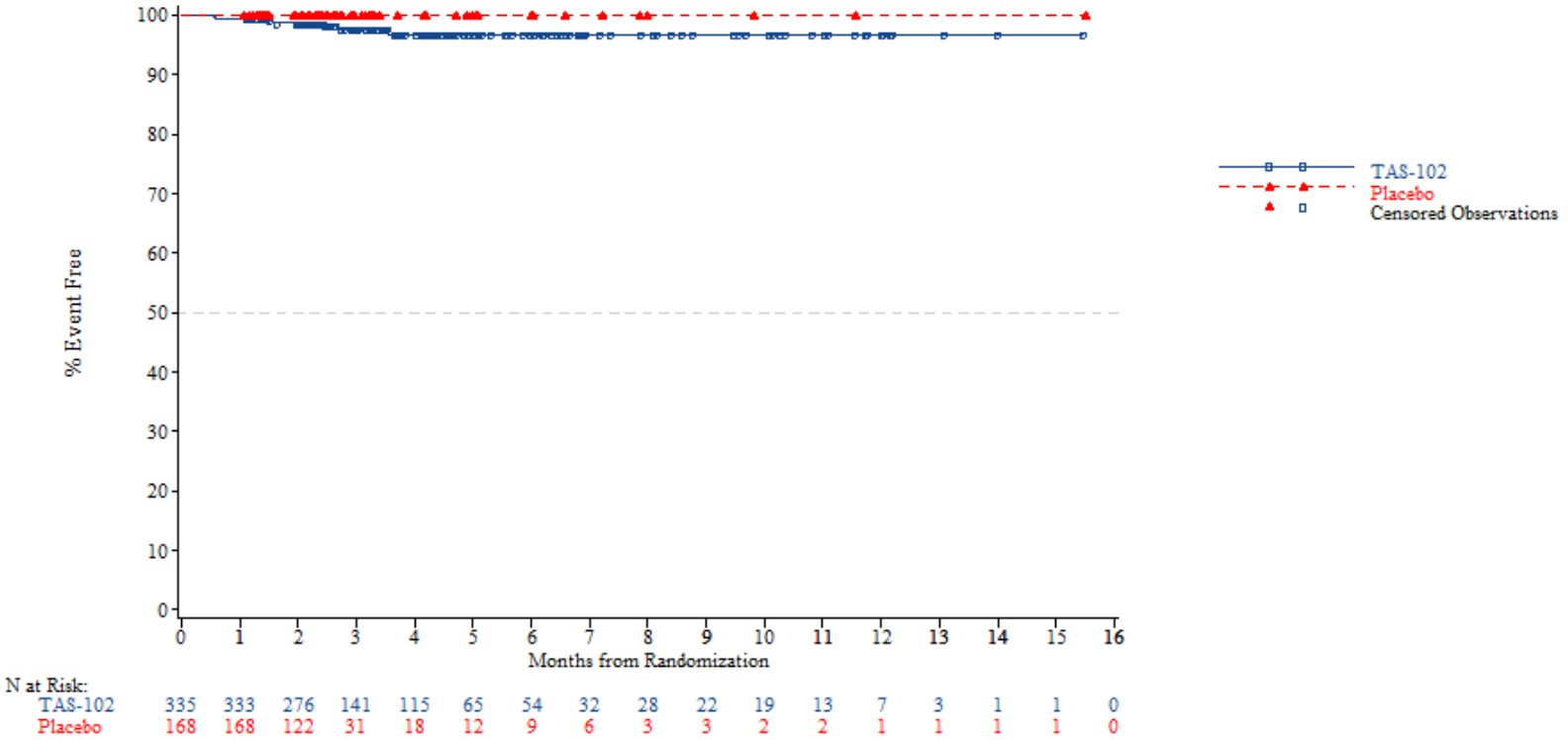
03DEC2018
TA395005302 Metastatic Gastric Cancer
Date of cut off: MARCH 2018

FORM3-01 - Time to first adverse event of special interest - TA395005302 Metastatic Gastric Cancer - Safety population (N=503)
Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Overall



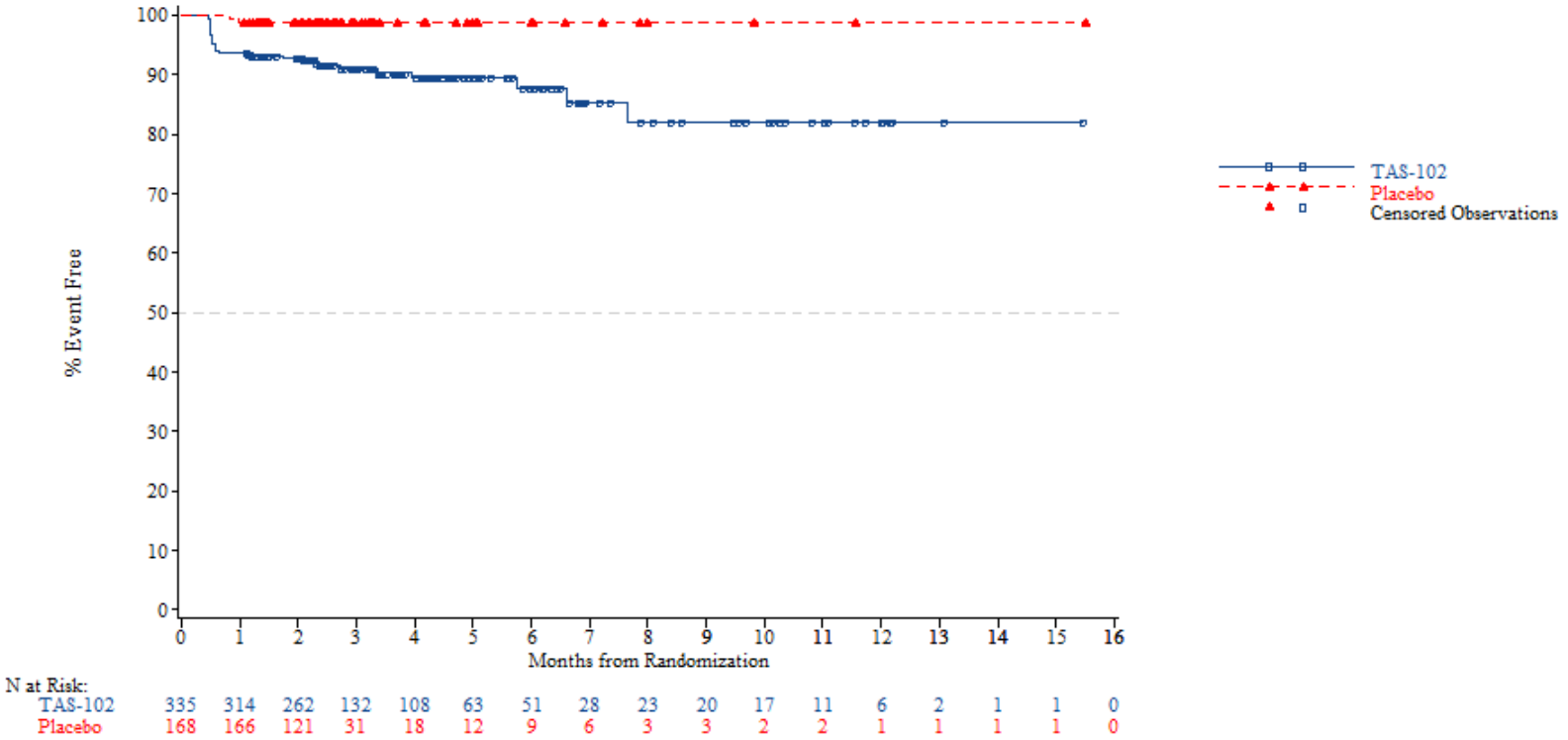
03DEC2018
TA395005302 Metastatic Gastric Cancer
Date of cut off: MARCH 2018

FORM3-01 - Time to first adverse event of special interest - TA395005302 Metastatic Gastric Cancer - Safety population (N=503)
Blood and lymphatic system disorders - Pancytopenia
Overall



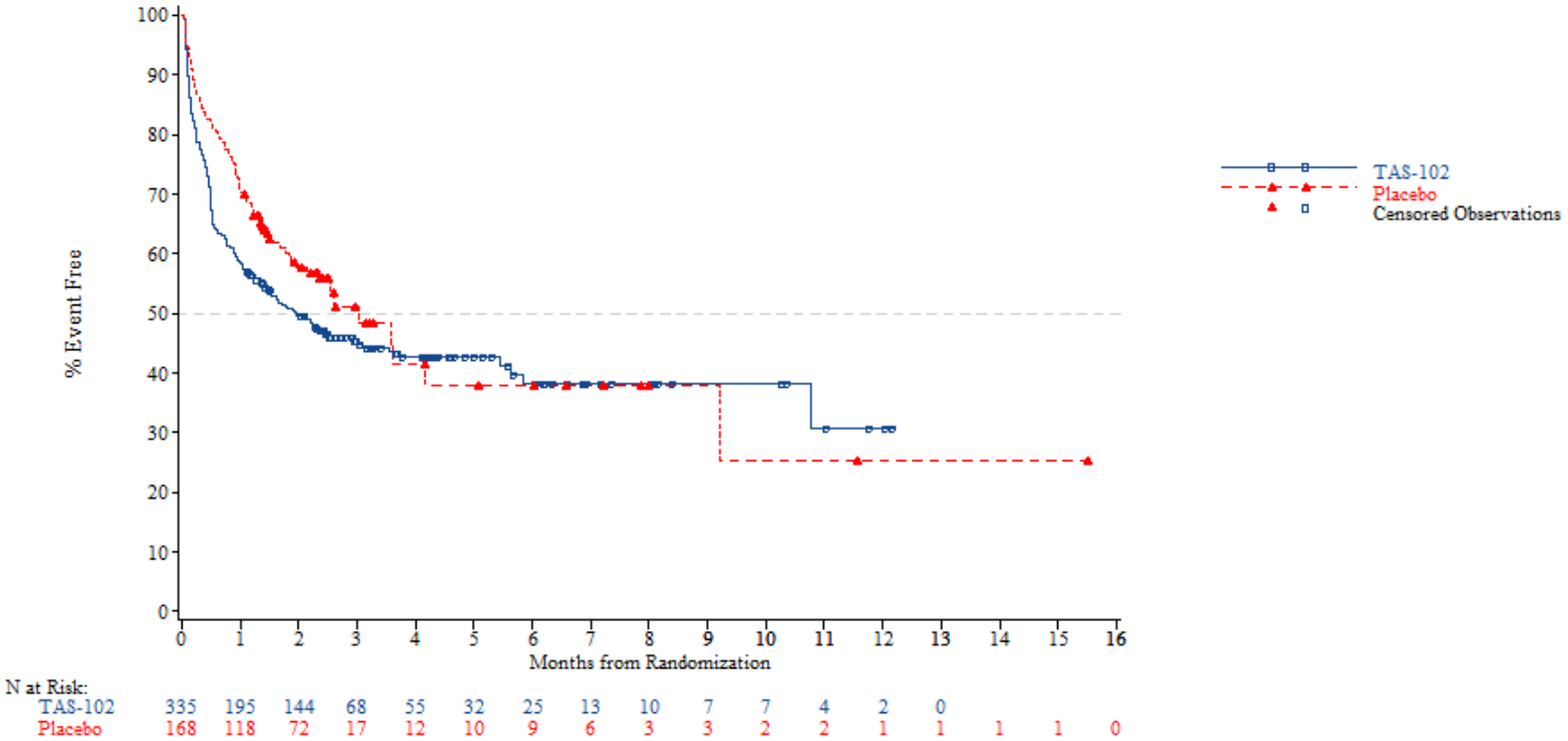
03DEC2018
TA395005302 Metastatic Gastric Cancer
Date of cut off: MARCH 2018

FORM3-01 - Time to first adverse event of special interest - TA395005302 Metastatic Gastric Cancer - Safety population (N=503)
Blood and lymphatic system disorders - Thrombocytopenia
Overall



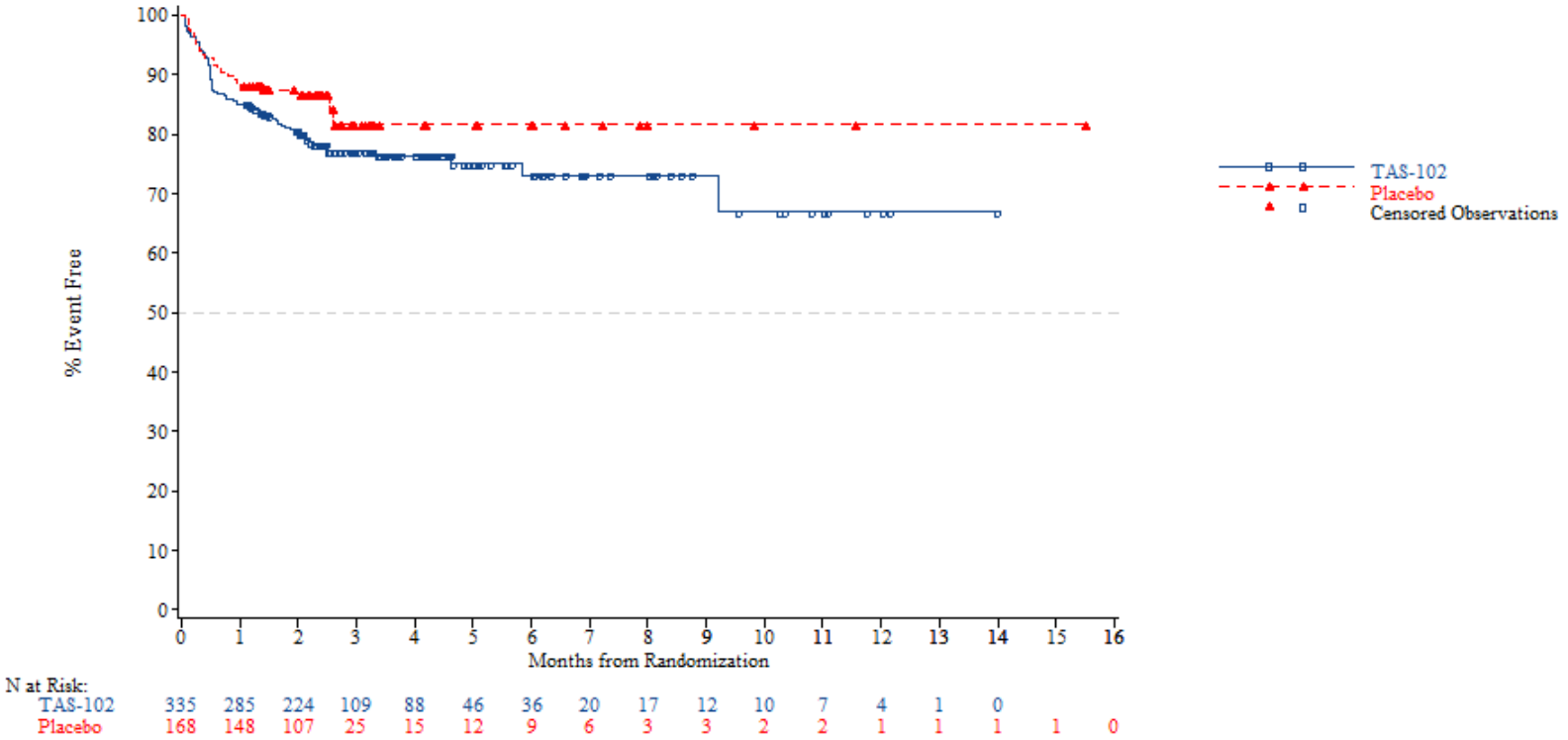
03DEC2018
TA395005302 Metastatic Gastric Cancer
Date of cut off: MARCH 2018

FORM3-01 - Time to first adverse event of special interest - TA395005302 Metastatic Gastric Cancer - Safety population (N=503)
Gastrointestinal disorders
Overall



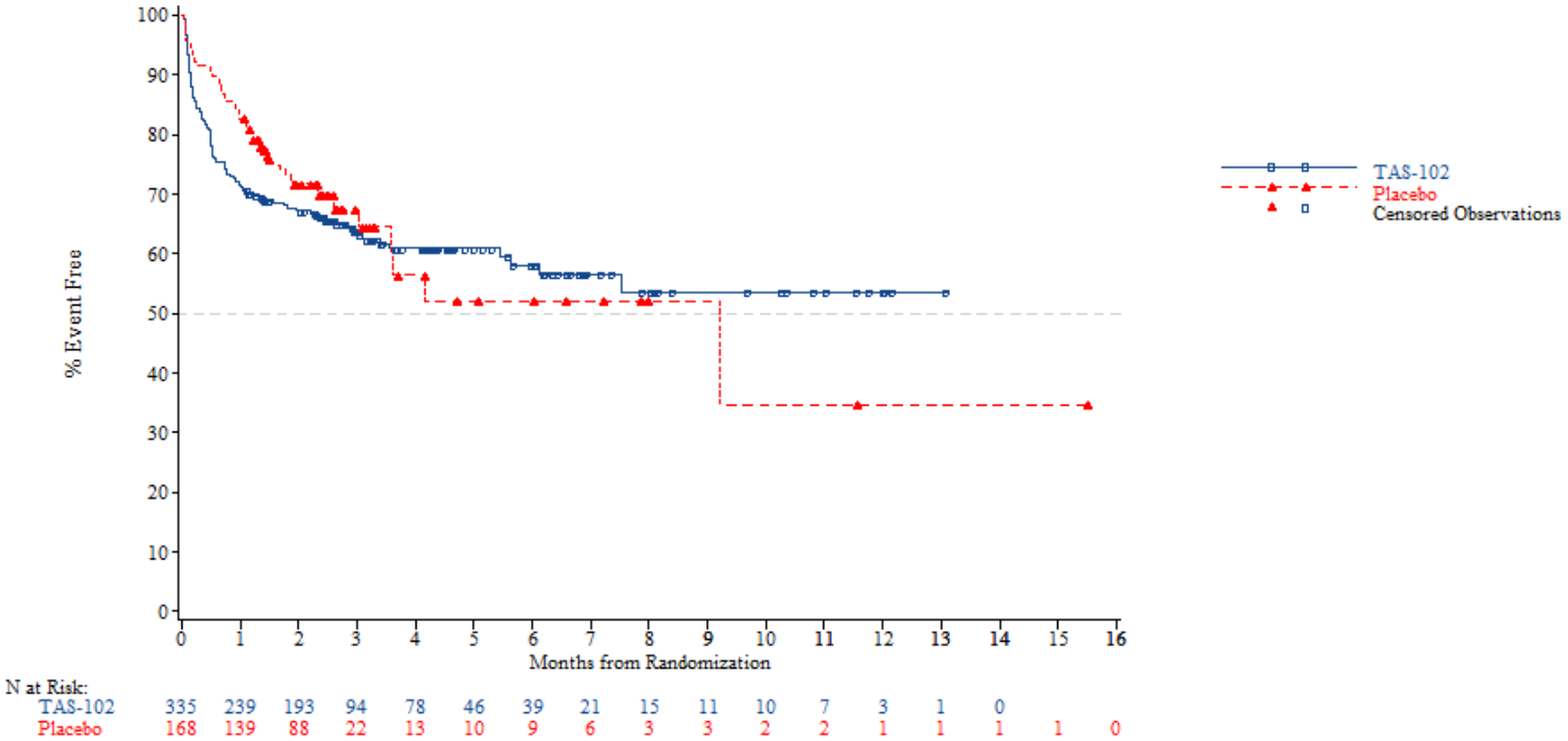
03DEC2018
TA395005302 Metastatic Gastric Cancer
Date of cut off: MARCH 2018

FORM3-01 - Time to first adverse event of special interest - TA395005302 Metastatic Gastric Cancer - Safety population (N=503)
Gastrointestinal disorders - Diarrhoea
Overall



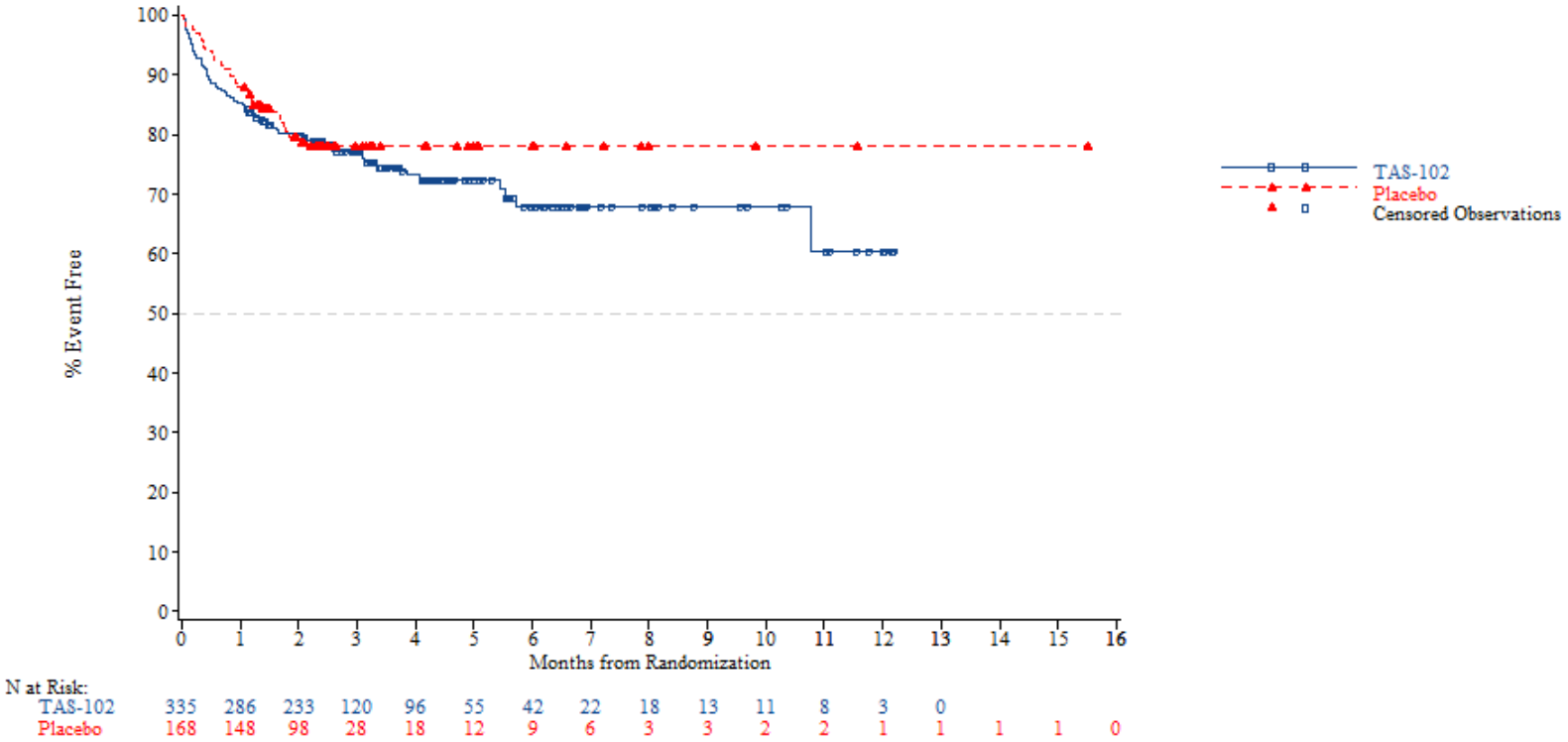
03DEC2018
TA395005302 Metastatic Gastric Cancer
Date of cut off: MARCH 2018

FORM3-01 - Time to first adverse event of special interest - TA395005302 Metastatic Gastric Cancer - Safety population (N=503)
Gastrointestinal disorders - Nausea
Overall



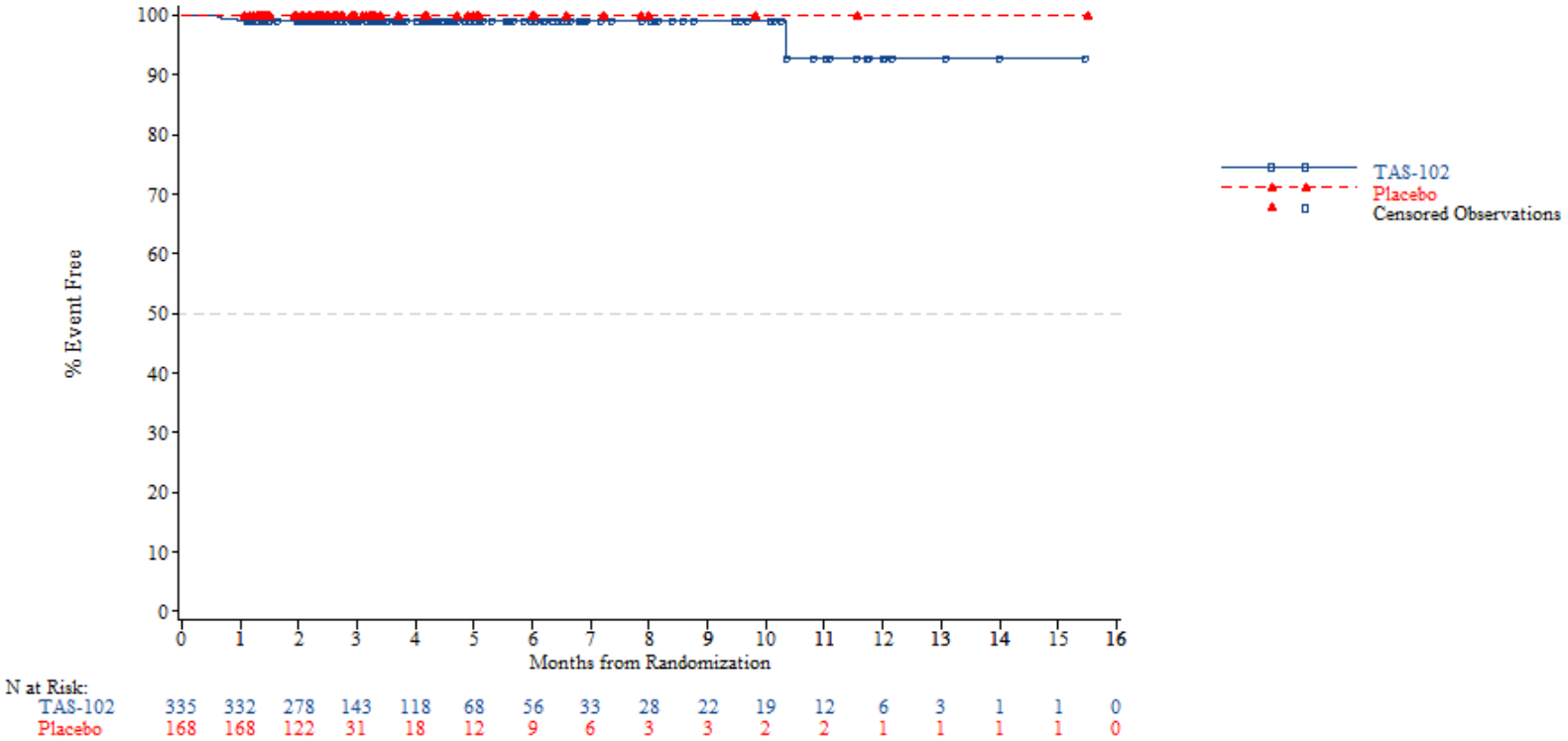
03DEC2018
TA395005302 Metastatic Gastric Cancer
Date of cut off: MARCH 2018

FORM3-01 - Time to first adverse event of special interest - TA395005302 Metastatic Gastric Cancer - Safety population (N=503)
Gastrointestinal disorders - Vomiting
Overall



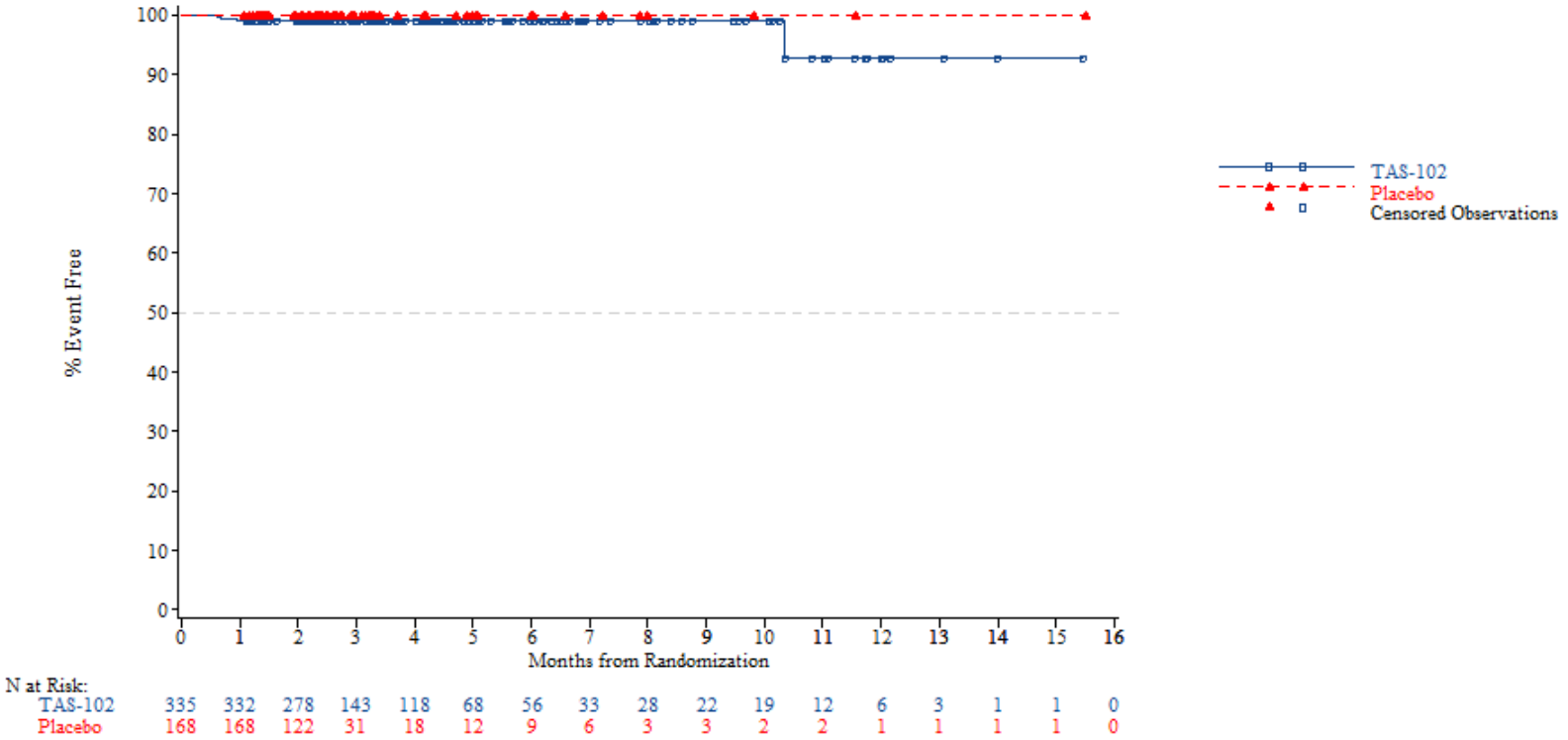
03DEC2018
TA395005302 Metastatic Gastric Cancer
Date of cut off: MARCH 2018

FORM3-01 - Time to first adverse event of special interest - TA395005302 Metastatic Gastric Cancer - Safety population (N=503)
Infections and infestations
Overall



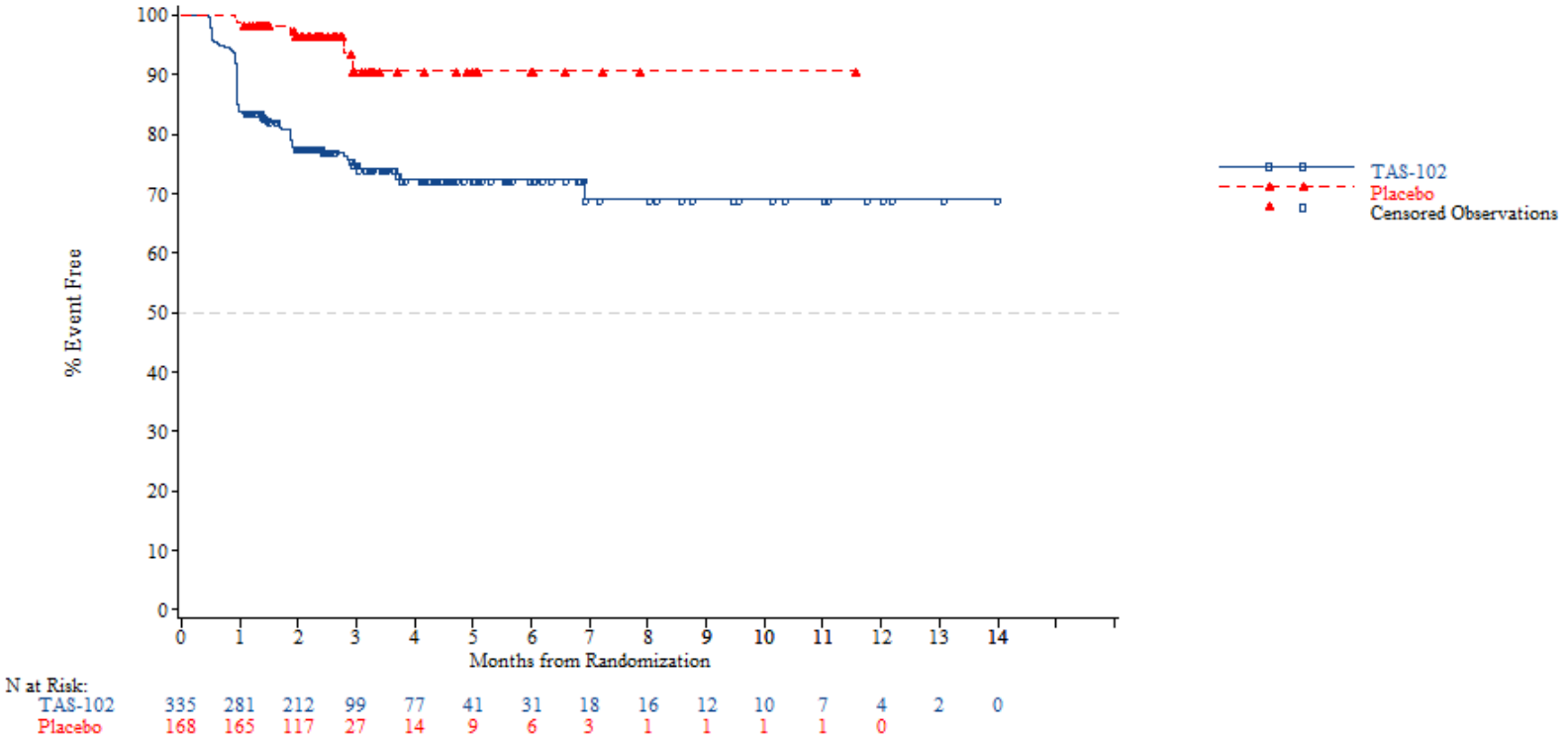
03DEC2018
TA395005302 Metastatic Gastric Cancer
Date of cut off: MARCH 2018

FORM3-01 - Time to first adverse event of special interest - TA395005302 Metastatic Gastric Cancer - Safety population (N=503)
Infections and infestations - Neutropenic sepsis
Overall



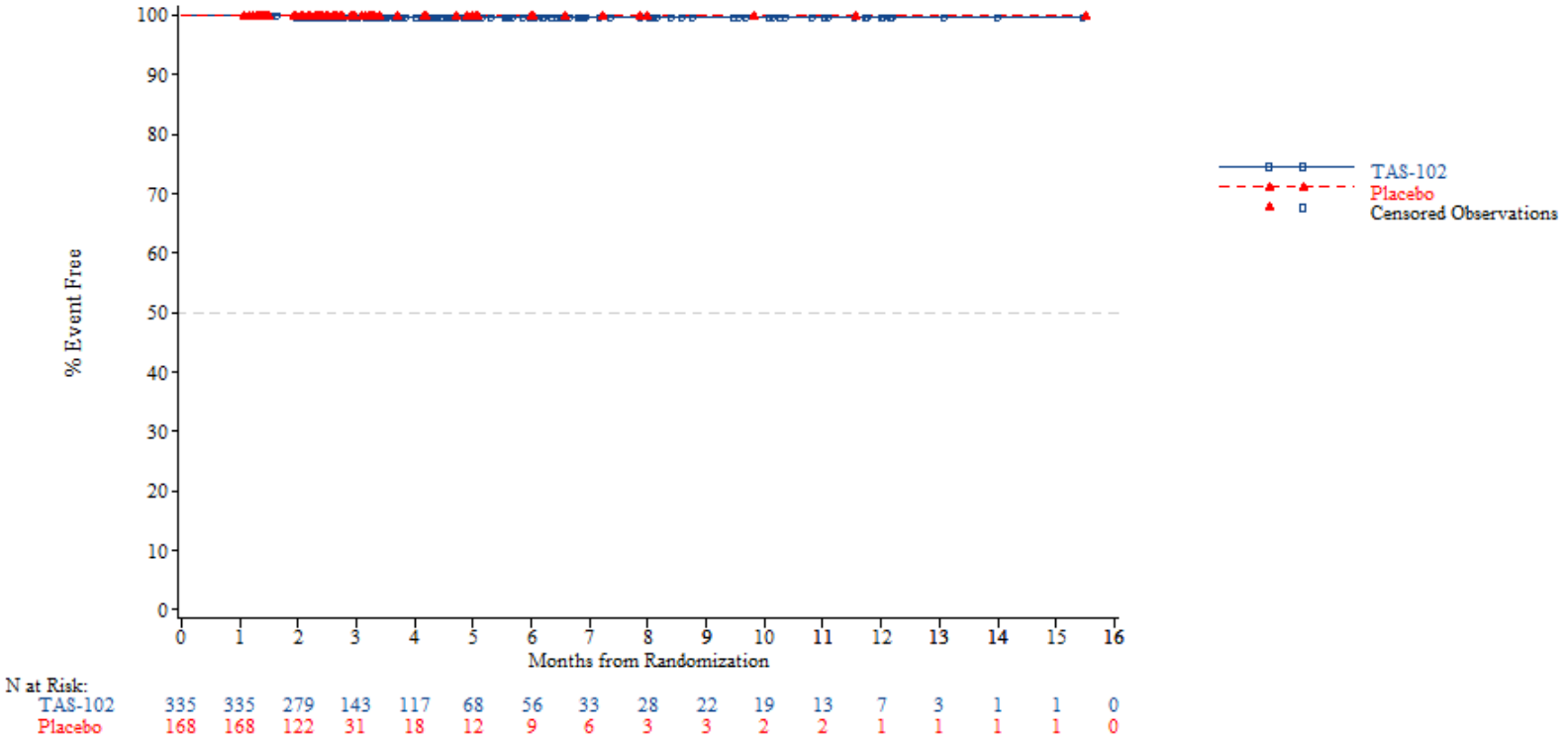
03DEC2018
TA395005302 Metastatic Gastric Cancer
Date of cut off: MARCH 2018

FORM3-01 - Time to first adverse event of special interest - TA395005302 Metastatic Gastric Cancer - Safety population (N=503)
Investigations
Overall



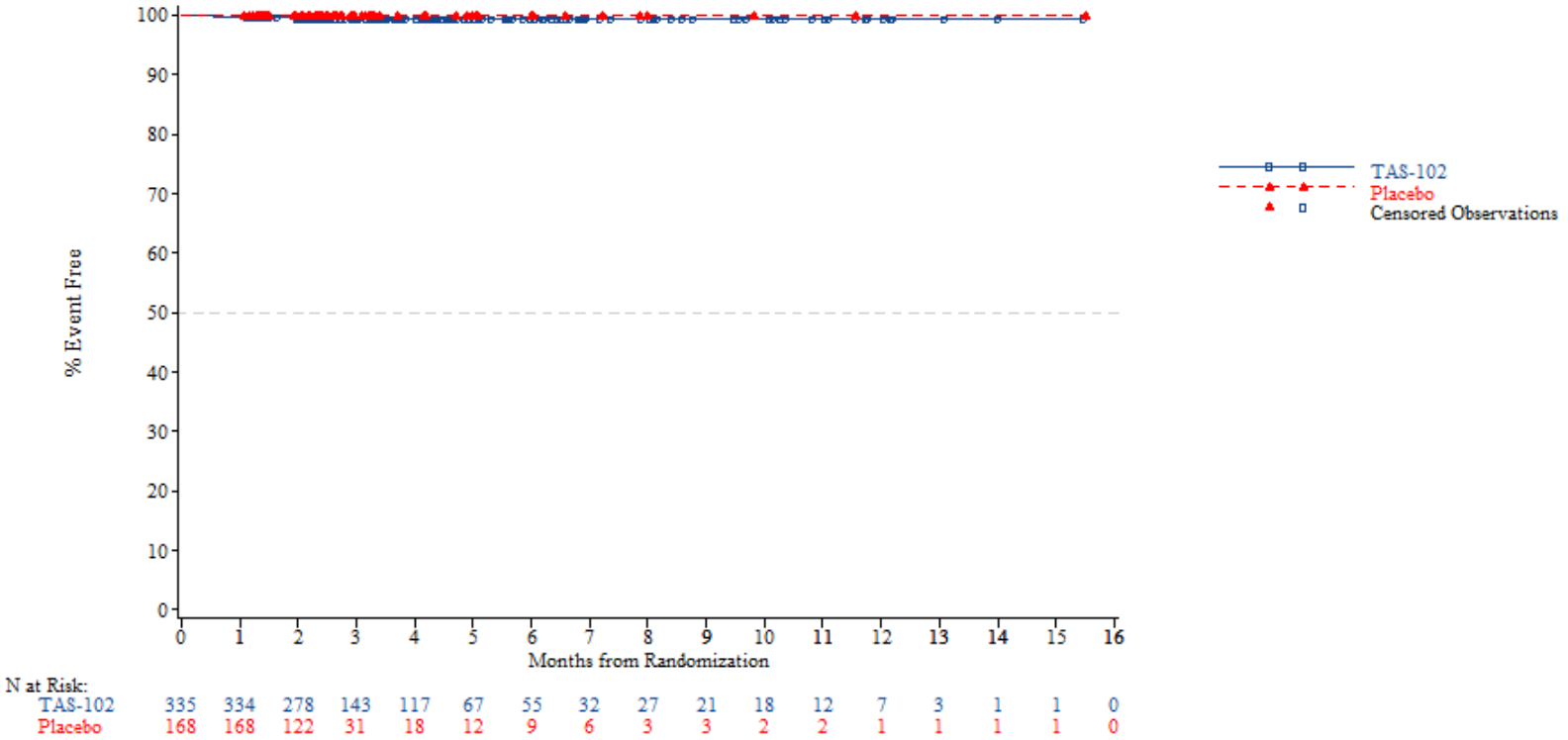
03DEC2018
TA395005302 Metastatic Gastric Cancer
Date of cut off: MARCH 2018

FORM3-01 - Time to first adverse event of special interest - TA395005302 Metastatic Gastric Cancer - Safety population (N=503)
Investigations - Haematocrit decreased
Overall



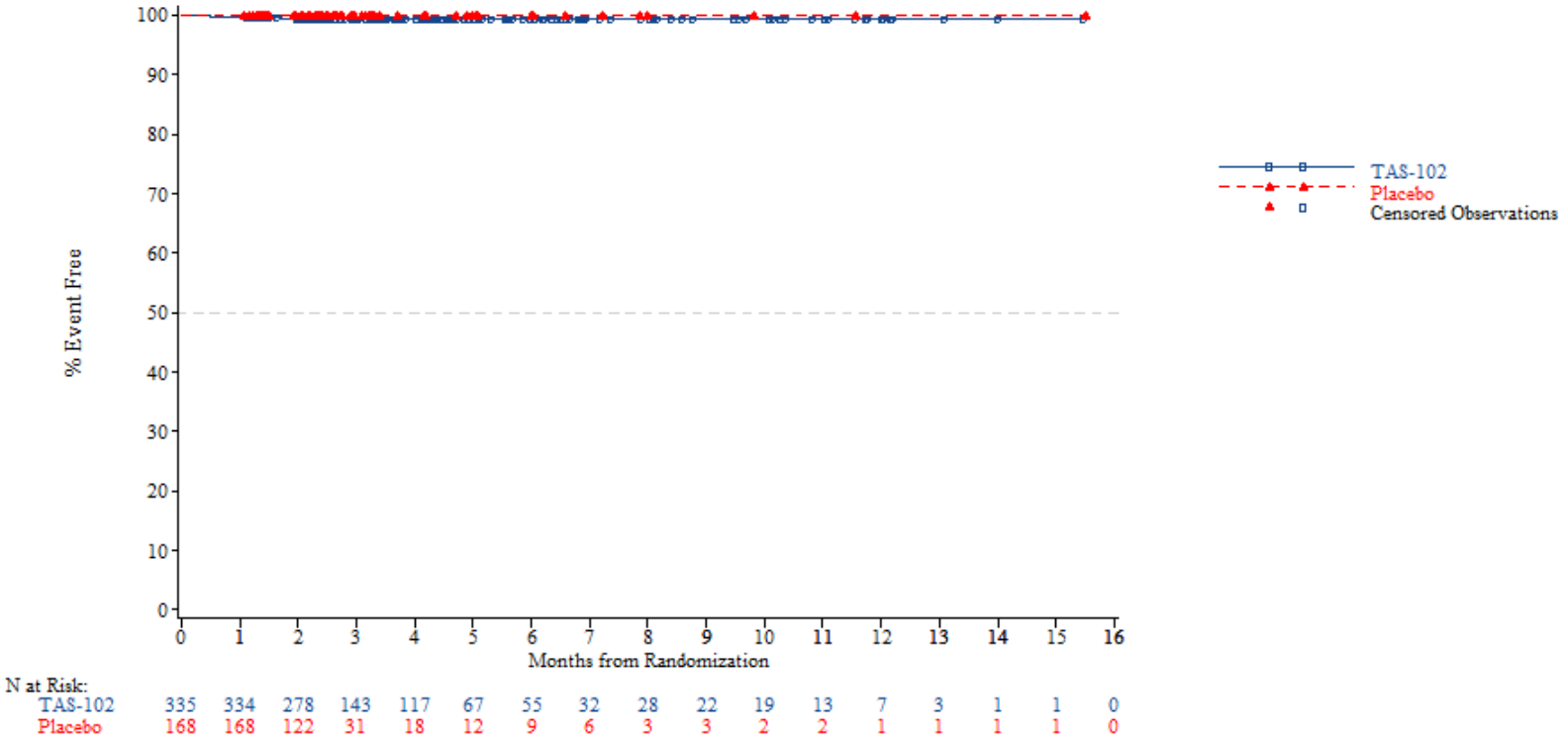
03DEC2018
TA395005302 Metastatic Gastric Cancer
Date of cut off: MARCH 2018

FORM3-01 - Time to first adverse event of special interest - TA395005302 Metastatic Gastric Cancer - Safety population (N=503)
Investigations - Haemoglobin decreased
Overall



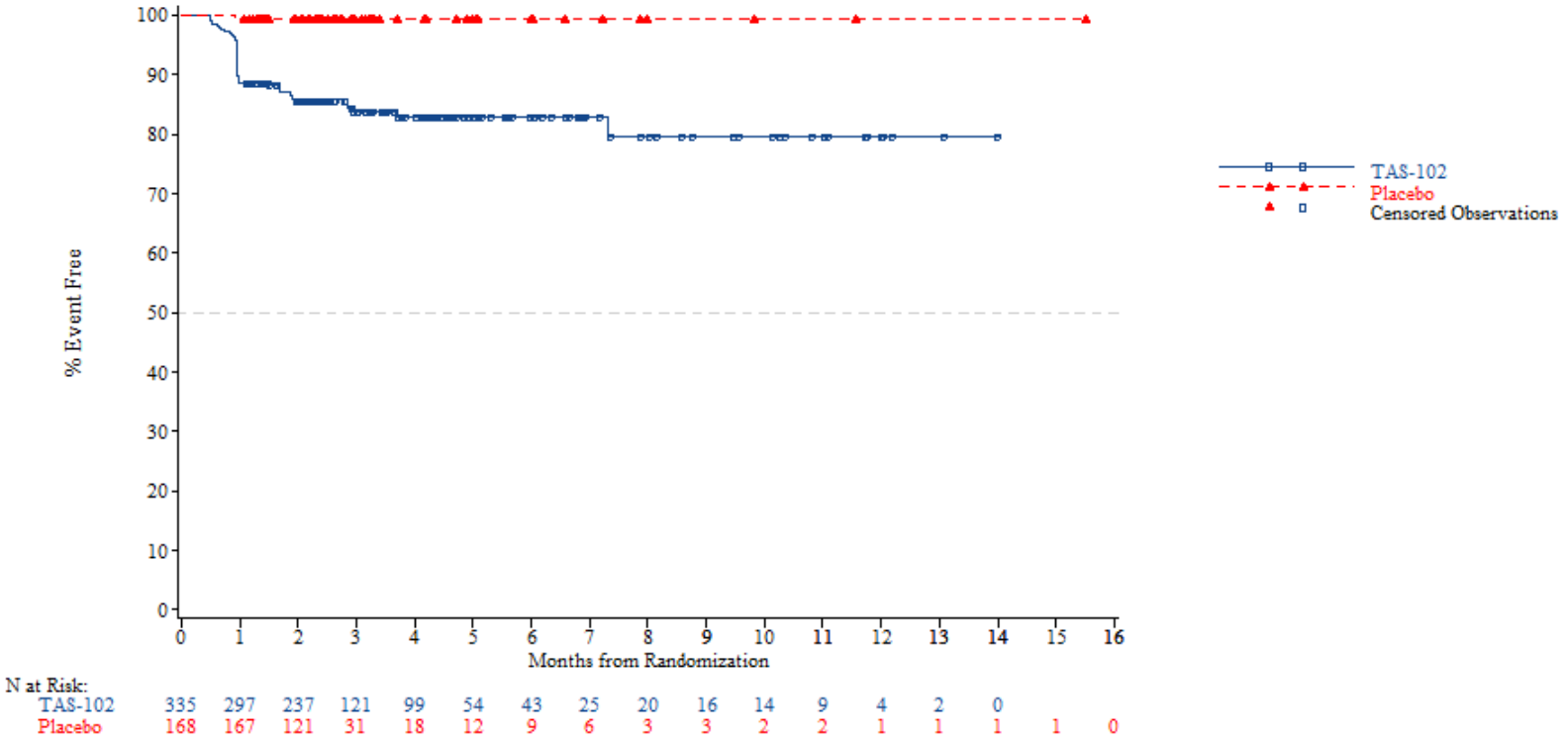
03DEC2018
TA395005302 Metastatic Gastric Cancer
Date of cut off: MARCH 2018

FORM3-01 - Time to first adverse event of special interest - TA395005302 Metastatic Gastric Cancer - Safety population (N=503)
Investigations - Lymphocyte count decreased
Overall



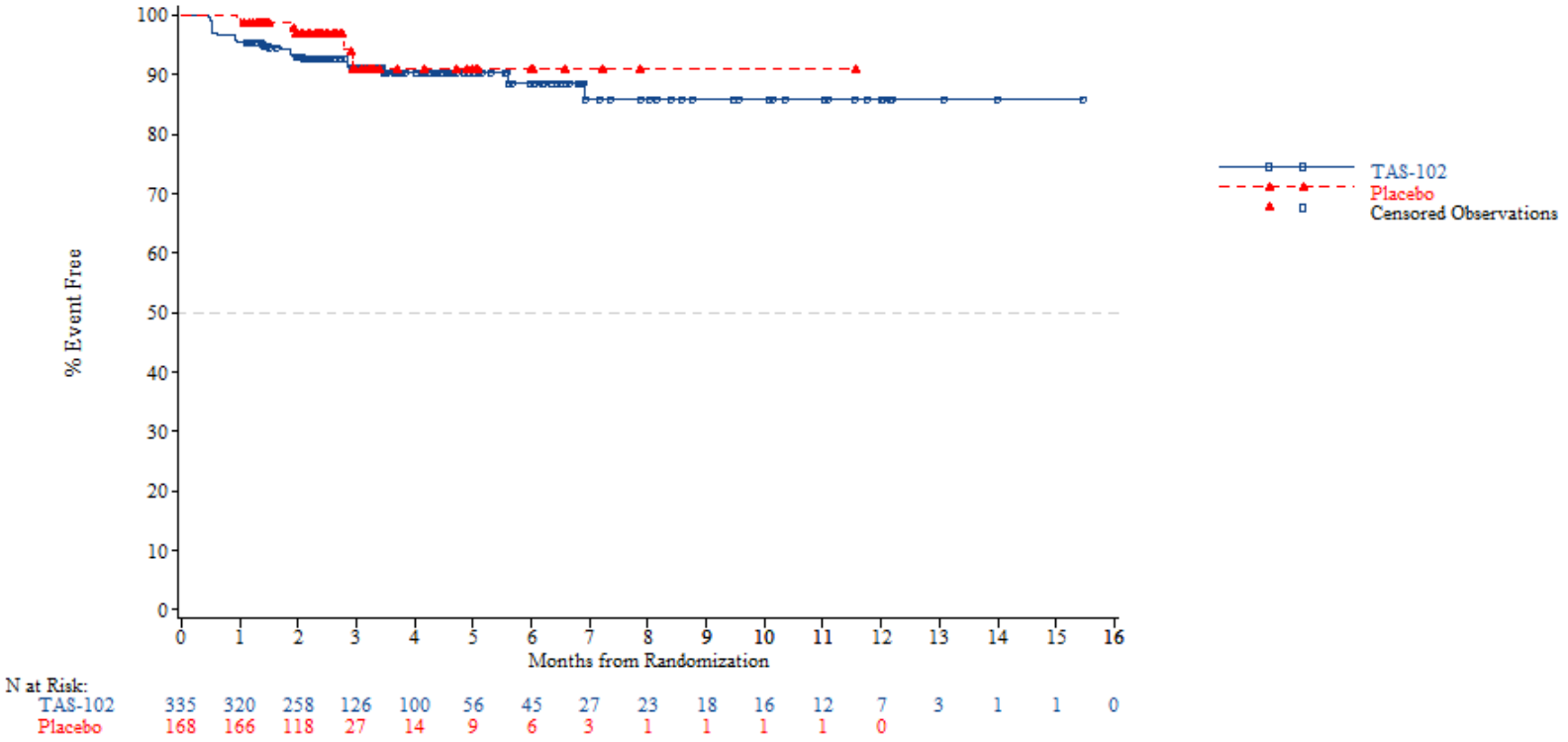
03DEC2018
TA395005302 Metastatic Gastric Cancer
Date of cut off: MARCH 2018

FORM3-01 - Time to first adverse event of special interest - TA395005302 Metastatic Gastric Cancer - Safety population (N=503)
Investigations - Neutrophil count decreased
Overall



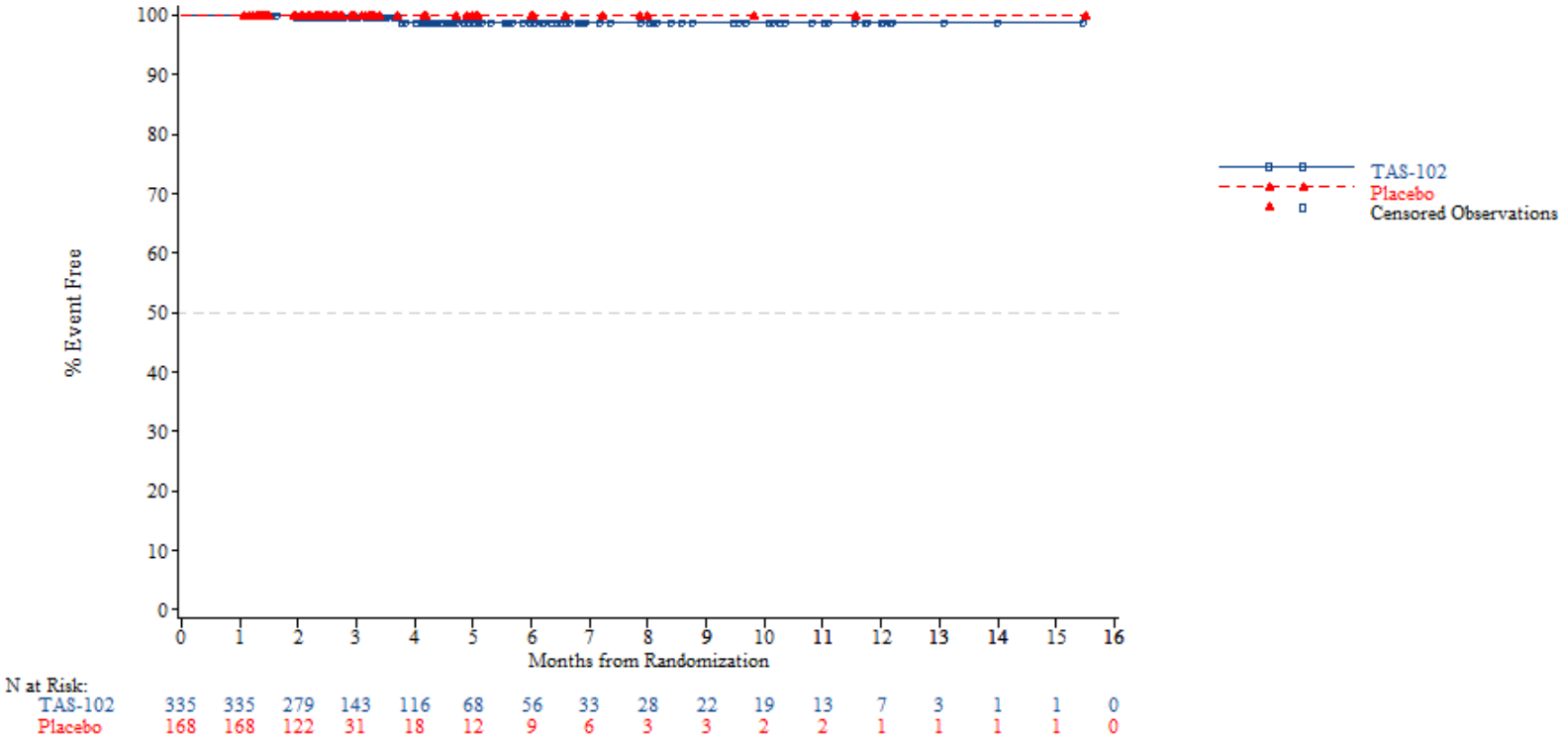
03DEC2018
TA395005302 Metastatic Gastric Cancer
Date of cut off: MARCH 2018

FORM3-01 - Time to first adverse event of special interest - TA395005302 Metastatic Gastric Cancer - Safety population (N=503)
Investigations - Platelet count decreased
Overall



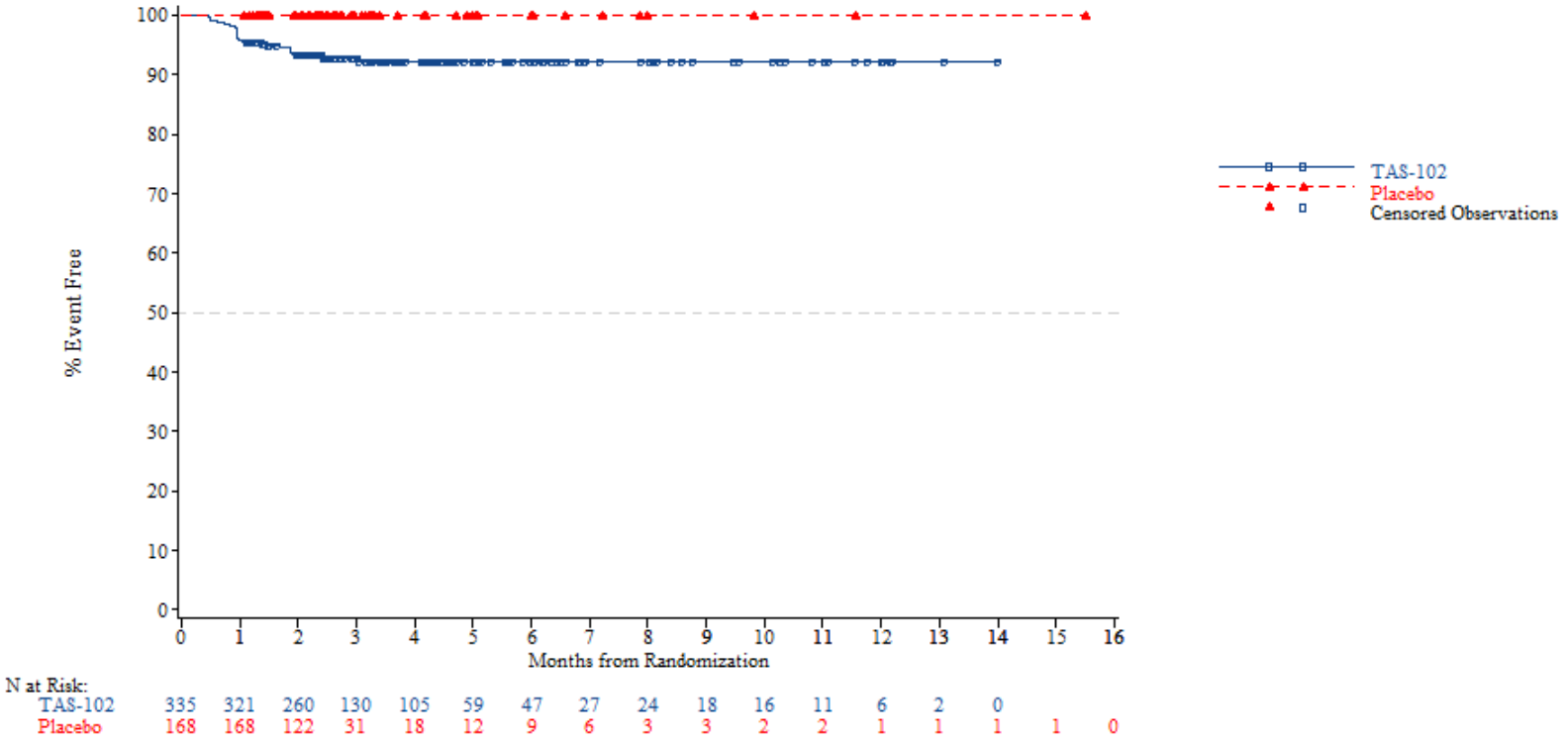
03DEC2018
TA395005302 Metastatic Gastric Cancer
Date of cut off: MARCH 2018

FORM3-01 - Time to first adverse event of special interest - TA395005302 Metastatic Gastric Cancer - Safety population (N=503)
Investigations - Red blood cell count decreased
Overall



03DEC2018
TA395005302 Metastatic Gastric Cancer
Date of cut off: MARCH 2018

FORM3-01 - Time to first adverse event of special interest - TA395005302 Metastatic Gastric Cancer - Safety population (N=503)
Investigations - White blood cell count decreased
Overall



03DEC2018
TA395005302 Metastatic Gastric Cancer
Date of cut off: MARCH 2018