

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Trifluridin/Tipiracil (neues Anwendungsgebiet: metastasiertes Magenkarzinom, vorbehandelte Patienten)

Vom 2. April 2020

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 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.....	13
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 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

Die Wirkstoffkombination Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) wurde am 15. August 2016 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 3. September 2019 hat Trifluridin/Tipiracil 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 2. Oktober 2019, 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 zur Wirkstoffkombination Trifluridin/Tipiracil mit dem neuen Anwendungsgebiet

„Lonsurf wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom einschließlich Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, die bereits mit mindestens zwei systemischen Therapieregimen für die fortgeschrittene Erkrankung behandelt worden sind (siehe Abschnitt 5.1).“

eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Januar 2020 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 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 als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom einschließlich Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, die bereits mit mindestens zwei systemischen Therapieregimen für die fortgeschrittene Erkrankung behandelt worden sind (siehe Abschnitt 5.1).

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom einschließlich Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, die bereits mit mindestens zwei systemischen Therapieregimen für die fortgeschrittene Erkrankung behandelt wurden

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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.

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

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. Bezogen auf den Zulassungsstatus stehen zur Behandlung des fortgeschrittenen Magenkarzinoms die Wirkstoffe 5-Fluorouracil, Carmustin, Doxorubicin, Epirubicin, Mitomycin, Ramucirumab und die Fixkombination Tegafur/Gimeracil/Oteracil zur Verfügung.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht in Betracht.
- zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor:
 - Ramucirumab: Beschluss vom 20. Oktober 2016
 - Tegafur/Gimeracil/Oteracil: Beschluss vom 20. Dezember 2012
- zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Feststellung des G-BA beruht, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V wurde für die Kombinationstherapie aus Ramucirumab und Paclitaxel zur Behandlung des fortgeschrittenen Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs gegenüber einer Paclitaxel-Monotherapie vom G-BA ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen festgestellt.

Für Patienten, die für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind, ist ein Zusatznutzen von Ramucirumab als Monotherapie gegenüber Best-Supportive-Care nicht belegt.

Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel sowie Ramucirumab als Monotherapie werden laut Zulassung nach vorausgegangener Platin- und/ oder Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie eingesetzt. Die bezüglich des Anwendungsgebietes von Ramucirumab notwendige Vortherapie entspricht der in Leitlinien empfohlenen Erstlinientherapie von Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom.

Die Fixkombination Tegafur/Gimeracil/Oteracil ist laut Zulassung in Kombination mit Cisplatin einzusetzen (Erstlinie). Für Tegafur/Gimeracil/Oteracil wurden die erforderlichen Nachweise für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V vom pharmazeutischen Unternehmer nicht vollständig vorgelegt, weshalb der Zusatznutzen als nicht belegt gilt.

Gegenüber den Wirkstoffen Tegafur/Gimeracil/Oteracil, Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel und Ramucirumab als Monotherapie stellt das bewertungsgegenständliche Anwendungsgebiet von Trifluridin/Tipiracil auf die Behandlung von Patienten ab, die bereits mindestens zwei systemische Therapieregime für ihre fortgeschrittene Erkrankung erhalten haben und adressiert somit explizit eine spätere Therapiesituation.

Die Evidenz für diese Therapiesituation ist insgesamt sehr limitiert. Für die Behandlung von Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom einschließlich Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, deren Krebserkrankung nach

mindestens zwei systemischen Therapieregimen progredient verläuft, lässt sich keine konkrete Therapieempfehlung für eine (weitere) antineoplastische Therapie ableiten.

In Bezug auf das Anwendungsgebiet von Trifluridin/Tipiracil wird von einem fortgeschrittenen Behandlungsstadium ausgegangen, in dem die derzeit empfohlenen und zugelassenen Standardtherapien für die Behandlung im metastasierten Stadium bereits ausgeschöpft worden sind. Weitere antineoplastische Therapien kommen nicht regelhaft infrage, sodass alle oben genannten therapeutischen Optionen nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht kommen.

Unter Berücksichtigung des fortgeschrittenen Krankheits- und Behandlungsstadiums, das mit einer schlechten Prognose hinsichtlich Krankheitsverlauf und Lebenserwartung assoziiert ist, stellt eine Best-Supportive-Care eine geeignete zweckmäßige Vergleichstherapie dar.

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

Mit der Bestimmung von Best-Supportive-Care als zweckmäßige Vergleichstherapie wird von einer ausschließlich palliativen Zielsetzung der Behandlung ausgegangen.

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 Trifluridin/Tipiracil als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom einschließlich Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, die bereits mit mindestens zwei systemischen Therapieregimen für die fortgeschrittene Erkrankung behandelt worden sind, liegt ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen vor.

Begründung:

Der Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Trifluridin/Tipiracil liegt die pivotale, randomisierte, doppelblinde Phase III-Studie TAS-102-302 (TAGS) zugrunde. Es handelt sich um eine abgeschlossene, internationale, multizentrische Studie, die in 17 Ländern und 110 Studienzentren durchgeführt wurde.

In die Studie TAGS wurden erwachsene Patienten mit histologisch bestätigtem, nicht resektablem, metastasiertem Adenokarzinom des Magens einschließlich Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs (Klassifikation gemäß AJCC², Version 7) eingeschlossen, welche mit mindestens zwei vorangegangenen Therapieregimen für die fortgeschrittene Erkrankung behandelt wurden. Die vorherigen Therapien mussten ein Fluoropyrimidin, Platin und entweder ein Taxan und/oder Irinotecan-haltiges Therapieregime enthalten. Patienten mit HER2-positivem Tumor mussten überdies im Vorfeld eine Anti-HER2-Therapie (sofern verfügbar) erhalten haben.

Die Studienteilnehmer (507 Patienten) wurden in einer 2:1 Randomisierung einer Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil + Best-Supportive-Care (BSC) (337 Patienten) oder Placebo + BSC (170 Patienten) zugeordnet. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Region (Japan vs. Rest der Welt), ECOG-Performance Status (PS) (0 vs. 1) und vorheriger Behandlung mit Ramucirumab (ja vs. nein).

² American Joint Committee on Cancer

Die Studienteilnehmer wiesen zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses ein medianes Alter von 63 Jahren und einen ECOG-PS von 0 (38 %) oder 1 (62 %) auf.

Die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil + BSC erfolgte bis zur Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität, Entscheidung des Prüfarztes, Rücknahme der Einwilligungserklärung oder Schwangerschaft. Ein Behandlungswechsel nach Progression war bis zur primären Analyse nicht vorgesehen.

Im Anschluss an die Studienbehandlung erhielten 24,6 % der Patienten des Trifluridin/Tipiracil + BSC-Arms und 26,5 % der Patienten des Placebo + BSC-Arms eine systemische antineoplastische Folgetherapie.

In der Studie wurden u.a. das Gesamtüberleben und Endpunkte der Kategorien Morbidität (Symptomatik, Gesundheitszustand) gesundheitsbezogener Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse erhoben.

Die vorliegende Nutzenbewertung beruht für den Endpunkt Gesamtüberleben auf dem Datenschnitt vom 27. März 2018. Hierbei handelt es sich um die ereignisgesteuerte primäre Analyse des Endpunktes Gesamtüberleben, welche nach 384 Todesfällen erfolgte. Für die weiteren Endpunkte der Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen wird der Datenschnitt vom 31. März 2018 zugrunde gelegt.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Gesamtüberleben

Die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil + BSC führt im Vergleich zu Placebo + BSC zu einer statistisch signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens (Hazard Ratio (HR): 0,69 95 %-Konfidenzintervall (KI) [0,56; 0,86]; p-Wert: < 0,001). Die mediane Überlebenszeit wird durch die Therapie mit Trifluridin/Tipiracil + BSC (5,7 Monate) gegenüber dem Kontroll-Arm (3,6 Monate) um 2,1 Monate verlängert.

Die durch Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC erzielte Verlängerung des Gesamtüberlebens wird als eine relevante und mehr als eine nur geringfügige Verbesserung gewertet.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das PFS war definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt des radiologisch bestätigten Fortschreitens der Erkrankung oder bis zum Tod jeglicher Ursache. Der Nachweis einer Krankheitsprogression erfolgte anhand der RECIST³-Kriterien (Version 1.1).

Trifluridin/Tipiracil + BSC (2,0 Monate) verlängert das mediane PFS gegenüber dem Kontroll-Arm (1,8 Monate) statistisch signifikant (HR: 0,57; 95%-KI [0,47; 0,70]; p < 0,0001) um 0,2 Monate. Im Interventions-Arm ereignete sich bei 85,2 % der Patienten (287) und im Kontroll-Arm bei 91,8 % der Patienten (156) eine Krankheitsprogression.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben.

Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebenden Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST³-Kriterien). Unter Berücksichtigung der oben

³ Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

Ergänzend zu der Auswertung der Krankheitsprogression anhand bildgebender Verfahren legte der pharmazeutische Unternehmer Sensitivitätsanalysen zum PFS vor. Hierbei wurden zusätzlich zur radiologisch bestimmten Krankheitsprogression nach RECIST³ auch Ereignisse zur symptomatischen Progression („klinisches Fortschreiten“) sowie die Initiierung antineoplastischer Folgetherapien in der Auswertung berücksichtigt. Die Verschlechterung der Symptomatik wurde über die Nebenwirkungen sowie mit den Fragebogen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-STO22 erfasst.

Jedoch sind in Bezug auf die insgesamt 463 Ereignisse, die in die PFS-Sensitivitätsanalysen eingehen, lediglich 76 Ereignisse auf eine symptomatische Progression bzw. 4 Ereignisse auf die Initiierung einer Folgetherapie zurückzuführen. Der Großteil der Ereignisse, die in die Sensitivitätsanalyse eingehen, basiert somit ebenfalls auf radiologischen, nicht symptombezogenen Befunden. Überdies ist auf Basis der vorliegenden Informationen die Operationalisierung der symptomatischen Verschlechterung unklar. Daneben ist ein bedeutsamer Teil der Patienten aufgrund deutlich geringer Rücklaufquoten der für die Erfassung der Verschlechterung der Symptomatik verwendeten Fragebogen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-STO22 nicht in der Auswertung berücksichtigt (siehe dazu: Ausführungen zum EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-STO22 im Abschnitt „Symptomatik“). Insgesamt werden die Sensitivitätsanalysen zum PFS daher nicht für die Bewertung berücksichtigt.

Symptomatik

Die Krankheitssymptomatik wurde mittels der Symptomskalen des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des magenkrebspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-STO22 erhoben.

Für beide Fragebogen wurden vom pharmazeutischen Unternehmer sowohl die Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 5 sowie 10 Punkte bzw. Verbesserung um mindestens 10 Punkte als auch Analysen über die Veränderung der Werte seit Studienbeginn betrachtet.

Auswertungen zur Symptomatik liegen lediglich zur Baseline von $\geq 70\%$ der Patienten für beide Behandlungsarme vor. Im Studienverlauf kommt es zu sinkenden und ab der 2. Erhebung zu deutlich geringen Rücklaufquoten mit $< 70\%$ der randomisierten Patienten, die sich zudem zunehmend unterscheiden und sich nicht hauptsächlich durch Todesfälle erklären lassen.

Damit ist ein bedeutsamer Teil der Patienten nicht in der Auswertung berücksichtigt, sodass die zugehörigen Ergebnisse für die Symptomatik insgesamt als nicht verwertbar angesehen werden.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels der Funktionsskalen und der Skala zum globalen Gesundheitsstatus des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 ermittelt.

Analog zur Erhebung der Krankheitssymptomatik wurden sowohl die Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 5 sowie 10 Punkte bzw. Verbesserung um mindestens 10 Punkte als auch Analysen über die Veränderung der Werte seit Studienbeginn vorgelegt.

Die im Zusammenhang mit der Erhebung der Krankheitssymptomatik genannten Einschränkungen der Daten aufgrund geringer und im Studienverlauf zunehmend unterschiedlicher Rücklaufquoten der randomisierten Patienten treffen gleichermaßen auf die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu.

Aus diesem Grund werden die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, entsprechend der Ausführungen im Abschnitt „Symptomatik“, als nicht verwertbar angesehen.

Nebenwirkungen

Die der vorliegenden Nutzenbewertung zugrunde gelegten Ergebnisse der Endpunktkategorie Nebenwirkungen umfassen auch Ereignisse, die auf die Progression und Symptomatik der Grunderkrankung zurückzuführen sind.

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden zwar Sensitivitätsanalysen vorgelegt, in denen Ereignisse, die auf der Progression der Grunderkrankung bzw. auf Laborparameter basieren, ausgeschlossen wurden. Der jeweilige vom pharmazeutischen Unternehmer vorgenommene Ausschluss der Progressionsereignisse bzw. auf Laborparameter basierenden Ereignissen für die Sensitivitätsanalyse kann auf Basis der zur Verfügung stehenden Informationen jedoch nicht nachvollzogen werden. Ferner liegen weder separate Analysen ohne Progressionsereignisse zu den Einzelereignissen auf SOC⁴- und PT⁵-Ebene noch Subgruppenanalysen vor. Eine Einschätzung, inwieweit die jeweiligen Effekte der einzelnen Endpunkte auf Ereignissen der Progression/Symptomatik basieren, ist anhand der vorliegenden Daten daher nicht möglich. Insgesamt werden die Sensitivitätsanalysen daher nicht für die Bewertung der Endpunktkategorie Nebenwirkungen herangezogen.

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

Es traten bei nahezu allen Studienteilnehmern unerwünschte Ereignisse auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt SUE zeigt sich zwischen den Behandlungsarmen kein statistisch signifikanter Unterschied.

Bezüglich der schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) liegt zwischen den Behandlungsarmen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Trifluridin/Tipiracil + BSC vor. Demnach treten unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 im Median 0,3 Monate früher unter der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil + BSC (1,5 Monaten) als im Kontroll-Arm (1,8 Monaten) auf.

Effektmodifikationen für die Endpunkte SUE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

Im Rahmen des Zulassungsverfahrens wurden von der europäischen Zulassungsbehörde (EMA) vom pharmazeutischen Unternehmer zusätzlich Subgruppenanalysen für Patienten gefordert, die in Zentren aus Mitgliedsstaaten der Europäischen Union (EU) eingeschlossen wurden (EU-Mitgliedsstaaten versus Rest der Welt).

Für den Endpunkt SUE ergibt sich hierbei eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Region“. Im Detail liegt für Patienten der Subgruppe „EU-Mitgliedsstaaten“ ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten einer Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil + BSC vor. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten eines SUE ist unter Trifluridin/Tipiracil + BSC (4,6 Monate) gegenüber dem Kontroll-Arm (2,5 Monate) um 2,1 Monate verlängert. Für die Subgruppe „Rest der Welt“ liegt hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Interventions- und dem Kontroll-Arm vor.

Auch für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich eine Effektmodifikation durch Merkmal „Region“. Für Patienten der Subgruppe „EU-Mitgliedsstaaten“ ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Demgegenüber führt

⁴ SOC: System Organ Class (Systemorganklasse)

⁵ PT: Preferred Term (bevorzugter Begriff)

die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil + BSC in der Subgruppe „Rest der Welt“ zu einem statistisch signifikanten Nachteil in der medianen Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3). Diese war unter Trifluridin/Tipiracil + BSC (1,6 Monate) im Vergleich zum Kontroll-Arm (3,6 Monate) um 2,0 Monate verkürzt.

Darüber hinaus liegen für die Endpunkte SUE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) weitere Effektmodifikationen vor:

Für den Endpunkt SUE zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Anzahl an vorangegangenen Therapien ($2/3 \geq 4$)“. Demnach ergibt sich nur für die Subgruppe der Patienten mit ≥ 4 vorangegangenen Therapien ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Trifluridin/Tipiracil + BSC. Für Patienten mit 2 oder 3 vorangegangenen Therapien liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.

Für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Anzahl der von Metastasen betroffenen Organen/Geweben ($1-2 \geq 3$)“ vor. Es zeigt sich für die Subgruppe der Patienten mit 1-2 von Metastasen betroffenen Organen/Geweben ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Trifluridin/Tipiracil + BSC. Für Patienten mit ≥ 3 von Metastasen betroffenen Organen/Geweben liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.

In der Gesamtschau der beobachteten Effektmodifikationen ist in Bezug auf die Merkmale „Anzahl an vorangegangenen Therapien ($2/3 \geq 4$)“ und „Anzahl der von Metastasen betroffenen Organen/Geweben ($1-2 \geq 3$)“ jeweils festzustellen, dass sich diese Effektmodifikationen bei keinen weiteren Endpunkten zeigen. Vor diesem Hintergrund werden diese Effektmodifikationen für die weitere Bewertung nicht berücksichtigt.

In Hinblick auf die Effektmodifikationen durch das Merkmal „Region“ (EU-Mitgliedsstaaten versus Rest der Welt) ist festzustellen, dass sich diese Effektmodifikationen nicht in weiteren relevanten Endpunktkategorien (z.B. Mortalität) zeigen.

Unter Berücksichtigung der genannten Aspekte wird im vorliegenden Fall für die Ableitung des Zusatznutzens die Gesamtpopulation herangezogen. Die beobachteten Effektmodifikationen durch das Merkmal „Region“ werden dennoch als ein relevantes Ergebnis der vorliegenden Nutzenbewertung betrachtet.

Therapieabbruch aufgrund von UE

Hinsichtlich der Therapieabbrüche aufgrund von UE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Trifluridin/Tipiracil + BSC. Sowohl im Interventions- als auch im Kontroll-Arm wurde die mediane Zeit bis zum Ereignis noch nicht erreicht.

Spezifische unerwünschte Ereignisse

Bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen können Vorteile und Nachteile für Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC festgestellt werden.

Im Detail liegen für die Endpunkte Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC, schwere UE [CTCAE-Grad ≥ 3]) und Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UE [CTCAE-Grad ≥ 3]) statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteile von Trifluridin/Tipiracil + BSC vor.

Für die weiteren spezifischen unerwünschten Ereignisse Anämie (PT, schwere UE [CTCAE-Grad ≥ 3]), Neutropenie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]), Leukopenie (PT, schwere UE [CTCAE-Grad ≥ 3]) und Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UE) zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von Trifluridin/Tipiracil + BSC.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen zeigt sich für Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC ein Vorteil bei den Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen, dem ein Nachteil bei den schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3) gegenüber steht. Hinsichtlich der spezifischen unerwünschten Ereignissen liegen sowohl Vorteile als auch Nachteile für Trifluridin/Tipiracil + BSC gegenüber Placebo + BSC vor.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Trifluridin/Tipiracil zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom einschließlich Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, die bereits mit mindestens zwei systemischen Therapieregimen für die fortgeschrittene Erkrankung behandelt worden sind, liegen Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.

Die Grundlage der Bewertung bildet die Studie TAS-102-302, in der Trifluridin/Tipiracil + Best-Supportive-Care (BSC) mit Placebo + BSC verglichen wurde.

Trifluridin/Tipiracil + BSC führt gegenüber Placebo + BSC zu einer statistisch signifikanten Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens um 2,1 Monate (5,7 Monate vs. 3,6 Monate), womit eine relevante Verlängerung des Gesamtüberlebens erzielt wird.

Sowohl für die Endpunktkategorien Morbidität als auch gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten der Fragebogen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-STO22 vor, da der Anteil an Patienten, von denen keine Daten vorliegen, bereits zu frühen Auswertungszeitpunkten sehr hoch ist. Es kann daher nicht beurteilt werden, wie sich Trifluridin/Tipiracil auf die krankheitsspezifische Symptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten auswirkt. Aussagen zur Lebensqualität und Morbidität werden insbesondere in der hier vorliegenden palliativen Therapiesituation ein hoher Stellenwert beigemessen.

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich sowohl positive als auch negative Effekte von Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC. Dem Vorteil bei den Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen steht ein Nachteil hinsichtlich des Auftretens von schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3) gegenüber. Bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen können sowohl Vorteile als auch Nachteile für Trifluridin/Tipiracil + BSC festgestellt werden.

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Trifluridin/Tipiracil + BSC gegenüber Placebo + BSC die Vorteile im Gesamtüberleben und den Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen durch den Nachteil bei den schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3) nicht gänzlich infrage gestellt werden. Es liegt eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor.

Im Ergebnis stellt der G-BA für Trifluridin/Tipiracil zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom einschließlich Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, die bereits mit mindestens zwei systemischen Therapieregimen für die fortgeschrittene Erkrankung behandelt worden sind, einen geringen Zusatznutzen fest.

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 der randomisierten, doppelblinden Phase III-Studie TAS-102-302 (TAGS) wurde Trifluridin/Tipiracil mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best-Supportive-Care (BSC) verglichen. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.

Die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen umfassen auch Ereignisse, die auf die Progression und Symptomatik der Grunderkrankung zurückzuführen sind, weshalb diese als potenziell hoch verzerrt anzusehen und somit nur von begrenzter Aussagekraft sind.

Unsicherheiten ergeben sich ferner aufgrund von fehlenden verwertbaren Daten zu den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität. Diese waren nicht verwertbar, da der Anteil an Patienten, von denen keine Daten vorliegen, bereits zu frühen Auswertungszeitpunkten sehr hoch ist. Eine Beurteilung, wie sich Trifluridin/Tipiracil auf die krankheitsspezifische Symptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten auswirkt, kann daher nicht vorgenommen werden. Aussagekräftigen Daten zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird insbesondere in der hier vorliegenden palliativen Therapiesituation eine hohe Bedeutung beigemessen.

Somit weist die vorliegende Datengrundlage Unsicherheiten auf. Diese werden insgesamt jedoch nicht als derart hoch beurteilt, als dass eine Herabstufung der Aussagesicherheit für die Gesamtbewertung gerechtfertigt wäre. Insbesondere wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Gesamtüberleben als niedrig eingestuft. Somit wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für die Wirkstoffkombination Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®).

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: Lonsurf wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom einschließlich Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, die bereits mit mindestens zwei systemischen Therapieregimen für die fortgeschrittene Erkrankung behandelt worden sind (siehe Abschnitt 5.1).

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Best-Supportive-Care (BSC) bestimmt. Für die Bewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Phase III-Studie TAS-102-302 (TAGS) vor, in der Trifluridin/Tipiracil + BSC mit Placebo + BSC verglichen wurde.

Bei dem Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich eine relevante Verlängerung des Gesamtüberlebens für Trifluridin/Tipiracil + BSC gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für die Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten vor, sodass nicht beurteilt werden kann, wie sich Trifluridin/Tipiracil + BSC auf die krankheitsspezifische Symptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten auswirkt.

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen steht dem Vorteil bei den Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen ein Nachteil für das Auftreten von schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3) gegenüber. Bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen zeigen sich für Trifluridin/Tipiracil + BSC sowohl Vorteile als auch Nachteile gegenüber Placebo + BSC.

In der Gesamtschau wird ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Trifluridin/Tipiracil + BSC gegenüber Placebo + BSC festgestellt.

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 vom pharmazeutischen Unternehmer hergeleiteten Patientenzahlen sind jedoch mit Unsicherheiten behaftet.

In Bezug auf die herangezogene Oncology Dynamics-Studie bleibt unklar, warum in der Berechnung ausschließlich Patienten berücksichtigt werden, die im Jahr 2017 neu in Oncology Dynamics in Deutschland dokumentiert wurden. Ferner ist ein höherer Anteil von Patienten im fortgeschrittenen Stadium zu erwarten, als der laut Oncology Dynamics-Studie ermittelte Anteil von 5,6 %, da der Großteil der Patienten (ca. 70 %) erst im inoperablen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium diagnostiziert wird^{6,7}. Weiterhin sind die Systematik zur Ermittlung der verschiedenen Therapielinien sowie die Ermittlung der Metastasierung nicht dargestellt. Überdies ist die Hochrechnung auf die Gesamtpopulation der behandelten Patienten in Deutschland nicht im Detail nachvollziehbar und z. B. unklar, wie viele Ärzte aus welcher Fachrichtung mit welchen Inhalten im Fragebogen befragt wurden. Zusammengenommen ist die Oncology Dynamics-Studie und die daraus abgeleitete Untergrenze der Anzahl der Patienten in der GKV insbesondere aufgrund fehlender Informationen zum methodischen Vorgehen mit sehr hohen Unsicherheiten behaftet.

Hinsichtlich der InGef Forschungsdatenbank ergeben sich zum einen Unsicherheiten aufgrund des geringen Anteils von Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom. Dieser beträgt laut der InGef Forschungsdatenbank lediglich ca. 36,8 %, wobei andere Quellen einen deutlich höheren Anteil von ca. 70 % ausweisen^{6,7}. Zum anderen ist unklar, ob anhand der verwendeten ICD-10-Diagnosen C77, C78, C79 und C80 für das metastasierte Stadium alle relevanten Patienten erfasst wurden. Basierend auf den Daten der InGef Forschungsdatenbank verwendet der pharmazeutische Unternehmer als Obergrenze die Anzahl der Patienten in der GKV mit beginnender Drittlinie im Betrachtungsjahr. Jedoch kommen Patienten, die 2 Therapien erhalten haben, bereits für Trifluridin/Tipiracil infrage. Dabei kann es sich bei der 2. Therapie auch um eine Wiederholung der ersten Therapie handeln. Zudem darf eine mögliche Drittlinienbehandlung schon vor dem Betrachtungsjahr beginnen.

Insgesamt sind die Patientenzahlen mit deutlichen Unsicherheiten behaftet und insbesondere aufgrund des Vorgehens, nur die Patienten zu berücksichtigen, bei denen die Zweitlinientherapie keine Wiederholung von der Erstlinientherapie darstellt, als Unterschätzung anzusehen.

⁶ Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2013/2014 [online]. 2017 [Zugriff: 31.10.2018]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf?__blob=publicationFile.

⁷ Wöll E. Aktueller Stand der Therapie des Magenkarzinoms. ONKOLOGIE heute 2017; 11/2017: 39-42.

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® (Wirkstoffkombination: Trifluridin/Tipiracil) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 18. März 2020):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lonsurf-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil soll nur durch in der Therapie von Patienten mit Magenkarzinom 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.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. März 2020).

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.

Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Die Therapiekosten für eine Best-Supportive-Care sind patientenindividuell unterschiedlich.

Da Best-Supportive-Care als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt worden ist, wird Best-Supportive-Care auch bei dem zu bewertenden Arzneimittel abgebildet.

Dabei kann die Best-Supportive-Care in Art und Umfang bei dem zu bewertenden Arzneimittel und der Vergleichstherapie in einem unterschiedlichen Ausmaß anfallen.

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/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
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich			

(Fortsetzung)

Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich

Verbrauch:

Da Trifluridin/Tipiracil in Abhängigkeit von der Körperoberfläche (KOF) dosiert wird, wird zur Kostenberechnung die KOF mittels der DuBois-Formel unter Verwendung eines durchschnittlichen Körpergewichts von 77,00 kg und einer durchschnittlichen Körpergröße von 1,72 m laut Mikrozensus 2017 = 1,90 m² errechnet⁸. Unterschiede zwischen Frauen und Männern waren aufgrund des Anwendungsgebietes nicht zu berücksichtigen.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Trifluridin/Tipiracil	65 mg	130 mg	6 x 15 mg	130	780 Tabletten mit 15 mg
			2 x 20 mg	130	260 Tabletten mit 20 mg
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				

Kosten:

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.

⁸ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179005.html>

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					
Trifluridin/Tipiracil	60 FTA, 15 mg	2.348,49 €	1,77 €	-	2.346,72 €
	60 FTA, 20 mg	3.112,18 €	1,77 €	-	3.110,41 €
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten					

Stand Lauer-Taxe: 15. März 2020

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 Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 23. Juli 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 2. Oktober 2019 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Trifluridin/Tipiracil beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 2. Oktober 2019 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 13. Januar 2020 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Januar 2020 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. Februar 2020.

Die mündliche Anhörung fand am 24. Februar 2020 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 24. März 2020 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Der G-BA hat am 2. April 2020 im schriftlichen Verfahren die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Die Patientenvertretung trägt den Beschluss mit.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	23. Juli 2019	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	19. Februar 2020	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	24. Februar 2020	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	4. März 2020 18. März 2020	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	24. März 2020	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	2. April 2020	Schriftliche Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 2. April 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken