

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 – Trifluridin/ Tipiracil

Vom 2. Februar 2017

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Trifluridin/ Tipiracil (Lonsurf®) gemäß Fachinformation	3
2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	5
2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses	11
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	12
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	12
2.4 Therapiekosten	13
3. Bürokratiekosten	15
4. Verfahrensablauf	15

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

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Trifluridin/ Tipiracil ist der 15. August 2016. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 12. August 2016 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. November 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 Trifluridin/ Tipiracil 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 des 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 Trifluridin/ Tipiracil 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

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Trifluridin/ Tipiracil (Lonsurf®) gemäß Fachinformation

Lonsurf wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (KRK), die bereits mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind. Diese Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Substanzen.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für erwachsene Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (mCRC), welche bereits mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder nicht für diese geeignet sind, wie Fluoropyrimidin- Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, sowie Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Therapien, ist:

Best-Supportive-Care.

Als Best-Supportive-Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, Patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Dabei wird in Bezug auf das vorliegende Anwendungsgebiet von einem fortgeschrittenen Behandlungsstadium ausgegangen, in dem die derzeit empfohlenen und zugelassenen Standardtherapien für die Behandlung im metastasierten Stadium bereits ausgeschöpft worden sind und für das weitere anti-neoplastische Therapien nicht regelhaft infrage kommen. Mit der Bestimmung von Best-Supportive-Care als zweckmäßige Vergleichstherapie wird von einer ausschließlich palliativen Zielsetzung der Behandlung ausgegangen.

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 Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22.04.2015. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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.
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. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind neben Trifluridin/ Tipiracil Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen: 5-Fluorouracil, Aflibercept, Bevacizumab, Calciumfolinat, Capecitabin, Cetuximab, Irinotecan, Mitomycin, Oxaliplatin, Panitumumab, Ramucirumab und Regorafenib.

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.

zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse und Richtlinien des G-BA zu Arzneimitteltherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet vor:

Ramucirumab: Beschluss vom 1. September 2016

Regorafenib: Beschluss vom 17. März 2016

Aflibercept: Beschluss vom 15. August 2013

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Zur Behandlung des metastasierten kolorektalen Karzinoms mit palliativer Zielsetzung stehen verschiedene Therapielinien zur Verfügung. Gemäß nationaler und internationaler Leitlinien werden die Wirkstoffe 5-Fluoropyrimidin (oder ein anderes Fluoropyrimidin), Irinotecan, Oxaliplatin, Anti-VEGF- sowie Anti-EGFR-Wirkstoffe als Bestandteil verschiedener Kombinationen oder teilweise als Monotherapie angewendet. Für die initiale Behandlung soll grundsätzlich ein Fluoropyrimidin-basiertes Therapieregime gewählt werden. Bei sequentieller Therapie mit den empfohlenen Therapieregimen kommt es in der Regel zur Anwendung aller genannten Wirkstoffe, sofern diese patientenindividuell geeignet sind, wobei bislang die Überlegenheit einer bestimmten Sequenz nicht nachgewiesen wurde.

Das Anwendungsgebiet für Trifluridin/ Tipiracil beschreibt ein Behandlungsstadium des metastasierenden kolorektalen Karzinoms, in dem die Patienten zuvor mit Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin-, Irinotecan-basierten Chemotherapien, sowie Anti-VEGF- und Anti-EGFR- Therapien behandelt worden sind oder für diese nicht geeignet sind. Es wird daher von einem weit fortgeschrittenen Behandlungsstadium ausgegangen, in dem die empfohlenen Therapieregime bereits durchlaufen worden sind und für das sich nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse ein Therapiestandard nicht eindeutig bestimmen lässt.

Somit kommt angesichts der fortgeschrittenen palliativen Therapiesituation eine Best-Supportive-Care als Vergleichstherapie in Betracht.

Der Wirkstoff Regorafenib befindet sich in Deutschland außer Verkehr und kommt daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Trifluridin/ Tipiracil wie folgt bewertet:

Für erwachsene Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (KRK), die bereits mit verfügbaren Therapien behandelt wurden, welche Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Substanzen umfassen oder die für diese nicht geeignet sind, liegt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen vor.

Begründung:

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Trifluridin/ Tipiracil 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 gering ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens, da eine relevante Verlängerung der Überlebensdauer bei gleichzeitig existierenden Schadensaspekten erreicht wird.

Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Studie RECURSE und J003-10040030 (J003) vor.

Die japanische, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-II-Studie J003 wird nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, weil eine hohe Unsicherheit darüber besteht, ob ein ausreichender Patientenanteil zu Beginn der Studie zulassungskonform vorbehandelt war. Zudem waren im Studienprotokoll unter bestimmten Bedingungen Dosisunterbrechungen vorgesehen, die nicht zulassungskonform waren. Die hohe Unsicherheit über die teils nicht zulassungskonforme Vorbehandlung fußt darauf, dass für einen Teil der Patienten, die vor Studieneinschluss keine Anti-VEGF-Therapie erhalten haben (22,3 % und 17,5 % im Interventions- und Vergleichsarm), unklar ist, ob diese aufgrund einer Nichteignung für die Therapie nicht vorbehandelt wurden: Nach Beenden der Studienmedikation wurde ein Teil der Patienten mit einer Anti-VEGF-Therapie behandelt, bei dem es sich zu einem hohen Anteil um solche Patienten handeln könnte, die vor Studieneinschluss trotz Eignung nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend mit einer Anti-VEGF-Therapie vorbehandelt worden waren. Ebenso besteht diese Unsicherheit in Bezug auf eine zulassungskonforme Anti-EGFR-Vortherapie bei dem Teil der Patienten mit KRAS-Wildtyp (9,3 % und 4,2 % im Interventions- und Vergleichsarm) sowie bei dem Teil der Patienten, bei denen der KRAS-Mutationsstatus nicht bestimmt wurde (11,6 % und 12,3 % im Interventions- und Vergleichsarm).

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde die Studie RECURSE herangezogen. Dabei handelt es sich um eine internationale, randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie, in der Trifluridin/ Tipiracil direkt gegenüber Placebo verglichen wurde und BSC in beiden Behandlungsgruppen Bestandteil der Therapie war. Eingeschlossen wurden 800 Patienten mit einem histologisch oder zytologisch bestätigtem metastasiertem Adenokarzinom des Kolons oder des Rektums mit Tumorprogress nach mindestens

zwei vorangegangenen Standardtherapieregimen, die dem Zulassungstext entsprechend Fluoropyrimidin, Oxaliplatin, Irinotecan, Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Substanzen enthalten haben sollten. Bei den eingeschlossenen Patienten sollte der Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog (KRAS)-Gen-Status bestimmt worden sein und der Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) durfte zu Studienbeginn maximal 1 betragen. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2:1 in den Verum-Arm (534 Patienten) und den Vergleichsarm (266 Patienten) sowie stratifiziert nach KRAS-Mutationsstatus (KRAS-Wildtyp versus KRAS-Mutation), Zeit seit Diagnose der ersten Metastase (Trennwert: 18 Monate) und geographischer Region (Asien [Japan] versus Westen [Europa, Australien, USA]).

RECOURSE startete im Juni 2012, jedoch existieren keine Angaben für das Abschlussdatum (Schätzung laut Registereintrag: April 2016). Das geplante Studienende war das Erreichen des 571. Todesfalls, der am 24.01.2014 eintrat und zugleich dem primären Datenschnitt für das Gesamtüberleben entspricht, das den primären Endpunkt der Studie bildet. Darüber hinaus erfolgte für das Gesamtüberleben ein zweiter Datenschnitt am 08.10.2014. Die Studie wurde im Mai 2014 entblindet, woraufhin zwei Patienten vor dem zweiten Datenschnitt zum Gesamtüberleben vom Vergleichs- in den Verum-Arm wechselten. Der Datenschnitt für die Nebenwirkungen, die den sekundären Endpunkt der Studie bildeten, erfolgte zum Ende der Beobachtungszeit bis 30 Tage nach Studienbehandlung oder Beginn einer neuen Krebstherapie (31.01.2014).

Das Verzerrungspotential von RECOURSE wird auf Studienebene als niedrig, aber auf Ebene der Endpunkte als hoch (Ausnahme: Gesamtüberleben) eingestuft. In der Studie wurde weder die Symptomatik erhoben noch die gesundheitsbezogene Lebensqualität untersucht. Ebenso ist aufgrund der fortgeschrittenen Therapiesituation davon auszugehen, dass Patienten nicht selten einen ECOG-PS von 2 oder höher aufweisen, die in der Studie jedoch nicht eingeschlossen wurden. Das mediane Alter der Studienpopulation liegt mit 62 Jahren deutlich unter dem mittleren Erkrankungsalter für das vorbehandelte metastasierte Kolorektalkarzinom in Deutschland, weshalb davon auszugehen ist, dass die Patienten im Anwendungsgebiet durchschnittlich älter sind als die in der Studie untersuchten Patienten. Von der unterstützenden Begleitbehandlung (BSC) in beiden Studienarmen waren die palliative Radiotherapie und jegliche medikamentösen Krebstherapien ausgeschlossen. Nach Beenden der Studienbehandlung erhielten jedoch 41,6 % bzw. 42,5 % der Patienten im Verum- bzw. Vergleichsarm in der Nachbeobachtungsphase eine oder mehrere medikamentöse Krebstherapien. Damit wurde ein relevanter Anteil der Patienten mit medikamentösen Krebstherapien in der Nachbeobachtungszeit der Studie nachbehandelt, so dass Unsicherheit besteht, ob für die eingeschlossene Studienpopulation nur noch eine BSC als Therapie infrage kam und inwiefern diese dem Zulassungstext entsprechend mit allen (damalig) verfügbaren Therapien vortherafiert war und somit der Zielpopulation laut Anwendungsgebiet entspricht.

Zusammenfassend ergibt sich daher eine erhebliche Unsicherheit hinsichtlich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Versorgungsrealität in Deutschland. Aus diesen Gründen wird die Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen als Anhaltspunkt eingestuft.

Ausmaß des Zusatznutzens

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegen Datenschnitte vom 24.01.2014 (primäre Analyse) und 08.10.2014 vor, in denen sich für die Gesamtpopulation eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens durch die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC zeigte.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der 2. Datenschnitt (08.10.2014) zum Gesamtüberleben als maßgeblich erachtet und herangezogen: Hier zeigte sich für die Gesamtpopulation ein statistisch signifikant verlängertes Gesamtüberleben durch die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil + BSC gegenüber dem Vergleichsarm (Hazard Ratio (HR): 0,69, 95%-Konfidenzintervall (KI) [0,59; 0,81]; $p < 0,001$) mit einer medianen Überlebenszeit von 7,2 Monaten (Trifluridin/Tipiracil-Arm) gegenüber von 5,2 Monaten (Vergleichsarm; Absolute Differenz: +2,0 Monate). Auch zur primären Analyse (24.01.2014) wies die Gesamtpopulation durch die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil + BSC ein statistisch signifikant verlängertes Gesamtüberleben gegenüber dem Vergleichsarm (HR: 0,68, 95%-KI [0,58; 0,81]; $p < 0,001$) mit einer medianen Überlebenszeit 7,1 Monaten (Trifluridin/Tipiracil-Arm) gegenüber 5,3 Monaten (Vergleichsarm) auf (Absolute Differenz: +1,8 Monate).

Subgruppenanalysen zu allen präspezifizierten Merkmalen liegen für den 1. Datenschnitt nur zum Gesamtüberleben (24.01.2014) vor – für alle weiteren patientenrelevanten Endpunkte sowie für den 2. Datenschnitt zum Gesamtüberleben (08.10.2014) stellte der pharmazeutische Unternehmer in seinem Dossier nur Analysen zu ausgewählten Subgruppenmerkmalen dar (Geschlecht, Alter, KRAS-Mutationsstatus, Region), wodurch eine Unsicherheit verbleibt, ob sich die nicht dargestellten Subgruppenmerkmale, wie z.B. die Anzahl der vorherigen Therapieregime, zwischen den beiden Datenschnitten zum Gesamtüberleben unterscheiden.

Zu beiden Datenschnitten zeigte sich auf Basis der im Dossier vorgelegten präspezifizierten Subgruppenanalysen zum Gesamtüberleben zunächst ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den KRAS-Mutationsstatus (KRAS-Wildtyp und KRAS-Mutation). In der Stellungnahme zur Dossierbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer für den 1. Datenschnitt zum Gesamtüberleben zusätzlich eine präspezifizierte Analyse zu individuellen Patientendaten vor, die den dort gefundenen Hinweis auf Effektmodifikation durch den KRAS-Mutationsstatus nicht bestätigte. Nach der mündlichen Anhörung zur Dossierbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer weitere Subgruppenanalysen nach den Subgruppenmerkmalen „Anzahl der Vortherapien“ und „Anzahl der Vortherapien in Kombination mit KRAS-Mutationsstatus“ für den Endpunkt Gesamtüberleben zu beiden Datenschnitten vor: Auch in den Subgruppenanalysen „Anzahl der Vortherapien in Kombination mit KRAS-Mutationsstatus“ zeigten sich für den maßgeblichen 2. Datenschnitt zum Gesamtüberleben innerhalb der Subgruppen nach Vortherapie keine Hinweise auf Heterogenität hinsichtlich des KRAS Mutationsstatus. Zudem besteht nach derzeitigem Kenntnisstand keine zugrundeliegende biologische Rationale für eine mögliche Interaktion des KRAS-Mutationsstatus mit der Wirksamkeit von Trifluridin/ Tipiracil, da es sich um eine chemotherapeutische Wirkstoffkombination handelt, für deren Wirkmechanismus bzw. therapeutisches Ansprechen ein intakter EGFR-Signaltransduktionsweg – im Gegensatz zu den Anti-EGFR-Antikörpern Cetuximab oder Panitumumab – nicht notwendig ist.

Zusammengefasst wird daher der in der Dossierbewertung gefundene Hinweis auf Effektmodifikation durch den KRAS-Mutationsstatus innerhalb der Subgruppen nach Anzahl der Vortherapien anhand der nachgereichten Daten des pharmazeutischen Unternehmers

nicht bestätigt, sodass die Patientenpopulation nicht getrennt nach KRAS-Mutationsstatus bewertet wird.

In den vom pharmazeutischen Unternehmer nachgereichten Subgruppenanalysen zeigte sich jedoch durch die vom IQWiG ergänzend berechneten Interaktionstests für den maßgeblichen 2. Datenschnitt, dass für das Subgruppenmerkmal „Anzahl der Vortherapien“ eine bedeutsame Heterogenität vorliegt. Aufgrund der gleichgerichteten Effektschätzer und der nicht signifikanten Heterogenität in den zusammengefassten Subgruppen von Patienten mit 3 oder mehr Vortherapien steht zur Diskussion, ob die Gesamtpopulation in zwei Subgruppen nach „Anzahl der Vortherapien“ zu trennen ist – in eine Subgruppe mit 2 Vortherapien (HR: 1,12, 95%-KI [0,74; 1,69]; $p = 0,595$) und in eine Subgruppe mit 3 oder mehr Vortherapien, bei der sich durch die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC ein statistisch signifikant verlängertes Gesamtüberleben zeigte (HR: 0,62 95%-KI [0,52; 0,74]; $p < 0,001$). Die Heterogenität zwischen beiden Subgruppen (zwei Vortherapien versus drei oder mehr Vortherapien) bildet sich in einem Beleg für eine Effektmodifikation ($p < 0,01$) durch das Merkmal „Anzahl der Vortherapien“ ab. Die Subgruppe der Patienten mit 2 Vortherapien war jedoch in beiden Studienarmen relativ klein (95 Patienten [17,8 %] im Verum-Arm und 45 Patienten [16,9 %] im Vergleichsarm) und stünde einer deutlich größeren Gruppe der Patienten mit 3 oder mehr Vortherapien gegenüber (439 Patienten [82,2 %] im Verum-Arm und 221 Patienten [83,1 %] im Vergleichsarm). Aufgrund der unterschiedlichen Gruppengrößen ergeben sich Unsicherheiten für eine valide Ergebnisinterpretation. Außerdem ist das Kriterium „2 Vortherapien“ in diesem Therapiestadium – nicht zuletzt aufgrund der unterschiedlichen Eignung der Patienten für Anti-EGFR- und Anti-VEGF-Therapien und den sich daraus ergebenden multiplen Therapiealgorithmen in dieser Indikation – nicht eindeutig operationalisierbar.

Zusammengefasst wird daher der Zusatznutzen nicht getrennt nach „Anzahl der Vortherapien“, sondern für die Gesamtpopulation abgeleitet.

Abschließend ist bei den im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nachgereichten Daten des pharmazeutischen Unternehmers zu kritisieren, dass diese unvollständig waren. Für die UE wurden lediglich Effektschätzer (HR) und die „medianen Zeiten bis zum Ereignis“ vorgelegt. Der Anteil der Patienten mit Ereignis fehlt weiterhin. Für das Gesamtüberleben mussten die Analysen durch Berechnungen von Interaktionstests auf Basis der aggregierten Daten seitens des IQWiG ergänzt werden, um valide Aussagen zum Behandlungseffekt von Trifluridin/Tipiracil für die Nutzenbewertung ableiten zu können.

Morbidität

Symptomatik

In der Studie RECURSE wurde die Symptomatik nicht erhoben.

Progressionsfreies Überleben

Der Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ (PFS) ist ein kombinierter Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt.

Das PFS wurde in der RECURSE-Studie als sekundärer Endpunkt erhoben und war als Zeit zwischen Randomisierung und dem radiologisch bestätigten Fortschreiten der Erkrankung oder dem Tod aus jeglicher Ursache operationalisiert und wurde alle 8 Wochen durch den Prüfarzt erhoben. Das mediane PFS unterschied sich (zum Datenschnitt am 31.01.2014 und zum Update am 08.10.2014) zwischen den Behandlungsarmen mit einer absoluten Differenz von 0,3 Monaten statistisch signifikant (2,0 Monate versus 1,7 Monate für den Trifluridin/Tipiracil-Arm bzw. den Vergleichsarm; Datenschnitt (31.01.2014): HR 0,48, 95%-KI

[0,41; 0,57], $p < 0,001$; Update (08.10.2014): HR 0,49, 95%-KI [0,42; 0,58], $p < 0,001$). Das Eintreten einer Progression wurde hierbei nicht symptombezogen, sondern ausschließlich anhand bildgebender Verfahren bestimmt (gemäß dem Algorithmus der Kriterien für die Bewertung des Ansprechens der Behandlung bei soliden Tumoren (RECIST) in der Version 1.1).

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.

Zusätzlich zu den Auswertungen der radiologischen Progression anhand bildgebender Verfahren wurden Ereignisse aus beiden Studienarmen berichtet, für die vom Prüfarzt eine Verbindung mit klinischer Progression angegeben wurde. Diese Ereignisse umfassen auch Laborparameter, für die unklar ist, inwieweit diese mit Symptomen verbunden waren und somit patientenrelevant sind. Zudem wurden die Ereignisse, für die eine Verbindung mit klinischer Progression angegeben wurde, im Rahmen unerwünschter Ereignisse erfasst. Da die unerwünschten Ereignisse wie üblich anhand des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) (RECOURSE: Version 14.0 oder höher) kodiert und in Systemorganklassen (SOC) und bevorzugte Bezeichnungen (PT) kategorisiert wurden, ist unklar, ob alle mit klinischer Progression assoziierten und patientenrelevanten Ereignisse und Symptome erfasst wurden. Aus diesen Gründen werden die Ereignisse, für die eine Verbindung mit klinischer Progression angegeben wurde, nicht als patientenrelevanter Endpunkt für die Nutzenbewertung herangezogen.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie RECOURSE nicht untersucht.

Nebenwirkungen

Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen wurden Ereignisse bis 30 Tage nach Studienbehandlung oder Beginn einer neuen Krebstherapie nachbeobachtet, sodass der für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogene Datenschnitt für die Nebenwirkungen am 31.01.2014 erfolgte. Aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungsdauern in beiden Studienarmen wurden für die Bewertung der Nebenwirkungen zeitadjustierte Analysen herangezogen, wobei bei den jeweiligen Endpunkten die Zeit bis zum ersten Ereignis gemessen wurde.

Für alle relevanten Endpunkte zu Nebenwirkungen – mit Ausnahme von Abbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse (UE) – legte der pU in seinem Dossier ausschließlich Auswertungen vor, die auch Ereignisse umfassen, die gemäß Einschätzung der Prüfarzte auf die klinische Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind. Im Rahmen des Stufenverfahrens legte der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zu UE ohne Ereignisse, die auf eine Krankheitsprogression zurückzuführen sind, vor: für schwerwiegende UE (SUE), schwere UE (*Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events-[CTCAE]-Grad ≥ 3*) und Abbrüchen wegen UE. Da die nachgereichten Daten zu SUE und schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) keine Ereignishäufigkeiten und Kaplan-Meier-Kurven umfassten und somit unvollständig waren, können diese nachgereichten Daten nicht für valide Aussagen zum Behandlungseffekt von Trifluridin/Tipiracil für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

Der Bewertung der SUE und schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) werden daher die Ergebnisse der Dossierbewertung zugrunde gelegt, die auch Ereignisse umfassen, die auf die klinische Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind. Dabei erfolgte auf Endpunktebene

auf Basis der zugrundeliegenden Einzelereignisse eine Einschätzung, inwieweit diese Effekte als Nebenwirkungen interpretiert werden können.

Für die Bewertung der Abbrüche wegen UE wurden die in der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers vervollständigten Ergebnisse herangezogen.

Unerwünschte Ereignisse (inklusive klinischer Progression) traten in der Studie bei fast allen Patienten mindestens einmal auf (Trifluridin/Tipiracil-Arm: 98,3 %, Vergleichsarm: 93,2 %), sodass sich im Vergleich der beiden Studienarme durch den sehr hohen Anteil im Endpunkt "Unerwünschte Ereignisse (gesamt)" keine Aussagen für die Bewertung des Zusatznutzens ableiten lassen.

SUE (klinische Progression und Nebenwirkungen)

Die für den Endpunkt SUE vorgelegten Daten sind nicht ausschließlich als Nebenwirkungen interpretierbar, da auch Ereignisse, für die vom Prüfarzt eine Verbindung mit klinischer Progression angegeben wurde, erfasst wurden. Der Endpunkt wird daher als Mischung aus klinischer Progression und Nebenwirkungen interpretiert. Zugunsten der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil + BSC wurde für die Gesamtpopulation zum Datenschnitt am 31.01.2014 die Zeit bis zum Eintreten eines SUE inklusive klinischer Progression gegenüber dem Vergleichsarm statistisch signifikant verlängert (HR: 0,70, 95%-KI [0,53; 0,91]; $p = 0,008$), wobei die mediane Überlebenszeit im Interventionsarm noch nicht erreicht wurde (95%-KI [8,7; n.e.]).

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3 ; inklusive klinischer Progression)

Obwohl auch in die Auswertung der schweren UE solche Ereignisse eingegangen sind, für die vom Prüfarzt eine Verbindung mit klinischer Progression angegeben wurde, wird die Interpretierbarkeit der Ergebnisse als Nebenwirkungen für den Endpunkt schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 inklusive klinischer Progression aufgrund der spezifischen Datenlage nicht infrage gestellt. Zuungunsten der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil + BSC traten in der Gesamtpopulation zum Datenschnitt am 31.01.2014 schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 inklusive klinischer Progression statistisch signifikant früher auf als im Vergleichsarm (HR: 1,44, 95%-KI [1,18; 1,77]; $p < 0,001$).

Abbruch wegen UE

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE wurde für beide Studienarme die Anzahl der Patienten mit Abbruch allein aufgrund von UE (ohne radiologische Progression und ohne klinische Progressionen der Grunderkrankung) aus dem Studienbericht entnommen. Auch wenn für diese Angaben keine Überlebenszeitanalysen vorlagen, konnten die vom pharmazeutischen Unternehmer im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens eingereichten Daten zu den Ereignisraten für die Nutzenbewertung herangezogen werden. Zum Datenschnitt am 31.01.2014 brachen im Verum-Arm 19 (3,6 %) Patienten und im Vergleichsarm 4 (1,5 %) Patienten die Studie allein aufgrund von UE ab, wobei dieser Unterschied nicht signifikant war (HR: 1,22, 95%-KI [0,40; 3,75]; $p = 0,723$).

Gesamtbewertung

Für die Ergebnisse zur Mortalität liegt für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Zusatznutzen vor, da die Ergebnisse eine relevant verlängerte Überlebenszeit nachweisen. In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen liegen uneinheitliche Ergebnisse vor: ein positiver Effekt durch die verlängerte Zeit bis zum Eintreten eines SUE sowie ein negativer Effekt bei schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3), die im Trifluridin/Tipiracil-Arm früher auftraten.

In der patientenrelevanten Endpunktkategorie Morbidität wurden keine Endpunkte zur Symptomatik erhoben und für den patientenrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene

Lebensqualität wurden keine Daten erhoben. Daher liegen für die Bewertung des Zusatznutzens hinsichtlich der Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität keine Daten vor. Aussagen zur Morbidität und Lebensqualität haben in der vorliegenden palliativen, fortgeschrittenen Therapiesituation jedoch einen besonders hohen Stellenwert.

In der Gesamtbewertung wird eine moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens und damit ein geringer Zusatznutzen von Trifluridin/Tipiracil gegenüber Best-Supportive-Care festgestellt.

2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Trifluridin/Tipiracil findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Abs. 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt. Der Beschluss über die Nutzenbewertung ist eine Feststellung über die Zweckmäßigkeit eines Arzneimittels im Sinne des § 12 SGB V. Maßstab für die Beurteilung der Zweckmäßigkeit einer medizinischen Intervention ist der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse gemäß § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V. Unter Berücksichtigung der Rechtsprechung des Bundessozialgerichts (BSG) zum Versorgungsstandard des § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V setzt das im Regelfall voraus, dass über das Bestehen und das Ausmaß eines Zusatznutzens zuverlässige, wissenschaftlich nachprüfbar Aussagen gemacht werden können (vgl. zum allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse gemäß § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V BSG, Urteil vom 01.03.2012 B 1 KR 7/10 R, Rn. 65). Erforderlich ist dabei der Nachweis des Zusatznutzens in einer für die sichere Beurteilung ausreichenden Zahl von Behandlungsfällen auf der Grundlage wissenschaftlich einwandfrei geführter Statistiken über die Zahl der behandelten Fälle und die Therapierelevanz.

Zur Beurteilung des Zusatznutzens von Trifluridin/Tipiracil gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss die durch den pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Nachweise sowohl im Umfang als auch in der Aussagesicherheit als nicht ausreichend: Es liegen keine Daten zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, keine validen Angaben zur Symptomatik der Erkrankung (Morbidität) sowie keine hinreichend aussagefähigen Daten zu Nebenwirkungen bezüglich schwerer und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse vor. Aus diesen Gründen erweisen sich die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten als nicht hinreichend, um mit der erforderlichen Sicherheit feststellen zu können, dass Trifluridin/Tipiracil einen ausreichend wissenschaftlich belegten Zusatznutzen hat.

Diese Befunde rechtfertigen es, den Beschluss zeitlich zu befristen bis weitere wissenschaftliche Erkenntnisse vorliegen, die eine Bewertung ermöglichen, ob der Zusatznutzen dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.

Auflagen der Befristung:

Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollen Daten auf der Grundlage vergleichender klinischer Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erhoben werden. Sofern eine Randomisierung nicht in Betracht kommt, soll eine bestmögliche Vergleichbarkeit bzw. Ähnlichkeit der Patientencharakteristika in den Behandlungsgruppen angestrebt werden. Es sollen Daten zu allen patientenrelevanten Endpunkten – Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Nebenwirkungen – vorgelegt werden, die im Vergleich zu den bisher vorgelegten Nachweisen zum Zusatznutzen von Trifluridin/Tipiracil, neben der Mortalität und den Gesamt-Nebenwirkungen auch Aussagen zur

krankheitsspezifischen Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen erlauben. Hierbei sollen die Daten zu den Nebenwirkungen insbesondere aussagekräftiger sein hinsichtlich der Erfassung von unerwünschten Ereignissen ohne Progressionssymptome, der Aufschlüsselung unerwünschter Ereignisse nach allen Schweregraden (CTCAE-Graden) sowie der Darstellung von spezifischen unerwünschten Ereignissen. Dabei soll die Studienpopulation der deutschen Versorgungsrealität hinreichend entsprechen, weshalb insbesondere auch Patienten mit einem ECOG-Performance Status von 2 oder höher zu berücksichtigen sind. Hierfür wird eine Frist von 2 Jahren als angemessen erachtet. Eine Fristverlängerung kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung nicht ausreichend ist.

Gemäß § 3 Nr. 7 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 6 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Trifluridin/ Tipiracil erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Trifluridin/ Tipiracil im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO). Wird das Dossier nicht oder unvollständig eingereicht, kann der G-BA die Feststellung treffen, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für das Arzneimittel Trifluridin/ Tipiracil aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 bis 4 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

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

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

Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt, die auf dem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V zu Regorafenib vom 17. März 2016 basieren.

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 Lonsurf® (Wirkstoff: Trifluridin/ Tipiracil) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 16. Dezember 2016):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003897/WC500206246.pdf

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

Patienten mit einem ECOG-Performance Status größer als 1 wurden in der zugrundeliegenden Studie RECOURSE nicht untersucht.

Vom Anwendungsgebiet von Trifluridin/ Tipiracil sind grundsätzlich alle histologischen Typen des Kolorektalkarzinoms umfasst. In RECOURSE wurden aber nur Patienten mit Adenokar-

zinom eingeschlossen, wobei dieser histologische Typ mit über 95 % den überwiegenden Anteil dieser Erkrankung bildet.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Januar 2017).

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der ermittelten Anzahl der benötigten Packungen wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreise als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a SGB V (Abs. 1, 1a, 3a) und nach § 130 Abs. 1 SGB V erhoben.

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.

Der Kostenangabe für die Behandlung mit Trifluridin/ Tipiracil wird die entsprechend der Fachinformation für Lonsurf® (Stand: April 2016) empfohlene Dosierung zugrunde gelegt. Da Trifluridin/ Tipiracil in Abhängigkeit von der Körperoberfläche (KOF) dosiert wird, wird zur Kostenberechnung ein Standardpatient (gemäß der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013 – Körpermaße der Bevölkerung“) mit einem Körpergewicht von 76,3 kg und einer Körpergröße von 1,72 m zugrunde gelegt. Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,89 m² (nach Du Bois 1916).

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Trifluridin/ Tipiracil	20 x pro 28-Tage-Zyklus (zweimal täglich Tag 1-5 und Tag 8-12)	13 Zyklen	10	130
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Best Supportive Care	patientenindividuell unterschiedlich			

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Trifluridin/ Tipiracil	15 mg	130 mg	6 x 15 mg	130	780 Tabletten mit 15 mg
	20 mg		2 x 20 mg	130	260 Tabletten mit 20 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Best Supportive Care	patientenindividuell unterschiedlich				

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Trifluridin/ Tipiracil	3 596,53 € 15 mg, 60 Tabletten	3 392,63 € [1,77 € ² ; 202,13 € ³]
	1 630,29 € 20 mg, 20 Tabletten	1 538,69 € [1,77 € ² ; 89,83 € ³]
	4 776,27 € 20 mg, 60 Tabletten	4 505 € [1,77 € ² ; 269,50 € ³]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Best Supportive Care	patientenindividuell unterschiedlich	

Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2017

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

² Rabatt nach § 130 SGB V

³ Rabatt nach § 130a SGB V

Es wurden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt, sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Regelmäßige Laborleistungen oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung, hinausgehen, wurden nicht berücksichtigt.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

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 5. Oktober 2015, eingegangen am 6. Oktober 2015, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 24. November 2015 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 2. Dezember 2015 statt.

Am 12. August 2016 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Trifluridin/ Tipiracil beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 15. August 2016 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 Trifluridin/ Tipiracil beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 11. November 2016 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. November 2016 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. Dezember 2016.

Die mündliche Anhörung fand am 20. Dezember 2016 statt.

Mit Schreiben vom 22. Dezember 2016 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 13. Januar 2017 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 24. Januar 2017 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 2. Februar 2017 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	24. November 2015	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichs- therapie
AG § 35a	13. Dezember 2016	Information über eingegangene Stellung- nahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	20. Dezember 2016	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	3. Januar 2017 17. Januar 2017	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellung- nahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	24. Januar 2017	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	2. Februar 2017	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 2. Februar 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken