

# 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 (Melanom, in Kombination mit Trametinib, BRAF-V600- Mutation, adjuvante Behandlung)

Vom 22. März 2019

### Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage</b> .....	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung</b> .....	<b>2</b>
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Dabrafenib (Tafinlar®) 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.....	10
2.1.5	Kurzfassung der Bewertung.....	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.....	12
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekosten</b> .....	<b>15</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf</b> .....	<b>15</b>

## **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**

Der Wirkstoff Dabrafenib wurde am 1. Oktober 2013 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Steuer (Lauer-Steuer) gelistet.

Am 27. August 2018 hat Dabrafenib die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 24. September 2018, d.h. spätestens 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 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Dabrafenib mit dem neuen Anwendungsgebiet:

„Dabrafenib in Kombination mit Trametinib ist angezeigt zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Melanom-Patienten im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion.“

eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Januar 2019 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Dabrafenib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie 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 Methoden<sup>1</sup> 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 in Kombination mit Trametinib ist angezeigt zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Melanom-Patienten im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion.

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene Patienten nach vollständiger Resektion des BRAF-V600-Mutation-positiven Melanoms im Stadium III zur adjuvanten Behandlung:

- Beobachtendes Abwarten

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.

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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

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

zu 1. Bezogen auf den Zulassungsstatus stehen zur adjuvanten Therapie des Melanoms die Wirkstoffe Interferon alfa-2b, Nivolumab sowie Pembrolizumab zur Verfügung.

Keiner der Wirkstoffe ist explizit zur adjuvanten Behandlung des BRAF-V600-Mutation-positiven Melanoms zugelassen.

zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommt in der adjuvanten Behandlung des Melanoms nach vollständiger Resektion prinzipiell die Radiotherapie in Betracht.

zu 3. Zu Arzneimitteltherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet liegt folgender Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor:

- Nivolumab: Beschluss vom 21. Februar 2019

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

Für die Therapie von Patienten, die nach einem chirurgischen Eingriff tumorfrei, aber in hohem Maß rezidivgefährdet sind, besitzt Interferon alfa-2b eine Zulassung. Die Leitlinien weisen im Zusammenhang mit der Interferon-Therapie auf die möglichen Nebenwirkungen und die damit einhergehende teils erhebliche Einschränkung der Lebensqualität hin. Vor dem Hintergrund des Toxizitätspotenzials des Wirkstoffs und der heterogenen Studienergebnisse zur Verlängerung des Gesamtüberlebens, wird eine Interferon-Therapie für Patienten im Krankheitsstadium IIIA-C in den Leitlinien nicht empfohlen bzw. soll unter sorgfältiger Abwägung der zu erwartenden Vor- und Nachteile der Therapie als Behandlungsoption angeboten werden. Eine regelhafte Anwendung lässt sich daraus nicht ableiten, weshalb Interferon alfa-2b nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht kommt.

Für die Patienten im Anwendungsgebiet stehen darüber hinaus seit Juli 2018 der Wirkstoff Nivolumab und seit Dezember 2018 der Wirkstoff Pembrolizumab zur Verfügung. Da die Anwendungsgebiete der beiden Wirkstoffe Pembrolizumab und Nivolumab keine Einschränkung hinsichtlich einer BRAF-Mutation haben, kommen Nivolumab und Pembrolizumab auch für die hier vorliegende Teilpopulation der Patienten mit BRAF-Mutation infrage.

Für Nivolumab wurde vom G-BA gegenüber beobachtendem Abwarten mit Beschluss vom 21. Februar 2019 ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt.

Mit Nivolumab und Pembrolizumab stehen für das vorliegende Anwendungsgebiet somit weitere zugelassene, in der adjuvanten Therapie des Melanoms jedoch noch neue Behandlungsoption zur Verfügung, deren therapeutischer Stellenwert derzeit noch nicht abschließend beurteilbar ist.

Die Wirkstoffe Nivolumab und Pembrolizumab kommen daher zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie infrage.

Als nicht-medikamentöse Behandlung kann für Patienten im Stadium III prinzipiell eine adjuvante Radiotherapie in Betracht gezogen werden. Diese dient der Verbesserung der regionalen Tumorkontrolle. Die adjuvante Radiotherapie kommt

patientenindividuell in Abhängigkeit des Rezidivrisikos und unter Abwägung möglicher therapiebedingter Nebenwirkungen zum Einsatz. Es liegen keine Daten vor, die einen positiven Einfluss der adjuvanten Radiotherapie auf das Gesamtüberleben belegen. Eine regelhafte Anwendung lässt sich nicht ableiten, weshalb die adjuvante Radiotherapie nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht kommt.

In der Gesamtschau wird daher „Beobachtendes Abwarten“ als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

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 wie folgt bewertet:

Für Dabrafenib in Kombination mit Trametinib zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Melanom-Patienten im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion liegt ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen vor.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung des Wirkstoffs Dabrafenib legte der pharmazeutische Unternehmer die pivotale, randomisierte, doppelblinde, multizentrische Phase-III-Studie COMBI-AD (BRF115532) vor.

In die derzeit noch laufende Studie wurden erwachsene Patienten mit vollständig reseziertem, histologisch bestätigtem Melanom der Haut im Krankheitsstadium IIIA-C (Klassifikation gemäß AJCC<sup>2</sup>, Version 7) mit nachgewiesener BRAF-V600E/K-Mutation eingeschlossen. Patienten im Krankheitsstadium IIIA mussten Lymphknotenmetastasen > 1 mm aufweisen.

Die Studienteilnehmer (870 Patienten) wurden in einer 1:1 Randomisierung einer Behandlung mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib (438 Patienten) oder Placebo (432 Patienten) zugeordnet. Der durchgeführte Placebo-Vergleich entspricht hinreichend der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten.

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem BRAF-V600-Mutationsstatus und dem Krankheitsstadium (gemäß AJCC<sup>2</sup>, Version 7).

Das mittlere Alter der Studienteilnehmer lag im Dabrafenib + Trametinib-Arm bei 50 Jahren und im Placebo-Arm bei 51 Jahren. Laut Einschlusskriterien mussten die Studienteilnehmer einen ECOG-Performance Status von 0 oder 1 aufweisen; zum Zeitpunkt der Randomisierung hatten über 90 % der Patienten den ECOG-Performance Status 0.

In der Studie werden u.a. das Gesamtüberleben, Endpunkte zu Rezidiven, der Gesundheitszustand und unerwünschte Ereignisse erhoben.

Der Nutzenbewertung wurden die Datenschnitte vom 30. Juni 2017 und 30. April 2018 zugrunde gelegt. Bei dem 1. Datenschnitt vom 30. Juni 2017 handelt es sich um den in Abstimmung mit den Zulassungsbehörden European Medicines Agency (EMA) und Food and Drug Administration (FDA) vorgezogenen primären Datenschnitt für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben (*Recurrence-free Survival*, RFS). Für diesen Datenschnitt liegen auch zu den weiteren patientenrelevanten Endpunkten Ergebnisse vor. Ausschließlich für die Endpunkte zu Rezidiven liegt zudem ein 2. Datenschnitt vom 30. April 2018 vor. Dieser wurde auf Veranlassung der EMA durchgeführt und wird aufgrund der längeren Beobachtungsdauer ebenfalls für die Nutzenbewertung herangezogen.

---

<sup>2</sup> American Joint Committee on Cancer

Für das Gesamtüberleben stehen noch eine weitere Interimsanalyse sowie die finale Analyse aus. Die Interimsanalyse soll nach ca. 299 Ereignissen (erwartet für das Jahr 2024) und die finale Analyse nach ca. 597 Ereignissen erfolgen.

Unterschiede zwischen der Studienpopulation und der von der Zulassung umfassten Zielpopulation ergeben sich insbesondere bezüglich der Patienten im Stadium IIIA mit Lymphknotenmetastasen  $\leq 1$  mm. Für diese Teilpopulation im Anwendungsgebiet liegen auf Basis der Studie COMBI-AD keine Daten vor.

## Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

### Mortalität

#### *Gesamtüberleben*

Die Behandlung mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib führt im Vergleich zu Placebo (beobachtendes Abwarten) zu einem statistisch signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben (Hazard Ratio (HR): 0,52 95%-Konfidenzintervall (KI) [0,37; 0,73]; p-Wert: < 0,001). Zum vorliegenden Datenschnitt waren im Dabrafenib + Trametinib-Arm 60 Patienten (13,7 %) und im Placebo-Arm 93 Patienten (21,5 %) verstorben, so dass die mediane Überlebenszeit in beiden Behandlungsarmen noch nicht erreicht wurde.

Durch die Kombinationstherapie aus Dabrafenib und Trametinib wird gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten eine deutliche Verbesserung des Gesamtüberlebens erreicht.

### Morbidität

#### *Rezidive / Rezidivfreies Überleben (RFS, Recurrence-free Survival)*

Die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet werden im Rahmen der adjuvanten Behandlung des Melanoms nach vollständiger Resektion mit einem kurativen Therapieansatz behandelt. Dennoch können Tumorzellen verbleiben und im weiteren Verlauf ein Rezidiv verursachen. Ein Rezidiv bedeutet, dass der Versuch der Heilung durch den kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war. Das Auftreten eines Rezidivs ist patientenrelevant.

Die Endpunkte Rezidive und RFS umfassen folgende Einzelkomponenten:

- Lokales / regionales Rezidiv
- Fernmetastasen
- Zweites primäres Melanom
- Tod (jeglicher Ursache)

Der Endpunkt Rezidive beschreibt den Anteil an Patienten mit einem Rezidivereignis oder Tod zum entsprechenden Datenschnitt (Ereignisrate). In dem Endpunkt RFS wird zusätzlich auch die Zeit bis zu dem Ereignis (Rezidiv oder Tod) berücksichtigt (Ereigniszeitanalyse).

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden zu den Endpunkten Rezidive und RFS Auswertungen zu den Datenschnitten von 30. Juni 2017 und 30. April 2018 vorgelegt. Die mediane Beobachtungsdauer betrug zum 1. Datenschnitt vom 30. Juni 2017 im Dabrafenib + Trametinib-Arm 34 Monate und 33 Monate im Placebo-Arm (beobachtendes Abwarten). Dem 2. Datenschnitt vom 30. April 2018 liegt eine mediane Beobachtungsdauer von 44 Monaten im Dabrafenib + Trametinib-Arm und 42 Monaten im Placebo-Arm (beobachtendes Abwarten) zugrunde.

Angaben zu den Einzelkomponenten liegen nur für den 1. Datenschnitt vor. Aufgrund der längeren Beobachtungsdauer zum 2. Datenschnitt werden diese Ergebnisse dennoch als relevant erachtet und für die vorliegende Bewertung herangezogen.

### *Rezidive (Ereignisrate)*

Für den Endpunkt Rezidive zeigt sich zum 1. Datenschnitt ein statistisch signifikanter Vorteil für die Kombinationstherapie aus Dabrafenib mit Trametinib gegenüber Placebo (Relatives Risiko (RR): 0,66; 95 %-KI [0,57; 0,76]; p-Wert: < 0,001). Dieses Ergebnis wird mit dem 2. Datenschnitt bestätigt.

### *Rezidivfreies Überleben (RFS)*

Es zeigt sich für Dabrafenib in Kombination mit Trametinib gegenüber Placebo zum 1. Datenschnitt eine statistisch signifikante Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs oder Tod (HR: 0,43; 95 %-KI [0,35; 0,53]; p-Wert: < 0,001). Im Dabrafenib + Trametinib-Arm wurde die mediane Zeit bis zum Ereignis noch nicht erreicht, im Placebo-Arm beträgt diese 16,6 Monate. Die Ergebnisse des 1. Datenschnittes werden mit dem 2. Datenschnitt bestätigt.

Insgesamt ergibt sich in den Endpunkten Rezidive und RFS ein sehr deutlicher, klinisch relevanter Vorteil von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten.

### *Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)*

Der Gesundheitszustand wurde anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens erhoben.

Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zur mittleren Veränderung des VAS-Scores zu verschiedenen Zeitpunkten gegenüber dem Ausgangswert vor. Zudem wurden Responderanalysen für die Zeit bis zur erstmaligen bzw. definitiven Verschlechterung um  $\geq 7$  Punkte und  $\geq 10$  Punkte gegenüber dem Ausgangswert durchgeführt.

In der Dossierbewertung des IQWiG wurden die Responderanalysen nicht herangezogen, da die der Herleitung der Minimal Important Difference (MID) zugrundeliegende Studie (Pickard et al., 2007<sup>3</sup>) als nicht geeignet eingestuft wird, um die Validität der MID zu belegen. Begründet wird dies zum einen dadurch, dass die genannte Arbeit keine Längsschnittstudie zur Ermittlung der MID beinhaltet, welche in der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion zur Ableitung einer validen MID vorausgesetzt wird. Darüber hinaus werden die in der Studie verwendeten Anker ECOG-Performance Status und FACT-G Summenscore als ebenfalls nicht zur Ableitung einer MID geeignet erachtet.

Anstelle der Responderanalysen wird in der Dossierbewertung des IQWiG die Auswertung zur mittleren Veränderung des VAS-Scores zu Monat 12 gegenüber dem Ausgangswert herangezogen. Bei der Auswertung zu Monat 12 handelt es sich um den letztmöglichen Zeitpunkt, an dem für beide Studienarme ausreichend hohe Rücklaufquoten vorliegen. In den Analysen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Vor dem Hintergrund, dass Responderanalysen auf Basis einer MID für eine klinische Bewertung von Effekten gegenüber einer Analyse von Mittelwertunterschieden allgemein Vorteile aufweisen und unter Berücksichtigung dessen, dass die infrage stehende Validierungsstudie in früheren Bewertungen bereits herangezogen worden ist, werden vom G-BA in der vorliegenden Bewertung die Responderanalysen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um  $\geq 7$  Punkte und  $\geq 10$  Punkte trotzdem zur Beurteilung der Effekte auf die Symptomatik herangezogen. Es zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

---

<sup>3</sup> Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health Qual Life Outcomes 2007; 5: 70.

Ein Zusatznutzen von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist für den Endpunkt Gesundheitszustand nicht belegt.

### Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie COMBI-AD nicht untersucht. Ein Zusatznutzen von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib ist für diese Endpunktkategorie somit nicht belegt.

### Nebenwirkungen

#### *Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt*

Bei nahezu allen Studienteilnehmern ereigneten sich unerwünschte Ereignisse. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

#### *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere UE (CTCAE $\geq$ 3), Therapieabbruch aufgrund von UE*

Die Erfassung der SUE erfolgte über eine erweiterte, über die übliche Definition eines SUE hinausgehende Definition. Zu den a priori definierten UE, die als SUE gewertet wurden, gehören ein arzneimittelbedingter Leberschaden mit Hyperbilirubinämie; neue primäre Krebserkrankungen und therapiebedingte Malignome; auffällige Laborwerte nach Einschätzung des Prüfarztes; eine zum Therapieabbruch führende Beeinträchtigung der linksventrikulären Auswurfraction; zentral seröse Retinopathie (CSR) oder Netzhautvenenverschluss (RVO); Fieber begleitet von Hypotonie, Dehydrierung mit der Notwendigkeit einer intravenösen Flüssigkeitszufuhr, Niereninsuffizienz, und / oder schwerem Rigor / Schüttelfrost in Abwesenheit einer offensichtlich infektiösen Ursache. Aufgrund der begrenzten Anzahl an Ereignissen, die auf die erweiterte Definition zurückgehen, wird die Gesamtrate der SUE nicht maßgeblich durch die erweiterte SUE-Definition beeinflusst.

Es traten statistisch signifikant mehr SUE, schwere UE (CTCAE  $\geq$  3) und Therapieabbrüchen aufgrund von UE unter der Behandlung mit Dabrafenib im Kombination mit Trametinib im Vergleich zu Placebo (beobachtendes Abwarten) auf.

#### *Spezifische UE*

Im Detail traten unter der Behandlung mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib schwerwiegende Augenerkrankungen, schwerwiegendes Fieber und Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (CTCAE  $\geq$  3) statistisch signifikant häufiger als unter Placebo auf. Damit liegen für diese Endpunkte statistisch signifikante Effekte zu Ungunsten der Kombinationstherapie gegenüber Placebo (beobachtendes Abwarten) vor.

Für das spezifische unerwünschte Ereignis Neoplasien wurden vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier Auswertungen bis 30 Tage nach Ende bzw. Abbruch der Behandlung vorgelegt. Auf Basis dieser Daten zeigt sich für das Auftreten neuer Krebserkrankungen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Laut Studienprotokoll ist eine Erfassung der Neoplasien jedoch bis zum Studienende vorgesehen. Vor diesem Hintergrund legte der pharmazeutische Unternehmer mit der schriftlichen Stellungnahme weitere Auswertungen vor, welche den Zeitraum vom Behandlungsbeginn bis zum 1. Datenschnitt am 30. Juni 2017 umfassen. Auf Basis dieser Daten ergibt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In der Gesamtschau zeigen die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen relevante Nachteile für die Kombinationstherapie aus Dabrafenib und Trametinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten. Die Kombinationstherapie ist durch eine deutliche Zunahme von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, schweren



unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen gekennzeichnet.

#### Endpunktübergreifende Betrachtung

In der vorliegenden spezifischen Bewertungssituation lässt der G-BA folgenden Sachverhalt in der Beurteilung der Ergebnisse nicht unberücksichtigt:

Die Studienpopulation der COMBI-AD deckt nicht vollständig die vom bewertungsgegenständlichen Anwendungsgebiet umfasste Population der Patienten im Krankheitsstadium III ab, da Patienten im Krankheitsstadium IIIA mit Lymphknotenmetastasen  $\leq 1$  mm nicht in die Studie eingeschlossen wurden.

Für die Studienpopulation (Stadium IIIA mit Lymphknotenmetastasen  $> 1$  mm, Stadium IIIB und IIIC) zeigen sich für Dabrafenib in Kombination mit Trametinib gegenüber Placebo (beobachtendes Abwarten) Vorteile in den Endpunkten Gesamtüberleben, Rezidive und RFS. Gleichzeitig ergibt sich in den Subgruppenanalysen für die Endpunkte keine Effektmodifikation durch das Merkmal Krankheitsstadium.

Für Patienten im Krankheitsstadium IIIA mit Lymphknotenmetastasen  $\leq 1$  mm liegen keine Daten vor. Jedoch ist in der vorliegenden Bewertungssituation nicht davon auszugehen, dass es für diese Patientenpopulation zu derart abweichenden Effekten kommt, dass diese maßgeblich die vorliegenden Ergebnisse von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib im Vergleich zu Placebo (beobachtendes Abwarten) ändern würden.

Vor dem Hintergrund der vorliegenden Daten und den Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften wird es deshalb in der spezifischen Bewertungssituation als medizinisch plausibel angesehen, die Effekte von Patienten im Stadium IIIA mit Lymphknotenmetastasen  $> 1$  mm sowie IIIB und IIIC auch auf Patienten im Stadium IIIA mit Lymphknotenmetastasen  $\leq 1$  mm zu übertragen.

Zusammenfassend wird die Aussage zum Zusatznutzen daher für die gesamte vom bewertungsgegenständlichen Anwendungsgebiet umfasste Population der Patienten im Krankheitsstadium III getroffen.

#### Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Melanom-Patienten im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion liegen Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen vor.

In der zugrundeliegenden Studie COMBI-AD wurde Dabrafenib in Kombination mit Trametinib gegenüber Placebo (beobachtendes Abwarten) verglichen.

Die Kombinationstherapie führt im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten zu einer statistisch signifikanten, deutlichen Verbesserung des Gesamtüberlebens.

Für die Endpunkte Rezidive und Rezidivfreies Überleben zeigen sich ebenfalls statistisch signifikante, sehr deutliche Vorteile von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib gegenüber beobachtendem Abwarten. Die Vermeidung von Rezidiven stellt ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation dar.

Hinsichtlich des patientenberichteten Endpunktes „Gesundheitszustand“ lässt sich weder ein Vorteil noch ein Nachteil für die Behandlung mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib feststellen.

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie COMBI-AD nicht erhoben.

Bei den Nebenwirkungen ergeben sich für die Kombinationstherapie relevante Nachteile aufgrund einer deutlichen Zunahme von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen,

schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten stehen den in der vorliegenden adjuvanten Therapiesituation besonders relevanten positiven Effekten hinsichtlich der Verlängerung des Gesamtüberlebens und der Vermeidung von Rezidiven relevante Nachteile bei den Nebenwirkungen gegenüber. Die Nachteile werden vor dem Hintergrund des vorliegenden kurativen Therapieanspruches gewichtet.

Im Ergebnis wird für Dabrafenib in Kombination mit Trametinib zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Melanom-Patienten im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion ein beträchtlicher Zusatznutzen festgestellt.

#### Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Da der Nutzenbewertung die Ergebnisse von nur einer Studie zugrunde liegen, können hinsichtlich der Aussagesicherheit maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

In einer randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie wurde Dabrafenib in Kombination mit Trametinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie verglichen. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird für den Endpunkt Gesamtüberleben sowie für die Endpunkte zu Rezidiven und Nebenwirkungen als niedrig eingestuft. Ein hohes Verzerrungspotenzial liegt hingegen für den Endpunkt Gesundheitszustand vor, da es im Studienverlauf zu sinkenden Rücklaufquoten kam, die sich darüber hinaus zwischen den Behandlungsarmen unterschieden.

Somit wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.

#### **2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses**

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur vorliegenden Nutzenbewertung von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Absatz 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 Absatz 1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt:

Der vorliegende Beschluss beruht auf den Ergebnissen der derzeit noch laufenden Studie COMBI-AD.

In beiden Studienarmen liegen für den Endpunkt Gesamtüberleben zum Zeitpunkt des für die Nutzenbewertung herangezogenen 1. Datenschnitts vom 30. Juni 2017 für weniger als 22 % der Patienten ein Ereignis vor, so dass die mediane Überlebenszeit noch nicht erreicht wurde. Die Auswertungen beruhen auf insgesamt 153 Ereignissen.

Ein weiterer Datenschnitt zur Analyse des Gesamtüberlebens ist nach ca. 299 Ereignissen geplant (voraussichtlich im Jahr 2024).

Da weitere klinische Daten aus der Studie COMBI-AD erwartet werden, die für die Bewertung des Nutzens des Arzneimittels relevant sein können, ist es gerechtfertigt, die Geltungsdauer des vorliegenden Beschlusses zeitlich zu befristen.

#### Auflage der Befristung:

Für die erneute Nutzenbewertung von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib nach Fristablauf sollen im Dossier die Ergebnisse aus der Studie COMBI-AD zu allen patientenrelevanten Endpunkten, insbesondere zum Gesamtüberleben, vorgelegt werden.

Eine Befristung des Beschlusses bis zum 1. April 2024 wird als angemessen erachtet.

Eine Abänderung der Frist kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung nicht ausreichend oder zu lang 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 Dabrafenib in Kombination mit Trametinib 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 Dabrafenib in Kombination mit Trametinib im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO). Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für das Arzneimittel Dabrafenib in Kombination mit Trametinib aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 bis 4 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

### **2.1.5 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung für den Wirkstoff Dabrafenib in Kombination mit Trametinib in einem neuen Anwendungsgebiet:

„Dabrafenib in Kombination mit Trametinib ist angezeigt zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Melanom-Patienten im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion.“

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA „Beobachtendes Abwarten“ bestimmt.

Für die Bewertung legte der pharmazeutische Unternehmer die randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie COMBI-AD vor, in der Dabrafenib in Kombination mit Trametinib gegenüber Placebo (beobachtendes Abwarten) verglichen wird. Die Studie ist derzeit noch laufend.

Dabrafenib in Kombination mit Trametinib führt im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu einer deutlichen Verbesserung des Gesamtüberlebens und einem sehr deutlichen Vorteil in der Vermeidung von Rezidiven. Die Vermeidung von Rezidiven stellt ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation dar.

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden nicht erhoben.

Insgesamt stehen den Vorteilen in der Verbesserung des Gesamtüberlebens und der Vermeidung von Rezidiven relevante Nachteile durch mehr schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen entgegen.

Die Nachteile werden vor dem Hintergrund des vorliegenden kurativen Therapieanspruches gewichtet.

In der Gesamtschau wird ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt.

#### Befristung des Beschlusses

Der Beschluss ist bis zum 1. April 2024 befristet.

Dem vorliegenden Beschluss liegen die Ergebnisse der noch laufenden Studie COMBI-AD zugrunde. Zum Zeitpunkt der Auswertung wurde die mediane Überlebenszeit in beiden Behandlungsarmen noch nicht erreicht.

Für die erneute Nutzenbewertung von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib nach Fristablauf sollen u.a. die Ergebnisse zum Gesamtüberleben auf Basis einer weiteren Interimsanalyse vorgelegt werden.

## **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).

Insgesamt ist die Berechnung der Patientenzahlen nur teilweise nachvollziehbar und die Patientenzahlen sind insbesondere aufgrund eines sehr geringen Wertes für das Verhältnis der Patienten mit Erstdiagnose im Stadium III zu denjenigen, die im Krankheitsverlauf in dieses Stadium eintreten, als Unterschätzung anzusehen.

Die im vorliegenden Verfahren vorgelegten Patientenzahlen stellen nach Auffassung des G-BA keine eindeutig bessere Schätzung gegenüber der Feststellung der Patientenzahlen aus dem Beschluss über die Nutzenbewertung zu Nivolumab vom 21. Februar 2019 dar, welche daher für die Berechnung der Patientenzahlen herangezogen werden. Das zugelassene Anwendungsgebiet von Nivolumab zur adjuvanten Behandlung des Melanoms umfasst die Krankheitsstadien III und IV. Unter Berücksichtigung der Patienten im Stadium III (3107 bis 3955), einem Anteil von 44 %<sup>4</sup> bis 46 %<sup>5</sup> von Patienten mit einer BRAF-V600-Mutation und einem GKV-Anteil von 87,5 % ergeben sich ca. 1200 bis 1590 Patienten.

## **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: 27. Februar 2019):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/tafinlar-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/tafinlar-epar-product-information_de.pdf)

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

Vor der Einnahme von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib 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. März 2019).

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

---

<sup>4</sup> Schlaak M, Bajaj A, Podewski T, Kreuzberg N, Von Bartenwerffer W, Wardelmann E et al. Assessment of clinical parameters associated with mutational status in metastatic malignant melanoma: a single-centre investigation of 141 patients. Br J Dermatol 2013; 168(4): 708-716.

<sup>5</sup> Menzies AM, Haydu LE, Visintin L, Carlino MS, Howle JR, Thompson JF et al. Distinguishing clinicopathologic features of patients with V600E and V600K BRAF-mutant metastatic melanoma. Clin Cancer Res 2012; 18(12): 3242-3249.

dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt

Behandlungsdauer:

In der adjuvanten Melanom-Therapie sollten die Patienten über einen Zeitraum von 12 Monaten behandelt werden.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Dabrafenib	über 12 Monate, 2 x täglich	365	1	365
Trametinib	über 12 Monate, 1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Beobachtendes Abwarten	Nicht bezifferbar			

Verbrauch:

Es werden nur ganze Packungen bei der Kostenermittlung berücksichtigt. Teilmengen werden entsprechend aufgerundet, um damit einen resultierenden Verwurf rechnerisch einzubeziehen.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Dabrafenib	150 mg	300 mg	4 x 75 mg	365	1460 x 75 mg
Trametinib	2 mg	2 mg	1 x 2 mg	365	365 x 2 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Beobachtendes Abwarten	Nicht bezifferbar				

## Kosten:

### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Dabrafenib	120 HKP	6.185,82 €	1,77 €	350,00 €	5.834,05 €
Trametinib	30 FTA	4.631,63 €	1,77 €	261,24 €	4.368,62 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Beobachtendes Abwarten	Nicht bezifferbar				
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten, HKP = Hartkapseln					

Stand Lauer-Taxe: 1. März 2019

### 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 Fachinformation 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.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation 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 30. August 2016, eingegangen am 1. September 2016, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 25. Oktober 2016 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 15. Dezember 2016 statt.

Am 24. September 2018 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Dabrafenib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 24. September 2018 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 20. Dezember 2018 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Januar 2019 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Januar 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 11. Februar 2019 statt.

Mit Schreiben vom 11. Februar 2019 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 1. März 2019 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 12. März 2019 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 22. März 2019 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	25. Oktober 2016	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	5. Februar 2019	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	11. Februar 2019	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	19. Februar 2019 5. März 2019	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	12. März 2019	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	22. März 2019	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 22. März 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken