

Tragende Gründe



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

**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 - Dabrafenib
(neues Anwendungsgebiet)**

Vom 17. März 2016

Inhalt

| | |
|-------------------------------------|----|
| 1. Rechtsgrundlage | 2 |
| 2. Eckpunkte der Entscheidung | 2 |
| 3. Bürokratiekosten | 16 |
| 4. Verfahrensablauf | 16 |

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgende Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Dabrafenib als Wirkstoff des Arzneimittels Tafinlar® wurde erstmals zugelassen mit dem Anwendungsgebiet: „Dabrafenib ist angezeigt zur Monotherapie von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom“. Die entsprechende Zulassung wurde am 26.08.2013 erteilt. Das Arzneimittel Tafinlar® wurde mit Listung in der Lauer-Taxe am 01.10.2013 in Deutschland in den Verkehr gebracht. Der G-BA hat über die Nutzenbewertung von Dabrafenib mit diesem Anwendungsgebiet am 3.04.2014 beschlossen.

Die Zulassung für das neue Anwendungsgebiet von Dabrafenib „Dabrafenib ist angezeigt in Kombination mit Trametinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation“ wurde am 25.08.2015 erteilt. Für die Nutzenbewertung von Dabrafenib mit dem neuen Anwendungsgebiet hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO fristgerecht am 18. September 2015 ein Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 4. Januar 2016 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Dabrafenib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie eines vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Dabrafenib nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zugelassenes Anwendungsgebiet von Dabrafenib (Tafinlar®) gemäß Fachinformation:

Dabrafenib ist angezeigt in Kombination mit Trametinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 [der Fachinformation]).

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Dabrafenib in Kombination mit Trametinib zur Behandlung von Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom ist Vemurafenib.

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

¹ Allgemeine Methoden, Version 4.1 vom 28.11.2013. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Neben Dabrafenib sind im vorliegenden Anwendungsgebiet Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen:

Nivolumab, Cobimetinib (in Kombination mit Vemurafenib), Dabrafenib (als Monotherapie), Dacarbacin, Ipilimumab, Lomustin, Pembrolizuma, Vemurafenib

- zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommen in der Behandlung des Melanoms grundsätzlich die Resektion und/oder die Strahlentherapie in Betracht. Patienten, für welche die Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung angezeigt ist, stellen innerhalb der vom vorliegenden Anwendungsgebiet umschriebenen Patientengruppe Ausnahmefälle dar und werden im Rahmen der vorliegenden Fragestellung nicht betrachtet. Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet wird zudem davon ausgegangen, dass eine Resektion mit kurativer Zielsetzung nicht angezeigt ist. Die Resektion und/oder die Strahlentherapie wurden daher nicht in die zweckmäßige Vergleichstherapie eingeschlossen. Der Einsatz der Resektion und/oder der Strahlentherapie als palliative Therapieoptionen bleibt davon unberührt.

- zu 3. Pembrolizumab: Beschluss vom 4. Februar 2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V.

Nivolumab: Beschluss vom 7. Januar 2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V.

Dabrafenib: Beschluss vom 3. April 2014 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V.

Ipilimumab: Beschluss vom 2. August 2012 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V.

Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet): Beschluss vom 5. Juni 2014 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V.

Vemurafenib: Beschluss vom 6. September 2012 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V.

Vemurafenib (erneute Bewertung nach Fristablauf): Beschluss vom 6. März 2014 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V.

Interleukin-2: Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Stand: 05. Mai 2015): Wirkstoffe, die in zulassungsüberschreitenden Anwendungsgebieten (Off-Label-Use) nicht verordnungsfähig sind: Interleukin-2 in der systemischen Anwendung beim metastasierten malignen Melanom.

- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet. Diesbezüglich ist festzustellen,

dass die verfügbare Evidenz zu Therapieoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet insgesamt limitiert ist, insbesondere auf der Evidenzstufe von systematischen Reviews.

Für erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation stehen mit den BRAF-Inhibitoren Vemurafenib und Dabrafenib nach Zulassungsstatus und vorliegender Evidenz zwei Therapieoptionen zur Verfügung. Im Rahmen der Nutzenbewertung nach §35a SGB V wurden beide Arzneimittel bewertet. In der Nutzenbewertung zeigte Vemurafenib einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Dacarbazin (Beschluss vom 06.03.2014). Für Dabrafenib konnte gegenüber Vemurafenib in der Monotherapie kein Zusatznutzen festgestellt werden (Beschluss vom 03.04.2014). Hiervon ausgehend wurde Vemurafenib als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten BRAF-V600-Mutation-positiven Melanomen bestimmt.

Unabhängig vom BRAF-V600-Mutationsstatus kommen erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation die Wirkstoffe Ipilimumab und Dacarbazin in Betracht. Die Zulassung von Ipilimumab erfolgte zuerst für die zweite Therapielinie (vorbehandelte Patienten) und wurde später auf die erste Therapielinie (nicht-vorbehandelte Patienten) erweitert. In den jeweiligen Nutzenbewertungen des G-BA zeigte Ipilimumab in der Zweitlinien-Therapie einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Best-Supportive-Care. In der Erstlinien-Therapie (neues Anwendungsgebiet) konnte kein Zusatznutzen gegenüber Dacarbazin (BRAF-V600-negative Patienten) sowie Vemurafenib (BRAF-V600-positive Patienten) festgestellt werden, da vom pharmazeutischen Unternehmer keine entsprechenden Daten vorgelegt wurden. Vemurafenib wird als die Therapieoption mit der derzeit deutlich besseren Evidenz in der Erstlinientherapie gegenüber den anderen Therapieoptionen, zu denen auch Ipilimumab zählt, bewertet. Dabei wurden insbesondere auch die Ergebnisse aus den Nutzenbewertungen von Ipilimumab und Vemurafenib berücksichtigt. In der mündlichen Anhörung zum vorliegenden Wirkstoff wurde diesbezüglich keine neue Evidenz eingebracht, die eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie rechtfertigen würde, so dass für Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positiven Melanom Vemurafenib als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wurde.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib wie folgt bewertet:

Für erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation liegt ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Begründung:

Zur Bewertung des Zusatznutzens der Kombination von Dabrafenib mit Trametinib legte der pharmazeutische Unternehmer Daten aus der randomisierten, offenen, multizentrischen, aktiv kontrollierten Studie COMBI-v (MEK116513) vor, in der die Dabrafenib-Trametinib-Kombination direkt mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib verglichen wurde.

In die Studie wurden erwachsene Patienten mit histologisch gesichertem nicht resezierbarem (Stadium IIIc) oder metastasiertem (Stadium IV) Melanom und nachgewiesener BRAF-V600E- bzw. BRAF-V600K-Mutation eingeschlossen. Patienten mit einer vorangegangenen systemischen Therapie zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms im Stadium IIIc oder Stadium IV sind nicht in die Studie eingeschlossen worden – eine vorherige adjuvante (auch systemische) Therapie war jedoch kein Ausschlusskriterium. Laut Fachinformation besteht keine Einschränkung bezüglich der Vorbehandlung, da die Dabrafenib-Trametinib-Kombination für Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation zugelassen ist. Da die Studienpopulation ausschließlich nicht vorbehandelte Patienten umfasst, wird das Anwendungsgebiet nicht vollständig abgedeckt. Es ist unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patienten übertragen werden können, die bereits eine Therapie des fortgeschrittenen Melanoms erhalten haben.

In der durchgeführten Interimsanalyse der Studie zeigte sich, dass die prädefinierte Grenze für einen vorzeitigen Studienabbruch aufgrund außerordentlicher Wirksamkeit überschritten wurde. Aus diesem Grund wurde die Studie am 14.07.2014 (1. Datenschnitt) vorzeitig beendet. Der 1. Datenschnitt stellt somit die finale confirmatorische Auswertung zum Gesamtüberleben dar, wobei die Patienten hinsichtlich des Gesamtüberlebens – laut Studienunterlagen jedoch nicht für weitere Endpunkte – nachbeobachtet wurden. Am 13.03.2015 erfolgte für den Endpunkt Gesamtüberleben eine nicht a priori geplante zusätzliche Auswertung. Diese wurde von der europäischen Zulassungsbehörde gefordert, da die auf dem 1. Datenschnitt basierenden Ergebnisse zum Gesamtüberleben als unreif angesehen wurden. Zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts waren ca. 8 % der ursprünglich in den Vemurafenib-Arm randomisierten Patienten in den Kombinationsarm gewechselt.

Die mediane Behandlungsdauer der Population in der Studie COMBI-v unterschied sich deutlich zwischen den beiden Behandlungsarmen: Die Patienten wurden mit 10 Monaten im Kombinationsarm deutlich länger behandelt als im Vemurafenib-Arm mit 6 Monaten.

Zur medianen Beobachtungsdauer liegen für die Endpunkte aus den Kategorien Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen keine Angaben vor. Um eine Bewertung zu ermöglichen wurde die jeweilige Beobachtungsdauer abgeschätzt, was mit erheblichen Unsicherheiten einhergeht. Für die Endpunkte aus den Kategorien Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen wurde von einer deutlich längeren Beobachtungsdauer im Kombinationsarm im Vergleich zum Vemurafenib-Arm ausgegangen.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben wurden die Ergebnisse des 1. Datenschnitts vom 17.04.2014 und des 2. Datenschnitts vom 13.03.2015 herangezogen.

Für die Behandlung mit der Dabrafenib-Trametinib-Kombination zeigte sich für die Gesamtpopulation zum ersten Datenschnitt eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens gegenüber Vemurafenib (Hazard Ratio (HR): 0,69, 95%-Konfidenzintervall (KI) [0,53; 0,89]; $p = 0,005$), wobei die mediane Überlebenszeit im Interventionsarm noch nicht erreicht wurde (95%-KI [18,3; n.e.]). Eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens im Dabrafenib-Trametinib-Arm zeigte sich gegenüber dem Vergleichsarm für die Gesamtpopulation auch zum zweiten Datenschnitt (HR: 0,66, 95%-KI [0,53; 0,81]; $p < 0,001$) mit einer medianen Überlebenszeit im Dabrafenib-Trametinib-Arm von 25,6 Monaten gegenüber 18,0 Monaten im Vemurafenib-Arm (Absolute Differenz: +7,6 Monate).

Diese Ergebnisse für die Gesamtpopulation werden als eine moderate Verlängerung der Lebensdauer bewertet, womit auf Endpunktebene ein beträchtlicher Zusatznutzen der Dabrafenib-Trametinib-Kombination im Vergleich zu Vemurafenib festgestellt wird.

Die Subgruppenanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben ergab für beide Datenschnitte einen Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Geschlecht“. Demnach wiesen Frauen in beiden Datenschnitten bessere Ergebnisse auf als Männer: Das Hazard Ratio betrug für die Subgruppe der weiblichen Patienten im ersten Datenschnitt 0,46 (95%-KI [0,30; 0,71]; $p < 0,001$) und im zweiten Datenschnitt 0,48 (95%-KI [0,35; 0,67]; $p < 0,001$). Der Median der Überlebenszeit wurde im Interventionsarm noch nicht erreicht gegenüber einer medianen Überlebenszeit im Vemurafenib-Arm von 17,2 Monaten zum ersten Datenschnitt und 16,7 Monaten zum zweiten Datenschnitt.

Für die Subgruppe der männlichen Patienten ergab die Subgruppenanalyse dagegen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Interventions- und Vemurafenib-Arm; das Hazard Ratio betrug im ersten Datenschnitt 0,87 (95%-KI [0,62; 1,22]; $p = 0,420$) und im zweiten Datenschnitt 0,82 (95%-KI [0,62; 1,09]; $p = 0,168$). Die mediane Überlebenszeit betrug im Interventionsarm versus Vemurafenib-Arm zum ersten Datenschnitt 18,3 versus 16,8 Monate im und zum zweiten Datenschnitt 20,7 versus 19,2 Monate.

Es besteht die Möglichkeit, dass geschlechtsassoziierte Unterschiede in Gewicht, Körpergröße und Kreatinin-Clearance Einfluss auf die Pharmakokinetik nehmen können. Da weibliche Patienten in der Regel ein geringeres Gewicht und eine etwas geringere Kreatinin-Clearance als Männer aufweisen, besteht bei weiblichen Patienten die Möglichkeit einer erhöhten Wirkstoffexposition. Solche Einflussfaktoren wären demnach geschlechtsassoziiert, jedoch nicht geschlechtsspezifisch im Sinne eines biologischen Geschlechtsmerkmals. In den Pharmakokinetik-Studien des pharmazeutischen Unternehmers zeigten sich Unterschiede bei der oralen Clearance zwischen weiblichen und männlichen Patienten sowie in Abhängigkeit vom Körpergewicht, jedoch wurden diese nicht als klinisch relevant erachtet. In der Folge wurde die Dabrafenib-Trametinib-Kombination mit einer einheitlichen Dosierung für männliche und weibliche Patienten zugelassen. Dosisanpassungen beispielsweise nach Körpergewicht oder Nierenfunktion sind laut Fachinformation nicht vorgesehen.

Unter Berücksichtigung dieser Aspekte und angesichts verbliebener Unsicherheiten, insbesondere bezüglich weiterer möglicher geschlechtsassoziierter jedoch nicht notwendiger Weise in einem kausalen Zusammenhang zum biologischen Geschlecht

stehender Einflussfaktoren, sowie einer Imbalance der Geschlechterverteilung zwischen den beiden Studienarmen trotz Randomisierung, wurde der Zusatznutzen für diesen Endpunkt trotz der beobachteten Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht auf der Grundlage der Gesamtpopulation bewertet. Die beobachtete Effektmodifikation wird dennoch als ein relevantes Ergebnis der vorliegenden Nutzenbewertung betrachtet; hier verbleiben offene wissenschaftliche Fragestellungen.

Morbidität

Für die Endpunktkategorie Morbidität wurden die Ergebnisse des 1. Datenschnitts vom 17.04.2014 herangezogen.

Progressionsfreies Überleben

Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) betrug für die Gesamtpopulation 11,4 Monate für die Dabrafenib-Trametinib-Kombination gegenüber 7,3 Monaten im Vermurafenib-Arm. Der Unterschied ist statistisch signifikant (HR 0,56, 95%-KI [0,46; 0,69], $p < 0,001$). Auch beim PFS zeigte sich in der Subgruppenanalyse ein Beleg für eine signifikante geschlechtsspezifische Interaktion ($p < 0,001$): Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit betrug für die Dabrafenib-Trametinib-Kombination bei weiblichen Patienten 15,6 Monaten (HR: 0,44, 95%-KI [0,32; 0,61]) und bei männlichen Patienten 9,5 Monate (HR: 0,65, 95%-KI [0,50; 0,85]).

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender (radiologischer via MRT oder CT sowie photographischer) Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

Die Symptomatik wurde in der Studie mittels der Symptomskalen des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben, operationalisiert über die Zeit bis zur Verschlechterung der tumorbedingten Symptomatik um mindestens 10 Punkte.

Für die Endpunkte Schmerzen (HR 0,61, 95%-KI [0,49; 0,76], $p < 0,001$), Schlaflosigkeit (HR 0,52, 95%-KI [0,40; 0,67], $p < 0,001$), Appetitverlust (HR 0,48, 95%-KI [0,37; 0,62], $p < 0,001$) und Diarrhö (HR 0,51, 95%-KI [0,40; 0,64], $p < 0,001$) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Dabrafenib-Trametinib-Kombination.

Für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (HR 0,78, 95%-KI [0,62; 0,99], $p < 0,039$) zeigte ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Dabrafenib-Trametinib-Kombination. Für den Endpunkt Obstipation (HR 1,41, 95%-KI [1,05; 1,90], $p < 0,023$) zeigte sich hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Dabrafenib-Trametinib-Kombination. Es bleibt unklar, ob die Unterschiede bei den Endpunkten Obstipation, Übelkeit und Erbrechen klinisch relevant sind.

Für die Endpunkte Fatigue (HR 0,85, 95%-KI [0,71; 1,03], $p < 0,104$) und Dyspnoe (HR 0,84, 95%-KI [0,65; 1,08], $p < 0,179$) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Gesundheitszustand (visuelle Analogskala des EQ-5D)

Die Erhebung des Gesundheitszustandes erfolgte in der Studie mittels der visuellen Analogskala (VAS) des Fragebogens EQ-5D. Eine zusätzliche Sensitivitätsanalyse war erforderlich, weil das Responsekriterium im Protokoll der Studie nicht präspezifiziert war, sondern post hoc festgelegt wurde. Durch die nachgereichte Sensitivitätsanalyse, in der die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomatik um mindestens 10 Punkte betrachtet wurde, bestätigte sich die Robustheit der Ergebnisse, sodass der Endpunkt herangezogen werden konnte. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Dabrafenib-Trametinib-Kombination gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (HR 0,62, 95%-KI [0,49; 0,77]; $p < 0,001$).

In der Gesamtschau der Endpunkte zur Morbidität ergibt sich in Anbetracht der Ergebnisse zur Symptomatik und zum Gesundheitszustand (visuelle Analogskala des EQ-5D) ein beträchtlicher Zusatznutzen der Dabrafenib-Trametinib-Kombination im Vergleich zu Vemurafenib für die gesamte Patientenpopulation.

Lebensqualität

Für die Endpunktkategorie Lebensqualität wurden die Ergebnisse des 1. Datenschnitts vom 17.04.2014 herangezogen.

EORTC-QLQ-C30

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie mittels der Funktionsskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC-QLQ-C30 erhoben, operationalisiert über die Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte.

Für alle 6 untersuchten Funktionsskalen zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Dabrafenib-Trametinib-Kombination gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: globaler Gesundheitszustand (HR 0,64, 95%-KI [0,51; 0,79]; $p < 0,001$), körperliche Funktion (HR 0,66, 95%-KI [0,53; 0,83]; $p < 0,001$), Rollenfunktion (HR 0,69, 95%-KI [0,56; 0,85]; $p < 0,001$), emotionale Funktion (HR 0,70, 95%-KI [0,54; 0,91]; $p < 0,001$), kognitive Funktion (HR 0,77, 95%-KI [0,62; 0,96]; $p < 0,001$) und soziale Funktion (HR 0,59, 95%-KI [0,47; 0,73]; $p < 0,001$).

FACT-M

Zur Erfassung der Lebensqualität zog der pharmazeutische Unternehmer zudem die melanomspezifische Subskala des FACT-M-Fragebogen heran. Der FACT-M besteht aus 4 allgemeinen gesundheitsbezogenen Subskalen (physisches, soziales, emotionales und funktionales Wohlbefinden), einer melanomspezifischen Subskala und einer Subskala zur chirurgischen Melanombehandlung. Da jedoch nicht hinreichend begründet wurde, inwieweit die alleinige Auswertung der melanomspezifischen Subskala des FACT-M repräsentativ für die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Melanompatienten ist, konnte diese bei der Bewertung des Zusatznutzens nicht berücksichtigt werden.

In der Gesamtschau der Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergibt sich ein beträchtlicher Zusatznutzen der Dabrafenib-Trametinib-Kombination im Vergleich zu Vemurafenib für die gesamte Patientenpopulation.

Nebenwirkungen

Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen wurden die Ergebnisse des 1. Datenschnitts vom 17.04.2014 herangezogen. Die im Nachgang zur mündlichen Anhörung seitens des pharmazeutischen Unternehmers nachgereichten Analysen der unerwünschten Ereignisse zum 2. Datenschnitt bestätigen weitestgehend die vorliegenden Ergebnisse, wurden jedoch nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen, da eine Nachbeobachtung von Endpunkten außerhalb des Gesamtüberlebens laut Studienunterlagen über den 1. Datenschnitt hinaus nicht erfolgen sollte.

Aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungsdauer in den beiden Studienarmen wurden für die Bewertung der Nebenwirkungen – mit Ausnahme der spezifischen UE Fieber und Schüttelfrost – zeitadjustierte Analysen herangezogen, wobei bei den jeweiligen Endpunkten die Zeit bis zum ersten Ereignis gemessen wurde.

SUE, Abbruch wegen UE

Für die Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (SUE: HR 1,03, 95%-KI [0,80; 1,32], $p < 0,819$; Abbruch wegen UE: HR 1,01, 95%-KI [0,66; 1,55], $p < 0,957$). Es ergibt sich kein Zusatznutzen der Dabrafenib-Trametinib-Kombination im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib.

Schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3

Beim Endpunkt UE CTCAE-Grad ≥ 3 zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Dabrafenib-Trametinib-Kombination (HR 0,65, 95%-KI [0,53; 0,78], $p < 0,001$).

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)

Der Endpunkt gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen zeigte einen statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Dabrafenib-Trametinib-Kombination (HR 0,17, 95%-KI [0,12; 0,24], $p < 0,001$).

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Auch für den Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Dabrafenib-Trametinib-Kombination (HR 0,29, 95%-KI [0,24; 0,35], $p < 0,001$).

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Der Endpunkt Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Dabrafenib-Trametinib-Kombination (HR 0,48, 95%-KI [0,40; 0,59], $p < 0,001$).

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Die Ergebnisse zum Endpunkt Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums zeigen einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten der Dabrafenib-Trametinib-Kombination (HR 1,36, 95%-KI [1,04; 1,78], $p < 0,023$).

Weitere spezifische UE (Fieber und Schüttelfrost)

Für Fieber und Schüttelfrost zeigte sich ein potenziell bedeutsamer Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen, der jedoch aufgrund unterschiedlich langer Beobachtungszeiten in beiden Behandlungsarmen und dem Fehlen von Überlebenszeitanalysen für diese Endpunkte auf Basis der naiven Proportionen nur qualitativ interpretierbar war. Unter der Dabrafenib-Trametinib-Kombination traten die Ereignisse Fieber (53% versus 21% der Patienten) und Schüttelfrost (31% versus 8% der Patienten) bei mehr Patienten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib auf. Es ist unklar, in welchem Ausmaß der Unterschied auf die längeren Beobachtungszeiten zurückzuführen ist, jedoch ist er möglicherweise nicht vollständig durch die unterschiedlichen Beobachtungszeiten erklärbar. Daher kann ein geringerer Nutzen der Dabrafenib-Trametinib-Kombination für die unerwünschten Ergebnisse Fieber und Schüttelfrost nicht vollständig ausgeschlossen werden.

In der Gesamtschau aller Endpunkte zu Nebenwirkungen liegen überwiegend positive Effekte für die Dabrafenib-Trametinib-Kombination gegenüber Vemurafenib vor, insbesondere in der bedeutsamen Verringerung von schweren unerwünschten Ereignissen (UE mit CTCAE-Grad ≥ 3). Zudem zeigen sich für die Dabrafenib-Trametinib-Kombination deutlich weniger unerwünschte Ereignisse, die als „gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)“ klassifiziert wurden (übergeordnete Systemorganklasse [SOC] nach MedDRA) und denen in der Vemurafenib-Therapie in Bezug auf das Auftreten von Sekundärmalignomen eine besondere Relevanz zukommt. Unter dieser übergeordneten Kategorie subsummiert sind sowohl maligne, nicht sicher abgrenzbare als auch gutartige Neubildungen. Für den Endpunkt „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ zeigt sich ein Nachteil der Dabrafenib-Trametinib-Kombination gegenüber Vemurafenib. Zudem zeigt sich bei den weiteren spezifischen unerwünschten Ereignissen (Fieber und Schüttelfrost), bei einer nur qualitativen Interpretationsmöglichkeit, ein potenzieller Nachteil für die Dabrafenib-Trametinib-Kombination. Bei „schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen“ (SUE) und „Abbruch wegen UE“ zeigte sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Unter Abwägung des Schweregrades der Nebenwirkungen und der klinischen Relevanz überwiegen in der Gesamtschau die positiven Effekte deutlich. Der G-BA stellt in der Gesamtbetrachtung der Nebenwirkungen einen beträchtlichen Zusatznutzen der Dabrafenib-Trametinib-Kombination im Vergleich zu Vemurafenib fest.

Gesamtbewertung:

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens der Kombination von Dabrafenib mit Trametinib auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als beträchtlich ein.

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen ergibt sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV für Dabrafenib in Kombination mit Trametinib eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, dem insbesondere eine moderate Verlängerung der Überlebensdauer als auch eine deutliche Verbesserung hinsichtlich der krankheitsbedingten Symptomatik, bei zugleich positiven Effekten auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität und einer bedeutsamen Verringerung von Nebenwirkungen zugrunde liegt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens):

Da die Ergebnisse von nur einer Studie der Nutzenbewertung zugrunde liegen, können in der vorliegenden Bewertung maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben wurde für den 1. Datenschnitt als niedrig eingestuft. Aufgrund des Behandlungswechsels von 8% der Patienten aus dem Interventionsarm in den Vemurafenib-Arm wird das Verzerrungspotenzial für den nachfolgenden zweiten Datenschnitt als potenziell hoch angesehen. Da der erlaubte Behandlungswechsel die Ergebnisse wahrscheinlich zuungunsten der Dabrafenib-Trametinib-Kombination verzerrte, ist eher von einer Unterschätzung des Überlebensvorteils der Kombinationstherapie auszugehen. Aus diesem Grund führt das erhöhte Verzerrungspotenzial für den 2. Datenschnitt nicht zu einer Herabstufung der Ergebnissicherheit für den Endpunkt Gesamtüberleben.

Das Verzerrungspotenzial für die Morbiditätsendpunkte Symptomatik, die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Nebenwirkungen mit subjektiver Komponente ist aufgrund des offenen Studiendesigns, der unterschiedlich langen medianen Behandlungsdauer und Beobachtungsdauer in beiden Behandlungsarmen als potenziell hoch anzusehen. Daher wird die Aussagekraft der patientenberichteten Endpunkte in den Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und einem Teil der Nebenwirkungen als eingeschränkt angesehen. Die auf der unterschiedlich langen medianen Beobachtungsdauer basierende Verzerrung der SUE und der schweren UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 erfolgte zuungunsten des Interventionsarms, da bei längerem Behandlungszeitraum mehr unerwünschte Ereignisse auftreten können.

In Abwägung der erörterten Aspekte wird die Aussagesicherheit der Ergebnisse in der vorliegenden Bewertung als Hinweis eingestuft.

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

Bei diesen Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA legt dem Beschluss unverändert die Anzahl von ca. 1 400 Patienten für das vorliegende Anwendungsgebiet „Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600-Mutation-mutiertem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom“ zugrunde (vgl. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dabrafenib vom 3. April 2014 / Vemurafenib vom 6. März 2014 / Vemurafenib vom 6. September 2012). Die Anzahl von 1 400 Patienten gründet sich auf der vom IQWiG in der Dossierbewertung (Dossierbewertung A12-08, Vemurafenib, 13.06.2012) als plausibel erachteten Untergrenze von 1 382 Patienten in der GKV für die Zielpopulation.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Tafinlar® (Wirkstoff: Dabrafenib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 20. Januar 2016):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002604/WC500149671.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Dabrafenib sollte durch einen auf dem Gebiet der Onkologie und in der Therapie von Patienten mit Melanomen erfahrenen Facharzt erfolgen (Facharzt/Fachärztin für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie, Facharzt/Fachärztin für Haut- und Geschlechtskrankheiten sowie weitere an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte aus anderen Fachgruppen).

Vor der Einnahme von Dabrafenib muss bei Patienten die BRAF-V600-Mutation durch einen validierten Test nachgewiesen worden sein.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Dabrafenib bei Patienten mit Melanom vom BRAF-Wildtyp ist nicht belegt, daher sollte Dabrafenib nicht bei Patienten mit Melanom vom BRAF-Wildtyp angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

In der Studie COMBI-v wurden gemäß den Einschlusskriterien nur Patienten mit nicht-resezierbarem (Stadium IIIc) oder metastasiertem (Stadium IV) BRAF V600E/K-positivem Melanom untersucht. Gemäß den Ausschlusskriterien wurden Patienten, die für das nicht-resezierbare (Stadium IIIc) oder metastasierte (Stadium IV) Melanom medikamentös vorbehandelt wurden nicht untersucht.

Die genannte Patientengruppe ist zwar vom zugelassenen Anwendungsgebiet umfasst, da diese jedoch in der COMBI-v-Studie nicht untersucht wurden, liegen keine ausreichenden Daten zur Beurteilung der Dabrafenib-Trametinib-Kombination für diese Patienten vor.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Steuer (Stand: 1. Februar 2016).

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist.

Dabrafenib in Kombination mit Trametinib bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation:

| Bezeichnung der Therapie | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr | Behandlungsdauer je Behandlung (Tage) | Behandlungstage pro Patient pro Jahr |
|--------------------------------|-----------------------------|--|---------------------------------------|--------------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| Trametinib | kontinuierlich, 1 x täglich | kontinuierlich | 365 | 365 |
| Dabrafenib | kontinuierlich, 2 x täglich | kontinuierlich | 365 | 365 |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |
| Vemurafenib | kontinuierlich, 2 x täglich | kontinuierlich | 365 | 365 |

Verbrauch:

Dabrafenib in Kombination mit Trametinib bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation:

| Bezeichnung der Therapie | Wirkstärke | Dosis pro Patient pro Behandlungstag | Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag | Behandlungstage pro Patient pro Jahr | Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke |
|---------------------------------|------------|--------------------------------------|--|--------------------------------------|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel: | | | | | |
| Trametinib | 2 mg | 1 x 2 mg | 1 x 2 mg | 365 | 365 Tabletten mit 2 mg |
| Dabrafenib | 75 mg | 2 x 150 mg | 4 x 75 mg | 365 | 1460 Tabletten mit 75 mg |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie: | | | | | |
| Vemurafenib | 240 mg | 2 x 960 mg | 8 x 240 mg | 365 | 2 920 Tabletten mit 240 mg |

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

| Bezeichnung der Therapie | Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße) | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte |
|--------------------------|---|--|
| Trametinib | 9156,63 € 2 mg, 30 Tabletten | 8635,20 € [1,77 € ² ; 519,66 € ³] |
| Dabrafenib | 7936,81 € 75 mg, 120 Hartkapseln | 7 485,04 € [1,77 € ² ; 450,00 € ³] |
| Vemurafenib | 1 892,20 € 240 mg, 56 Tabletten | 1 785,64 € [1,77 € ² , 104,79 € ³] |

Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2016

Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, für die Applikation des Arzneimittels (z. B. Infusionsbehältnisse, Infusionsbestecke), für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs, sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie z. B. Blutbildbestimmungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen) anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht berücksichtigt.

Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie a) dynamisch verhandelt wird, b) aufgrund der Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender, größtenteils in nicht öffentlichen Verträgen geregelten Abrechnungsmodalitäten für Zytostatika-Zubereitungen, die nicht an die Hilfstaxe gebunden sind, für die Versorgung nicht repräsentativ ist, c) ggf. zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht alle relevanten Wirkstoffe umfasst und aus diesen Gründen insgesamt für eine standardisierte Kostenerhebung nicht geeignet ist. Demgegenüber ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: 6. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 30. Mai 2015) fallen Zuschläge für die Herstellung

² Rabatt nach § 130 SGB V

³ Rabatt nach § 130a SGB V

bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese Beträge können in Verträgen unterschritten werden. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 1. März 2013 eingegangen am 4. März 2013 eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 9. April 2013 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 17. April 2013 statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 25. April 2014 eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgelegt. Mit Schreiben vom 28. April 2014 hat die Geschäftsstelle des G-BA den pharmazeutischen Unternehmer über die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie informiert.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 14. August 2015 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß 5. Kapitel § 11 Absatz 2 VerFO eine Vorprüfung auf formale Vollständigkeit des Dossiers vorgenommen. Für die Nutzenbewertung von Dabrafenib mit dem neuen Anwendungsgebiet hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerFO fristgerecht am 18. September 2015 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 18. September 2015 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Dabrafenib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 30. Dezember 2015 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 4. Januar 2016 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 25. Januar 2016.

Die mündliche Anhörung fand am 8. Februar 2016 statt.

Mit Schreiben vom 9. Februar 2016 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 24. Februar 2016 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 8. März 2016 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 17. März 2016 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

| Sitzung | Datum | Beratungsgegenstand |
|-----------------------------|------------------------------------|--|
| Unterausschuss Arzneimittel | 9. April 2013 | Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie |
| Unterausschuss Arzneimittel | 25. März 2014 | Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie |
| Unterausschuss Arzneimittel | 10. November 2015 | Feststellung der formalen Vollständigkeit des Dossiers |
| AG § 35a | 2. Februar 2016 | Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung |
| Unterausschuss Arzneimittel | 8. Februar 2016 9. Februar 2016 | Durchführung der mündlichen Anhörung und Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen |
| AG § 35a | 16. Februar 2016 1. März 2016 | Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens |
| Unterausschuss Arzneimittel | 8. März 2016 | Abschließende Beratung der Beschlussvorlage |
| Plenum | 17. März 2016 | Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL |

Berlin, den 17. März 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken