

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: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)

Vom 19. Oktober 2017

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	4
2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Dabrafenib (Tafinlar®) gemäß Fachinformation	4
2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie	4
2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	8
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	10
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	11
2.4 Therapiekosten	12
3. Bürokratiekosten	20
4. Verfahrensablauf	20

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 folgenden 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

Am 29. März 2017 hat Dabrafenib (Tafinlar®) die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten:

„Dabrafenib (Tafinlar®) in Kombination mit Trametinib ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit einer BRAF-V600-Mutation.“

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 21. April 2017, d. h. innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 2 der Verfahrens-ordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Dabrafenib mit dem neuen Anwendungsgebiet eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. August 2017 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.

Auf Basis der Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Abs. 3 der VerfO und unter Würdigung der in den Stellungnahmen vorgebrachten Argumente, ändert der G-BA die ursprünglich für die Nutzenbewertung von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit einer BRAF-V600-Mutation bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie:

2) Patienten mit Vorbehandlung:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- a) Für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab angezeigt ist:
 - Docetaxel oder Pemetrexed oder Nivolumab
(Pemetrexed: außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)
- b) Für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed und Nivolumab nicht angezeigt ist:
 - Best Supportive Care

wie folgt:

2) Patienten mit Vorbehandlung:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- a) Für die eine Therapie mit Docetaxel oder Pemetrexed angezeigt ist:
 - Docetaxel oder Pemetrexed
- b) Für die eine Therapie mit Docetaxel und Pemetrexed nicht angezeigt ist:
 - Best Supportive Care

Bei Tumoren mit BRAF-V600-Mutation handelt es sich histologisch vorwiegend um Adenokarzinome, weshalb sich der explizite Hinweis auf den Zulassungsstatus von Pemetrexed erübrigt.

Pembrolizumab ist als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) nur bei Patienten ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen zugelassen. Nach vorheriger Chemotherapie sollte vor der Behandlung mit Pembrolizumab ebenfalls eine auf diese Mutationen zielgerichtete Therapie durchgeführt worden sein. Vorhandene klinische Daten deuten auf eine eingeschränkte Wirksamkeit von Immun-Checkpoint-Inhibitoren beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit aktivierender EGFR-Mutation oder ALK-Translokation hin¹.

In Analogie ergeben sich deshalb für den G-BA grundsätzliche Zweifel am Stellenwert von Nivolumab oder Pembrolizumab in der Therapie von Patienten mit BRAF-V600-positiver Mutation. Ob Nivolumab im vorliegenden Anwendungsgebiet eine zweckmäßige Therapieoption darstellt, ist bezogen auf den aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse unklar.

Die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie macht die Durchführung einer erneuten Nutzenbewertung nicht erforderlich.

¹ Bylicki, et al. Targeting the PD-1/PD-L1 Immune Checkpoint in EGFR-Mutated or ALK-Translocated Non-Small-Cell Lung Cancer. Target Oncol. 2017 Jun 18. doi: 10.1007/s11523-017-0510-9.

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, des European public assessment reports (EPAR) der European Medicines Agency (EMA) und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen 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 Methoden² 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

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Dabrafenib (Tafinlar®) gemäß Fachinformation

„Dabrafenib (Tafinlar®) in Kombination mit Trametinib ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit einer BRAF-V600-Mutation.“

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

1) Patienten ohne Vorbehandlung:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Patienten mit ECOG-Performance-Status 0, 1 oder 2:
 - Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus
oder
 - Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie)
oder
 - Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel
- Patienten mit ECOG-Performance-Status 2:
 - alternativ zur platinbasierten Kombinationsbehandlung: eine Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin

² Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10. Juli 2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2) Patienten mit Vorbehandlung:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- a) Für die eine Therapie mit Docetaxel oder Pemetrexed angezeigt ist:
 - Docetaxel oder Pemetrexed
- b) Für die eine Therapie mit Docetaxel und Pemetrexed nicht angezeigt ist:
 - Best Supportive Care

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 dagegensprechen.

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.
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 Anwendungsgebiet nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC) Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen:

Afatinib, Alectinib, Atezolizumab, Bevacizumab, Ceritinib, Cisplatin, Crizotinib, Trametinib, Docetaxel, Erlotinib, Etoposid, Gefitinib, Gemcitabin, Ifosfamid, Mitomycin, Nab-Paclitaxel, Necitumumab, Nintedanib, Nivolumab, Osimertinib, Paclitaxel, Pembrolizumab, Pemetrexed, Ramucirumab, Vindesin, Vinorelbin.

Zudem im vorliegenden Anwendungsgebiet ordnungsfähig im Off-Label-Use:

- Carboplatin

Therapieoptionen zur spezifischen Behandlung von aktivierende EGFR-Mutationen, ALK- oder ROS1-Translokationen wurden für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht in Betracht gezogen.

Des Weiteren handelt es sich bei Tumoren mit BRAF-V600-Mutation histologisch vorwiegend um Adenokarzinome, weshalb davon ausgegangen wird, dass Therapieoptionen, die explizit bei plattenepithelialer Tumorhistologie angezeigt sind, im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht regelhaft angewendet werden.

zu 2. Nicht medikamentöse Behandlungen wurden nicht in Betracht gezogen. Die Durchführung einer Strahlentherapie oder Operation als palliative Therapieoption bleibt davon unberührt.

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

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Nintedanib: Beschluss vom 18. Juni 2015
- Nivolumab: Beschluss vom 4. Februar 2016
- Ramucirumab: Beschluss vom 1. September 2016
- Nivolumab: Beschluss vom 20. Oktober 2016
- Pembrolizumab: Beschluss vom 2. Februar 2017
- Pembrolizumab: Beschluss vom 3. August 2017

Richtlinien des G-BA zu Arzneimitteltherapien:

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten - (Stand: 8. Juni 2016): Arzneimittel, die unter Beachtung der dazu gegebenen Hinweise in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use) verordnungsfähig sind:

- Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) – Kombinationstherapie

zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Entscheidung des G-BA beruht, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Außer Trametinib und Dabrafenib gibt es keine Arzneimitteltherapien, die explizit zur Behandlung des fortgeschrittenen NSCLCs mit einer BRAF-V600-Mutation zugelassen sind. Ebenfalls lassen sich aus der vorhandenen Evidenz keine gesonderten Therapieempfehlungen für Patienten mit dieser spezifischen Treibermutation ableiten. Insbesondere der Stellenwert von Immun-Checkpoint-Inhibitoren wie Nivolumab oder Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet ist unklar.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird zudem davon ausgegangen, dass sich die Patienten NSCLC im Krankheitsstadium IIIB bis IV befinden (Stadieneinteilung nach IASLC³, UICC⁴), ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie. Die Behandlung erfolgt palliativ.

1) Patienten ohne Vorbehandlung:

Laut der vorliegenden Evidenz profitieren Patienten mit NSCLC ohne Vorbehandlung von einer platinbasierten Kombinationschemotherapie mit einem Drittgenerationszytostatikum im Sinne einer Verlängerung des Gesamtüberlebens. Eine Präferenz für eine bestimmte Kombination lässt sich dabei nicht ableiten. Pemetrexed, Paclitaxel, Gemcitabin und Docetaxel sind im betreffenden Anwendungsgebiet explizit in Kombination mit Cisplatin zugelassen, die Indikation für Vinorelbin ist allgemeiner gefasst, schließt aber eine Kombination mit Cisplatin bei NSCLC nicht aus.

Carboplatin ist im Gegensatz zu Cisplatin nicht für die Behandlung des NSCLCs zugelassen, kann aber in der gesetzlichen Krankenversicherung für Patienten mit einem erhöhten Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie (z.B. vorbestehende Neuropathie, relevante Hörschädigung, besondere Neigung zu Übelkeit, Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz) verordnet

³ IASLC = International Association for the Study of Lung Cancer

⁴ UICC = Union for International Cancer Control, 8. Auflage

werden (siehe Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie). Der Effekt der beiden Wirkstoffe auf das Gesamtüberleben ist ähnlich, jedoch bestehen relevante Unterschiede im jeweiligen Nebenwirkungsspektrum.

Nab-Paclitaxel⁵ wurde am 26. Februar 2015 in Kombination mit Carboplatin für die Erstlinienbehandlung des NSCLCs zugelassen. Die positive Empfehlung der EMA basiert auf einer Nichtunterlegenheitsanalyse für das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben gegenüber der Kombination aus Paclitaxel und Carboplatin. Nab-Paclitaxel wurde von der EMA nicht als neuer Wirkstoff (New Active Substance) eingestuft, eine Nutzenbewertung nach § 35a SGB V wurde nicht durchgeführt. Der G-BA stuft Nab-Paclitaxel als eine weitere zweckmäßige Therapieoption im Anwendungsgebiet ein.

Laut Leitlinien stellt die platinbasierte Kombinationschemotherapie die Standardbehandlung bei Patienten ohne behandelbare Treibermutationen in der Erstlinie dar.

Auch für Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand kann eine platinbasierte Chemotherapie in Betracht gezogen werden kann. Der moderate Überlebensvorteil einer platinhaltigen Kombinationstherapie muss jedoch gegenüber dem höheren Risiko von schweren Nebenwirkungen vor dem Hintergrund der geringen Lebenserwartung in dieser Patientengruppe abgewogen werden. Alternativ kommt für Patienten mit ECOG Performance Status (PS) 2 eine Monochemotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin in Betracht, die für diese Patientengruppe, neben der platinbasierten Kombinations-chemotherapie, ebenfalls als zweckmäßig angesehen wird.

2) Patienten mit Vorbehandlung:

Nach der Beendigung der Erstlinientherapie ist die weitere Behandlung u.a. abhängig vom Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand, Erfolg und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, Begleiterkrankungen, Tumorphistologie, Treibermutationen und dem Therapiewunsch des Patienten.

Wenn nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie eine weitere antineoplastische Therapie angezeigt ist, stehen mit Docetaxel und Pemetrexed zwei etablierte Chemotherapeutika für die Zweitlinienbehandlung des NSCLCs zur Verfügung. Auf Basis der vorliegenden Evidenz und entsprechender Therapieempfehlungen in Leitlinien können Docetaxel und Pemetrexed, vorbehaltlich patientenindividueller Kriterien, als therapeutisch vergleichbar angesehen werden.

Für den Wirkstoff Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel konnte vom G-BA gegenüber Docetaxel kein Zusatznutzen festgestellt werden (Beschluss vom 1. September 2016). Nintedanib in Kombination mit Docetaxel zeigte in der Nutzenbewertung gegenüber einer Monotherapie mit Docetaxel nur einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen (Beschluss vom 18. Juni 2015). Der therapeutische Stellenwert von Nintedanib in der Zweitlinientherapie des NSCLCs ist bisher nicht abschließend beurteilbar.

Nintedanib und Ramucirumab werden deshalb vom G-BA im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht als zweckmäßige Vergleichstherapien angesehen.

Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst zudem Patienten, für die eine Therapie mit den als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Wirkstoffen nicht angezeigt ist. Dies trifft insbesondere auf Patienten zu, für die eine zytotoxische Chemotherapie aufgrund eines reduzierten Allgemeinzustandes nicht infrage kommt (dies können insbesondere Patienten mit ECOG PS 4, 3 und gegebenenfalls 2 sein). Für diese Patientengruppe gibt es nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse keine spezifische Standardtherapie. Die Behandlung erfolgt patientenindividuell zur

⁵ Paclitaxel als an Albumin gebundene Nanopartikel-Formulierung (Abraxane®)

Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität, ohne dass dabei die Überlebenszeitverlängerung als ein primäres Therapieziel verfolgt wird (Best Supportive Care).

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 Dabrafenib in Kombination mit Trametinib wie folgt bewertet:

1) Patienten ohne Vorbehandlung:

Für Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit einer BRAF-V600-Mutation ohne Vorbehandlung ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

2) Patienten mit Vorbehandlung:

- a) Patienten mit Vorbehandlung für die eine Therapie mit Docetaxel oder Pemetrexed angezeigt ist:

Für Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit einer BRAF-V600-Mutation mit Vorbehandlung, für die eine Therapie mit Docetaxel oder Pemetrexed angezeigt ist, ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

- b) Patienten mit Vorbehandlung für die eine Therapie mit Docetaxel und Pemetrexed nicht angezeigt ist:

Für Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit einer BRAF-V600-Mutation mit Vorbehandlung, für die eine Therapie mit Docetaxel und Pemetrexed nicht angezeigt ist, ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

Die Zulassung von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib wurde auf Basis von Ergebnissen aus der nicht randomisierten, offenen Studie BR113928 erteilt. In dieser wurden erwachsene Patienten mit metastasiertem NSCLC (Stadium IV) und nachgewiesener BRAF-V600E-Mutation eingeschlossen und in drei Kohorten (Kohorte A bis C) untersucht. Die Patienten mussten zudem einen ECOG PS von ≤ 2 aufweisen. In den Kohorten B und C wurden 57 beziehungsweise 36 Patienten betrachtet, die mit der Kombination aus Trametinib und Dabrafenib behandelt wurden. Kohorte A ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant, da hier eine Monotherapie mit Dabrafenib untersucht wurde. Die Patienten der Kohorte B waren dabei mit mindestens einer platinbasierten Chemotherapie vorbehandelt, während in Kohorte C Patienten ohne Vorbehandlung für die metastasierte Erkrankung eingeschlossen waren. Die Dosierung beider Substanzen erfolgte entsprechend den Vorgaben der Fachinformation. Primärer Endpunkt der Studie war die objektive Ansprechrate (ORR).

Da für Dabrafenib in Kombination mit Trametinib in der vorliegenden Indikation keine randomisierte, kontrollierte Studie vorliegt, führt der pharmazeutische Unternehmer für die vom G-BA festgelegten Teilpopulationen jeweils Vergleiche auf Basis einzelner Arme aus verschiedenen Studien durch. Für die Vergleichstherapie werden hierzu die retrospektiven

Analysen Cardarella 2013 (Patientendaten aus den USA)⁶, Ding 2017 (Patientendaten aus China)⁷ und NGM Köln 2017 (Patientendaten aus Deutschland)⁸ vorgelegt.

1) Patienten ohne Vorbehandlung:

Auf der Seite von Trametinib plus Dabrafenib wurde die Kohorte C der Studie BRF113928 herangezogen. Für die zweckmäßige Vergleichstherapie diskutiert der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse aus den retrospektiven Patientendatenanalysen Cardarella 2013, Ding 2017 und NGM Köln 2017.

Insbesondere die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten zum Gesamtüberleben haben aufgrund der geringen Anzahl an untersuchten Patienten eine eingeschränkte Aussagekraft und sind deshalb nicht geeignet, um einen Zusatznutzen von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib für nicht vorbehandelte Patienten abzuleiten.

Die Bestimmung des medianen Gesamtüberlebens in Kohorte C der Studie BRF113928 basiert auf den Daten von 36 Patienten, für die Vergleichsstudien gingen Daten von 12 (Cardarella 2013), 28 (Ding 2017) und 22 (NGM Köln 2017) Patienten in die Analysen ein.

Zwar liegt eine numerische Verdopplung der medianen Überlebenszeit vor, jedoch befindet sich das mediane Gesamtüberleben aus der Studie Ding 2017 innerhalb des Konfidenzintervalls der aus den Daten der Studie BRF113928 errechneten Überlebenszeit und die Konfidenzintervalle von Studie BRF113928 und Studie NGM Köln überlappen.

Auswertungen der im EPAR unterstützend herangezogene IFCT-Studie zeigen zudem für Patienten mit BRAF-V600-positivem NSCLC unter Standardtherapie ein mit den Ergebnissen der Studie BRF113928 vergleichbares medianes Gesamtüberleben⁹.

Darüber hinaus sind die herangezogenen Studienpopulationen nur unzureichend vergleichbar. Aus den verfügbaren Daten geht hervor, dass sich die Patienten der Studie BRF113928 insbesondere hinsichtlich des ECOG PS von den Patienten der retrospektiven Analysen unterschieden und eine bessere Prognose aufwiesen.

2) Patienten mit Vorbehandlung:

Für Trametinib plus Dabrafenib zieht der pharmazeutische Unternehmer die Kohorte B der Studie BRF113928 heran, in die 57 vorbehandelte Patienten eingeschlossen wurden. Für den Vergleich werden Ergebnisse von fünf vorbehandelten Patienten aus der Registeranalyse NGM Köln 2017 vorgelegt.

Die Daten von fünf vorbehandelten Patienten lassen keine valide Aussage zur Ableitung eines Zusatznutzens von Trametinib plus Dabrafenib zu.

Fazit

In der Gesamtschau liegen keine Daten vor, die einen Zusatznutzens von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib belegen.

Für Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit einer BRAF-V600-Mutation kann eine Behandlung gemäß Fachinformation unter Berücksichtigung der unterschiedlich ausgeprägten Nebenwirkungsprofile von Dabrafenib in Kombination mit

⁶ Cardarella S, et al. Clinical, pathologic, and biologic features associated with BRAF mutations in non-small cell lung cancer. Clin Cancer Res 2013; 19(16): 4532-4540.

⁷ Ding X, et al. Clinicopathologic characteristics and outcomes of Chinese patients with non-small-cell lung cancer and BRAF mutation. Cancer Med 2017; 6(3): 555-562.

⁸ Netzwerk Genomische Medizin. Auswertung einer Register-Analyse von Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und BRAF-V600E-Mutation.

⁹ Zitat aus dem Assessment Report der EMA zu Trametinib/Dabrafenib: [...] *“Moreover, the data available do not seem to indicate a clear OS improvement with the combination trametinib-dabrafenib in the BRF113928 study (median OS 17.6 months) compared with the “historical” IFCT database (median OS 15.2-17.2 months).”* [...]

Trametinib und insbesondere einer platinbasierten Chemotherapie in der patientenindividuellen Abwägung in Einzelfällen trotzdem eine relevante Therapieoption sein.

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).

Der G-BA berücksichtigt den im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Anteil der Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom und BRAF-V600-positiver Tumormutation von 0,59 - 1,18 %. Diese Angaben sind jedoch aufgrund der eingeschränkten epidemiologischen Datenlage zu Inzidenz, Prävalenz und Krankheitsprognose insgesamt mit hohen Unsicherheiten behaftet sind.

Um eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen unter Berücksichtigung der zuletzt getroffenen Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im Anwendungsgebiet nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom zu ermöglichen (Ramucirumab, 1. September 2016; Nivolumab, 20. Oktober 2016; Afatinib, 20. Oktober 2016; Pembrolizumab, 2. Februar 2017) wird vom G-BA folgende Herleitung der Patientenzahlen verwendet:

1) Patienten ohne Vorbehandlung:

Für die Anzahl der deutschen Patienten mit Lungenkarzinom ohne Vorbehandlung (Erstlinientherapie im fortgeschrittenen/metastasierten Stadium) wird nur die Inzidenz für 2017 (56 095 Patienten) als Berechnungsgrundlage herangezogen, da es unwahrscheinlich ist, dass die prävalenten Patienten der Vorjahre noch keine Erstlinienbehandlung erhalten haben.

Über folgende Rechenschritte wird diese Patientengruppe auf die Zielpopulation eingegrenzt:

1. Der Anteil der Lungenkrebspatienten mit NSCLC liegt bei ungefähr 80,3 - 82 %.
(45 044 - 45 998 Patienten)
2. Davon befinden sich 61,6 - 66,1 % der Patienten im Stadium IIIB / IV.
(27 747 - 30 405 Patienten)
3. Der Anteil der Patienten mit BRAF-V600-positivem Tumor liegt bei 0,59 - 1,18 %.
(164 - 359 Patienten)
4. Eine Erstlinientherapie wird in 76,9 - 78,5 % der Fälle durchgeführt.
(126 - 282 Patienten)
5. Ein Anteil von 86,94 % der deutschen Bevölkerung ist 2017 GKV-versichert.
(110 - 245 Patienten)

Gerundet: 110 - 250 Patienten

2) Patienten mit Vorbehandlung:

Für die Anzahl der deutschen Patienten mit Lungenkarzinom wird als Untergrenze die 5-Jahres-Prävalenz für 2017 (80 700) und für die Obergrenze die 5-Jahres-Prävalenz für 2017 plus die erwartete Inzidenz für 2017 (80 700 + 56 095) herangezogen. Dem liegt die Annahme zugrunde, dass sowohl alle inzidenten Fälle eines Jahres eine Erstlinientherapie erhalten können als auch alle Fälle der 5-Jahres-Prävalenz für eine Folgetherapie infrage kommen.

Über folgende Rechenschritte wird diese Patientengruppe auf die Zielpopulation eingegrenzt:

1. Der Anteil der Lungenkrebspatienten mit NSCLC liegt bei ungefähr 80,3 – 82 %.
(64 802 - 112 172 Patienten)
2. Davon befinden sich 61,6 - 66,1 % der Patienten im Stadium IIIB / IV.
(39 918 - 74 146 Patienten)
3. Der Anteil der Patienten mit BRAF-V600-positivem Tumor liegt bei 0,59 - 1,18 %.
(236 - 875 Patienten)
4. Es wird angenommen, dass bei 66,3 % dieser Patienten eine platinhaltige Erstlinienchemotherapie durchgeführt wird.
(156 - 580 Patienten)
5. Ein Anteil von 86,94 % der deutschen Bevölkerung ist 2017 GKV-versichert.
(136 - 504 Patienten)
6. Nach einer platinhaltigen Erstlinienchemotherapie kommt in 31,3 - 44,4 % der Fälle eine weitere aktive, tumorspezifische (Chemo-)Therapie infrage.
(43 - 224 Patienten)

Gerundet: 40 - 220 Patienten

7. Nach einer platinhaltige Erstlinienchemotherapie kommt in 55,6 - 68,7 % der Fälle eine weitere aktive, tumorspezifische (Chemo-)Therapie nicht infrage.
(76 - 346 Patienten)

Gerundet: 80 - 350 Patienten

Aufgrund von Unsicherheiten bezüglich der Datenlage in der Zielpopulation in Deutschland, sind sowohl eine Über- als auch eine Unterschätzung der Patientenzahlen möglich.

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: 5. Oktober 2017):

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 soll nur durch in der Therapie von Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärzte für Innere Medizin

und Pneumologie oder Fachärzte für Lungenheilkunde und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Oktober 2017).

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.

1) Patienten ohne Vorbehandlung:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:				
Trametinib	1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Dabrafenib	2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie:				
Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum:				
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	1	17
Carboplatin ¹⁰	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	1	17
+ Vinorelbin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	2	34
+ Gemcitabin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	2	34
+ Docetaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	1	17
+ Paclitaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	1	17
+ Nab-Paclitaxel ¹¹	3 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	3	51

¹⁰ Für Carboplatin wird eine Zyklusdauer von 3 Wochen zugrunde gelegt.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
+ Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	1	17
Monotherapien:				
Gemcitabin	3 x pro 28-Tage-Zyklus	13 Zyklen	3	39
Vinorelbin	1 x pro 7-Tage-Zyklus	52 Zyklen	1	52

2) Patienten mit Vorbehandlung:

a) Für die eine Therapie mit Docetaxel oder Pemetrexed angezeigt ist:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:				
Trametinib	1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Dabrafenib	2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie:				
Docetaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	1	17
Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	1	17

¹¹ Paclitaxel als an Albumin gebundene Nanopartikel-Formulierung. Nab-Paclitaxel ist nur in Kombination mit Carboplatin zugelassen.

b) Für die eine Therapie mit Docetaxel und Pemetrexed nicht angezeigt ist:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:				
Trametinib	1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Dabrafenib	2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Best Supportive Care	Patientenindividuell unterschiedlich			
Zweckmäßige Vergleichstherapie:				
Best Supportive Care	Patientenindividuell unterschiedlich			

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 76,3 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,89 m² (Berechnung nach Du Bois 1916).

1) Patienten ohne Vorbehandlung:

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:				
Trametinib, 2 mg	2 mg	1 x 2 mg	365	365 FTA, 2 mg
Dabrafenib, 300 mg	300 mg	4 x 75 mg	365	1 460 HKP, 75 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie:				
Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum:				
Cisplatin ¹² , 75 - 100 mg/m ²	<u>75 mg/m²</u> entspricht 141,8 mg	<u>Für 141,8 mg:</u> 1 x 50 mg 1 x 100 mg	17	<u>Für 141,8 mg:</u> 17 DFL, 50 mg 17 DFL, 100 mg
	<u>80 mg/m²</u> entspricht 151,2 mg	<u>Für 151,2 mg:</u> 1 x 10 mg 1 x 50 mg 1 x 100 mg		<u>Für 151,2 mg:</u> 17 DFL, 10 mg 17 DFL, 50 mg 17 DFL, 100 mg
	<u>100 mg/m²</u> entspricht 189 mg	<u>Für 189 mg:</u> 2 x 100 mg		<u>Für 189 mg:</u> 34 DFL, 100 mg
Carboplatin ^{13, 14} , 500 mg/m ²	entspricht 945 mg	1 x 600 mg 1 x 450 mg	17	17 DFL, 600 mg 17 DFL, 450 mg
+ Vinorelbin, 25 - 30 mg/m ²	<u>25 mg/m²</u> entspricht 47,3 mg	<u>Für 47,3 mg:</u> 1 x 50 mg	34	<u>Für 47,3 mg:</u> 34 DFL, 50 mg
	<u>30 mg/m²</u> entspricht 56,7 mg	<u>Für 56,7 mg:</u> 1 x 50 mg 1 x 10 mg		<u>Für 56,7 mg:</u> 34 DFL, 50 mg 34 DFL, 10 mg
+ Gemcitabin, 1250 mg/m ²	entspricht 2 362,5 mg	2 x 1 000 mg 2 x 200 mg	34	68 DFL, 1 000 mg 68 DFL, 200 mg
+ Docetaxel, 75 mg/m ²	entspricht 141,8 mg	1 x 160 mg	17	17 DFL, 160 mg
+ Paclitaxel, 175 mg/m ²	entspricht 330,8 mg	1 x 300 mg 2 x 30 mg	17	17 DFL, 300 mg 34 DFL, 30 mg
+ Nab-Paclitaxel, 100 mg/m ²	entspricht 189 mg	2 x 100 mg	51	102 DFL, 100 mg

¹² Laut Fachinformation: Vinorelbin und Gemcitabin in Kombination mit Cisplatin 75 - 100 mg/m², Docetaxel und Pemetrexed in Kombination mit Cisplatin 75 mg/m², Paclitaxel in Kombination mit Cisplatin 80 mg/m².

¹³ Für die Anwendung von Carboplatin in der Off-Label-Indikation „Kombinationstherapie bei fortgeschrittenem NSCLC“ wird in Anlage VI der Arzneimittelrichtlinie als Dosierung angegeben: 500 mg/m² bzw. AUC 6.0 (Area Under the Curve). Für die Anwendung von Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel wird laut Fachinformation ebenfalls auf eine Dosierung von AUC 6.0 abgestellt.

¹⁴ Arzneimittel, die durch Zustimmung des jeweiligen pharmazeutischen Unternehmers zum vorliegenden Off-Label-Use verordnungsfähig sind; siehe Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie.

Bezeichnung der Therapie, Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
+ Pemetrexed, 500 mg/m ²	entspricht 945 mg	2 x 500 mg	17	34 DFL, 500 mg
Monotherapien:				
Gemcitabin, 1 000 mg/m ²	entspricht 1 890 mg	2 x 1 000 mg	39	78 DFL 1 000 mg
Vinorelbin, 25 - 30 mg/m ²	<u>25 mg/m²</u> entspricht 47,3 mg <u>30 mg/m²</u> entspricht 56,7 mg	<u>Für 47,3 mg:</u> 1 x 50 mg <u>Für 56,7 mg:</u> 1 x 50 mg 1 x 10 mg	52	<u>Für 47,3 mg:</u> 52 DFL, 50 mg <u>Für 56,7 mg:</u> 52 DFL, 50 mg 52 DFL, 10 mg
DFL = Durchstechflaschen; FTA = Filmtablette; HKP = Hartkapseln				

2) Patienten mit Vorbehandlung:

a) Für die eine Therapie mit Docetaxel oder Pemetrexed angezeigt ist:

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:				
Trametinib, 2 mg	2 mg	1 x 2 mg	365	365 FTA 2 mg
Dabrafenib, 300 mg	300 mg	4 x 75 mg	365	1 460 HKP 75 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie:				
Docetaxel, 75 mg/m ²	entspricht 141,8 mg	1 x 160 mg	17	17 DFL, 160 mg
Pemetrexed, 500 mg/m ²	entspricht 945 mg	2 x 500 mg	17	34 DFL, 500 mg

b) Für die eine Therapie mit Docetaxel und Pemetrexed nicht angezeigt ist:

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:				
Trametinib, 2 mg	2 mg	1 x 2 mg	365	365 FTA 2 mg
Dabrafenib, 300 mg	300 mg	4 x 75 mg	365	1 460 HKP 75 mg
Best Supportive Care	Patientenindividuell unterschiedlich			
Zweckmäßige Vergleichstherapie:				
Best Supportive Care	Patientenindividuell unterschiedlich			

Kosten der Arzneimittel:

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

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Trametinib	4 981,10 € ¹⁵ 2 mg, FTA, 30 Stk.	4 698,13 € [1,77 € ¹⁶ ; 281,20 € ¹⁷]
Dabrafenib	7 443,00 € ¹⁵ 75 mg, HKP, 120 Stk.	7 019,43 € [1,77 € ¹⁶ ; 421,80 € ¹⁷]
Cisplatin	76,26 € 100 mg, DFL 47,37 € 50 mg, DFL 17,20 € 10 mg, DFL	71,39 € [1,77 € ¹⁶ ; 3,10 € ¹⁷] 43,87 € [1,77 € ¹⁶ ; 1,73 € ¹⁷] 15,13 € [1,77 € ¹⁶ ; 0,30 € ¹⁷]
Carboplatin	300,52 € 600 mg, DFL 227,93 € 450 mg, DFL	285,01 € [1,77 € ¹⁶ ; 13,47 € ¹⁷] 215,86 € [1,77 € ¹⁶ ; 10,30 € ¹⁷]

¹⁵ Taxe-Verkaufspreis (zusammengesetzt aus dem Erstattungsbetrag zuzüglich der Großhandels- und Apothekenzuschläge und der Mehrwertsteuer).

¹⁶ Rabatt nach § 130 SGB V

¹⁷ Rabatt nach § 130a SGB V

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Vinorelbin	156,38 € 50 mg, DFL 41,33 € 10 mg, DFL	136,21 € [1,77 € ¹⁶ ; 18,40 € ¹⁷] 35,72 € [1,77 € ¹⁶ ; 3,84 € ¹⁷]
Gemcitabin	74,21 € 1 000 mg, DFL 28,68 € 200 mg, DFL	69,44 € [1,77 € ¹⁶ ; 3,00 € ¹⁷] 26,07 € [1,77 € ¹⁶ ; 0,84 € ¹⁷]
Docetaxel	1 397,30 € 160 mg, DFL	1 220,09 € [1,77 € ¹⁶ ; 175,44 € ¹⁷]
Paclitaxel	1 063,36 € 300 mg, DFL 115,45 € 30 mg, DFL	1 011,65 € [1,77 € ¹⁶ ; 49,94 € ¹⁷] 108,72 € [1,77 € ¹⁶ ; 4,96 € ¹⁷]
Nab-Paclitaxel	415,56 € 100 mg, DFL	391,39 € [1,77 € ¹⁶ ; 22,40 € ¹⁷]
Pemetrexed	2 533,24 € 500 mg, DFL	2 077,31 € [1,77 € ¹⁶ ; 454,16 € ¹⁷]

Stand Lauer-Taxe: 1. Oktober 2017

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden 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, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel unterliegen den Regelungen zur Verordnungsfähigkeit von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln (sogenannte OTC-Arzneimittel) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung. Diese Arzneimittel unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel-Preisverordnung, sondern gemäß § 129 Absatz 5a SGB V gilt bei Abgabe eines nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittels bei Abrechnung nach § 300 SGB V ein für die Versicherten maßgeblicher Arzneimittelabgabepreis in Höhe des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens zuzüglich der Zuschläge nach den §§ 2 und 3 der Arzneimittelpreisverordnung in der am 31. Dezember 2003 gültigen Fassung.

Kosten pro Packung	Kosten nach Abzug gesetzl. vorg. Rabatte ¹⁸	Kosten pro Leistung ¹⁹	Behandlungstage pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Cisplatin				
Antiemetische Behandlung				
In der klinischen Praxis ist vor und/oder nach einer Cisplatin-Gabe eine angemessene antiemetische Behandlung etabliert. In der Fachinformation von Cisplatin werden hierzu keine konkretisierenden Angaben gemacht, weshalb die dafür notwendigen Kosten nicht zu beziffern sind.				
Forcierte Diurese mit Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag				
10 x 500 ml: 106,22 €	91,10 € (5,31 €, 9,81 €)	9,11 €	17	154,87 €
Hydrierung: Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 - 4,4 l/Tag				
10 x 1 000 ml: 35,47 €	32,58 € (1,77 €, 1,12 €)	9,77 € - 15,23 €	17	166,16 € - 258,87 €
20 x 500 ml: 50,91 €	43,91 € (2,55 €, 4,45 €)			
Pemetrexed				
Prämedikation: Dexamethason 2 x 4 mg/Tag, oral				
100 x 4 mg: 79,21 € (FB)	72,04 € (1,77€, 5,40 €)	1,44 €	51	73,48 €
Folsäure: 350 - 1 000 µg/Tag²⁰, oral				
100 x 400 µg: 14,95 €	12,25 € (0,75€, 1,95 €)	0,12 € - 0,25 €	365	44,71 € - 89,43 €
Vitamin B12: 1 000 µg/Tag, i.m.				
10 x 1 000 µg: 7,40 € (FB)	6,71€ (0,37€, 0,32 €)	0,67 €	6	4,03 €
Paclitaxel				
Prämedikation: Dexamethason 2 x 20 mg/Tag, oral				
100 x 4 mg: 79,21 € (FB)	72,04 € (1,77 €, 5,40 €)	7,20 €	17	122,47 €
Antihistaminikum: Dimetinden 1 mg pro 10 kg KG, i.v.				
5 x 4 mg: 17,47 €	14,46 € (1,77€, 1,24 €)	5,78 €	17	98,33 €
Ranitidin: 50 mg/Tag, i.v.				
5 x 50 mg: 15,02 €	13,06 € (1,77€, 0,19 €)	2,61 €	17	44,40 €

Stand Lauer-Taxe: 1. Oktober 2017

¹⁸ §130 SGB V und § 130a SGB V

¹⁹ Anteilige Kosten an den Kosten pro Packung für den Verbrauch pro Behandlungstag

²⁰ Die Kostenberechnung für Folsäure erfolgt aufgrund der Einzeldosis von 400 µg der für die Kostenberechnung zur Verfügung stehenden, nicht teilbaren Tabletten bezogen auf eine Dosisspanne von 400 - 800 µg pro Tag, auch wenn in der Fachinformation eine Dosisspanne von 350 - 1000 µg angegeben ist.

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: 7. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 1. März 2016) fallen Zuschläge für die Herstellung 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 Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 21. Februar 2017 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 2. März 2017 statt.

Am 21. April 2017 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Dabrafenib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 24. April 2017 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 28. Juli 2017 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. August 2017 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. August 2017.

Die mündliche Anhörung fand am 12. September 2017 statt.

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 10. Oktober 2017 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 19. Oktober 2017 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	21. Februar 2017	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	29. August 2017	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	12. September 2017	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	19. September 2017 4. Oktober 2017	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	10. Oktober 2017	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	19. Oktober 2017	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 19. Oktober 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken