

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 (Neubewertung nach Fristablauf: metastasiertes kolorektales Karzinom)

Vom 1. Oktober 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.....	12
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

Der pharmazeutische Unternehmer hat für die zu bewertende Wirkstoffkombination Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) erstmalig am 2. August 2016 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Für den in diesem Verfahren vom G-BA getroffenen Beschluss vom 2. Februar 2017 wurde eine Befristung bis zum 31. Januar 2019 ausgesprochen. Diese Befristung wurde auf Antrag des pharmazeutischen Unternehmers mit Beschluss des G-BA vom 5. Juli 2018 bis zum 1. April 2020 verlängert.

Gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Lonsurf® am Tag des Fristablaufs erneut.

Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 5 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO am 31. März 2020 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Juli 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 vorgetragene Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Trifluridin/Tipiracil nicht abgestellt.

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Best-Supportive-Care

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

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

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

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

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

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

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

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

- zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind neben Trifluridin/ Tipiracil Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen: 5-Fluorouracil, Aflibercept, Bevacizumab, Calciumfolinat, Capecitabin, Cetuximab, Irinotecan, Mitomycin, Oxaliplatin, Panitumumab, Ramucirumab und Regorafenib.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.
- zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse und Richtlinien des G-BA zu Arzneimitteltherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet vor:

Ramucirumab: Beschluss vom 1. September 2016

Regorafenib: Beschluss vom 17. März 2016

Aflibercept: Beschluss vom 15. August 2013

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

Zur Behandlung des metastasierten kolorektalen Karzinoms mit palliativer Zielsetzung stehen verschiedene Therapielinien zur Verfügung. Gemäß nationaler und internationaler Leitlinien werden die Wirkstoffe 5-Fluoropyrimidin (oder ein anderes Fluoropyrimidin), Irinotecan, Oxaliplatin, Anti-VEGF- sowie Anti-EGFR-Wirkstoffe als Bestandteil verschiedener Kombinationen oder teilweise als Monotherapie angewendet. Auch der MAP-Kinase Inhibitor Encorafenib kann für Patienten mit BRAF-Mutation eingesetzt werden. Zurzeit wird für diesen Wirkstoff ein Nutzenbewertungsverfahren durchgeführt.

Für die initiale Behandlung soll grundsätzlich ein Fluoropyrimidin-basiertes Therapieregime gewählt werden. Bei sequentieller Therapie mit den empfohlenen Therapieregimen kommt es in der Regel zur Anwendung aller genannten Wirkstoffe, sofern diese patientenindividuell geeignet sind, wobei bislang die Überlegenheit einer bestimmten Sequenz nicht nachgewiesen wurde.

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

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

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

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

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

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

Begründung:

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der randomisierten Studien RECURSE und TERRA sowie die nicht-randomisierte Studie TALLISUR vor. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der randomisierten Studien RECURSE und TERRA herangezogen.

Studie RECURSE

Bei der Studie RECURSE handelt es sich um eine internationale, randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie, in der Trifluridin/ Tipiracil direkt gegenüber Placebo verglichen wurde und BSC in beiden Behandlungsgruppen Bestandteil der Therapie war. Eingeschlossen wurden 800 Patienten mit einem histologisch oder zytologisch bestätigtem metastasiertem Adenokarzinom des Kolons oder des Rektums mit Tumorprogress nach mindestens zwei vorangegangenen Standardtherapieregimen, die dem Zulassungstext entsprechend Fluoropyrimidin, Oxaliplatin, Irinotecan, Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Substanzen enthalten haben sollten. Bei den eingeschlossenen Patienten sollte der Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog (KRAS)-Gen-Status bestimmt worden sein und der Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) durfte zu Studienbeginn maximal 1 betragen. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2:1 in den Trifluridin/Tipiracil-Arm (534 Patienten) und den Vergleichsarm (266 Patienten) sowie stratifiziert nach KRAS-Mutationsstatus, Zeit seit Diagnose der ersten Metastase und geographischer Region (Asien [Japan] versus Westen [Europa, Australien, USA])

Der primäre Endpunkt der Studie RECURSE bildet das Gesamtüberleben mit dem finalen Datenschnitt am 08.10.2014. Die Studie wurde im Mai 2014 entblindet, woraufhin zwei Patienten vor dem zweiten Datenschnitt zum Gesamtüberleben vom Vergleichs- in den Verum-Arm wechselten. Der Datenschnitt für die Nebenwirkungen, die den sekundären Endpunkt der Studie bildeten, erfolgte zum Ende der Beobachtungszeit bis 30 Tage nach Studienbehandlung oder Beginn einer neuen Krebstherapie (31.01.2014). Nach Beenden der Studienbehandlung erhielten 41,6 % bzw. 42,5 % der Patienten im Trifluridin/Tipiracil- bzw. Vergleichsarm in der Nachbeobachtungsphase eine oder mehrere medikamentöse Krebstherapien.

Studie TERRA

Die Studie TERRA ist eine in Asien durchgeführte, doppelblinde RCT zum Vergleich von Trifluridin/Tipiracil + BSC mit Placebo + BSC. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit einem vorbehandelten mKRK mit Adenokarzinom und einem ECOG-PS von ≤ 1 . Patienten sollten mindestens 2 Standardtherapieregime für das metastasierte Stadium erhalten haben, welche die Wirkstoffe Fluoropyrimidin, Oxaliplatin und Irinotecan sowie einen anti-VEGF-monoklonalen Antikörper enthalten. Die Vorbehandlung mit einem anti-EGFR-monoklonalen Antikörper beim Vorliegen eines KRAS-Wildtyps war weder Ein- noch Ausschlusskriterium. Es wurden 406 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 2:1

randomisiert. Stratifizierungsfaktoren waren der KRAS-Mutationsstatus und das Land (China, Korea und Thailand). Es wurden nur Daten der Patienten vorgelegt, die zulassungskonform vorbehandelt wurden (94 Patienten (n = 61 für Trifluridin/Tipiracil vs. 33 im Behandlungsarm). Die Bildung dieser Teilpopulation ist aufgrund der fehlenden Daten der nicht eingeschlossenen Patienten nicht vollständig nachvollziehbar. Eine palliative Radiotherapie war im Rahmen der BSC in der Studie TERRA zur Schmerzlinderung von Knochenmetastasen erlaubt. Eine Auflistung der medikamentösen Folgetherapien wurde vom pharmazeutischen Unternehmer mit der Stellungnahme nachgereicht.

Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben. Der 1. Datenschnitt war für den Zeitpunkt des 288. Todesfalls geplant, der am 22.12.2015 eintrat. Nach diesem Datum wurde die Erhebung der Daten zu Nebenwirkungen eingestellt; die Datenerhebung für das Gesamtüberleben endete jedoch erst am 16.02.2016 (2. Datenschnitt), wobei die Gründe für den 2. Datenschnitt unklar bleiben. Die Ergebnisse des 1. Datenschnitts werden für die Endpunkte der Nebenwirkungen und die Ergebnisse des 2. Datenschnitts für die Ergebnisse des Gesamtüberlebens herangezogen.

Die Studien RECURSE und TERRA eignen sich für eine metaanalytische Zusammenfassung. Die Ergebnisse der Metaanalyse werden der vorliegenden Bewertung zugrunde gelegt.

Zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext:

Hinsichtlich der Best-Supportive-Care (BSC) war in beiden Armen der Studien RECURSE und TERRA eine palliative Strahlentherapie in der Studie RECURSE gänzlich und in der Studie TERRA außer zur Schmerzlinderung von Knochenmetastasen ausgeschlossen.

Dies entspricht nicht der Versorgungsrealität und den Empfehlungen für den Einsatz der Strahlentherapie zur Symptomlinderung beim metastasiertem kolorektalen Karzinom. Somit kann nicht von einer optimalen Versorgung der Patienten im Rahmen der BSC ausgegangen werden, sodass insbesondere in der Studie RECURSE auch eine Unterversorgung der Patienten vorliegen kann.

Das mediane Alter der Studienpopulation liegt mit 63 Jahren in der Studie RECURSE und 56 Jahren in der Studie TERRA deutlich unter dem mittleren Erkrankungsalter für das vorbehandelte metastasierte Kolorektalkarzinom in Deutschland, weshalb davon auszugehen ist, dass die Patienten im Anwendungsgebiet durchschnittlich älter sind als die in der Studie untersuchten Patienten. Zudem waren in beiden Studien Patienten mit einem ECOG-PS von > 1 ausgeschlossen.

In den Studien RECURSE und TERRA wurden nur Patienten mit Adenokarzinom eingeschlossen, wobei dieser histologische Typ mit über 95% den überwiegenden Anteil dieser Erkrankung bildet.

Aufgrund der angeführten Aspekte resultieren relevante Unsicherheiten in der Bewertung des Zusatznutzens von Trifluridin/ Tipiracil im Vergleich zu BSC bezüglich der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext.

Zur Umsetzung der Befristungsaufgaben:

Daten zu allen patientenrelevanten Endpunkten

Da aus den beiden Studien RECURSE und TERRA keine Ergebnisse zu den Endpunkten Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität vorliegen, wurde zur Erfüllung der Befristungsaufgaben aus der Erstbewertung die Studie TALLISUR eingereicht.

Studie TALISSUR

Die Studie TALISSUR ist eine in Deutschland durchgeführte nicht randomisierte Studie, die zum Vergleich von Trifluridin/Tipiracil + BSC mit BSC in den Endpunktkategorien Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität durchgeführt wurde. Die nicht-randomisierte Zuweisung führte zu einem großen Ungleichgewicht in den Patientenzahlen und Patientencharakteristika zwischen den Studienarmen. So wurden zwar 185 Patienten im Trifluridin/Tipiracil + BSC-Arm eingeschlossen aber nur 9 Patienten in den Vergleichsarm. In den Patientencharakteristika zeigten sich die relevantesten Unterschiede im mittleren Alter (67 vs. 78 Jahre), der medianen Dauer der Erkrankung (34 vs. 50 Monate) sowie dem ECOG-Status (40 vs. 0 % mit ECOG-PS von 0). Auch die Rücklaufquoten zu den verwendeten Instrumenten zur Erfassung der Morbidität / Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität waren, unter den im Studienprotokoll präspezifizierten Rücklaufzeiten, zu gering, um eine Interpretation der Daten zu ermöglichen.

Daher können aus den vorliegenden Ergebnisse der Studie TALISSUR insgesamt keine belastbaren Aussagen für eine Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Symptomatik von Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich zu BSC abgeleitet werden.

In den Stellungnahmen im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren wurde die Schwierigkeit eines randomisierten Vergleichs bzw. die fragliche Machbarkeit einer solchen Studie in der Zeit nach der Zulassung von Trifluridin/Tipiracil betont. Dies ist auch aus Sicht des G-BA grundsätzlich nachvollziehbar und vom G-BA wurde bereits in der Befristungsaufgabe aus der Erstbewertung nicht zwingend auf einen randomisierten Vergleich abgestellt, sondern konstatiert, dass sofern eine Randomisierung nicht in Betracht kommt, eine bestmögliche Vergleichbarkeit bzw. Ähnlichkeit der Patientencharakteristika in den Behandlungsgruppen angestrebt werden soll.

Weitere Daten zu Nebenwirkungen

Die Befristungsaufgabe hinsichtlich der Vorlage von Daten zu den Nebenwirkungen unter Berücksichtigung der Erfassung von unerwünschten Ereignissen ohne Progressionssymptome, der Aufschlüsselung unerwünschter Ereignisse nach allen Schweregraden (CTCAE-Graden) sowie der Darstellung von spezifischen unerwünschten Ereignissen wurde umgesetzt. Allerdings können die Auswertungen der unerwünschten Ereignisse ohne Progressionssymptome aus der Studie TERRA nicht herangezogen werden, da vom pharmazeutischen Unternehmer ein vom Studienprotokoll abweichendes Vorgehen vorgenommen wurde, für das eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung hier nicht auszuschließen ist.

Studienpopulation entsprechend der deutschen Versorgungsrealität

Gemäß den Befristungsaufgaben sollte die Studienpopulation der deutschen Versorgungsrealität hinreichend entsprechen, weshalb insbesondere auch Patienten mit einem ECOG-Performance Status von 2 oder höher zu berücksichtigen sind. In der Studie TALLISUR wurden auch Patienten mit ECOG > 1 aufgenommen. Die Daten sind jedoch aus den bereits genannten Gründen nicht verwertbar.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Gesamtüberleben

In der Metaanalyse aus den Studien RECURSE und TERRA zeigt sich eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens durch die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich zu BSC. Unter Berücksichtigung des fortgeschrittenen Krankheits- und Behandlungsstadiums wird die erzielte Verlängerung in der Überlebenszeit als eine relevante, jedoch nicht über ein geringes Ausmaß hinausgehende Verbesserung bewertet.

Für das Subgruppenmerkmal „Anzahl vorangegangener Therapieregimes (2 vs ≥ 3)“ zeigt sich für die Studie RECURSE in der vom IQWiG zu diesem Merkmal zusätzlich herangezogenen Subgruppenanalyse eine Effektmodifikation für den Endpunkt Gesamtüberleben. Entsprechende Analysen zur Studie TERRA lagen aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers nicht vor. Diese wurden vom pharmazeutischen Unternehmer in seiner schriftlichen Stellungnahme für die Studie TERRA sowie eine entsprechende Metaanalyse zu dieser Subgruppenanalyse vorgelegt. Für die vorliegende Bewertung werden diese Analysen zugrunde gelegt, die keine Effektmodifikation nach Anzahl der vorangegangenen Therapieregime aufzeigen.

Morbidität

Symptomatik

In den Studien RECURSE und TERRA wurde die Symptomatik nicht erhoben.

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das PFS wurde in den Studien RECURSE und TERRA als sekundärer Endpunkt erhoben und war als Zeit zwischen Randomisierung und dem radiologisch bestätigten Fortschreiten der Erkrankung (nach den RECIST-Kriterien in der Version 1.1) oder dem Tod aus jeglicher Ursache definiert.

In der Metaanalyse zeigt sich eine statistisch signifikante Verlängerung des PFS für die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil + BSC gegenüber BSC.

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 den vorliegenden Studien RECURSE und TERRA über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente „Tumorprogression“ erfolgte in den vorliegenden Studien allein mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST-Kriterien). Somit erfolgt die Erhebung der Morbidität nicht primär anhand von Krankheitssymptomen, sondern allein auf Basis von asymptomatischen, nicht unmittelbar patientenrelevanten Befunden.

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

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in den Studien RECURSE und TERRA nicht untersucht.

Die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus der Studie TALLISUR sind in ihrer Interpretierbarkeit stark eingeschränkt und können für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden.

Nebenwirkungen

Für Endpunkte zu den Gesamtraten der Nebenwirkungen aus der Studie RECURSE legt der pharmazeutische Unternehmer in seinem Dossier Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen (UE) sowohl mit als auch ohne Ereignisse, die auf eine Krankheitsprogression zurückzuführen sind, vor. Für die Studie TERRA wurde für die vorgelegten Auswertungen die Einteilung, ob ein UE auf die Progression der Grunderkrankung zurückzuführen ist oder nicht, anhand einer Liste durchgeführt, deren Kriterien nicht nachvollziehbar sind, weswegen die

Auswertungen der Studie TERRA ohne UEs, die auf eine Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind, nicht berücksichtigt werden können.

Da jedoch im vorliegenden Fall besonders große methodische als auch inhaltliche Unsicherheiten bei der Trennung der UE mit und ohne Ereignisse, die auf eine Krankheitsprogression bzw. Symptome zurückzuführen sind, bestehen, werden für die Nutzenbewertung maßgeblich die UE mit Progression der Grunderkrankung herangezogen und als eine Mischung aus Progression / Symptomatik sowie Nebenwirkung interpretiert. Da für die Symptomatik keine Daten vorliegen, erfolgt somit auch keine Mehrfachbewertung. Für die Bewertung der Nebenwirkungen erfolgt auf Endpunktebene eine deskriptive Einschätzung, inwieweit diese Effekte ggf. als reine Nebenwirkungen ohne Progression der Grunderkrankung interpretiert werden können.

Unerwünschte Ereignisse (gesamt)

Unerwünschte Ereignisse (mit und ohne Progression der Grunderkrankung) traten in den Studien RECURSE und TERRA bei fast allen Patienten mindestens einmal auf, sodass sich im Vergleich der beiden Studienarme keine Aussagen für die Bewertung des Zusatznutzens ableiten lassen.

Schwerwiegende UE (SUE)

In der Metaanalyse zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Trifluridin/Tipiracil gegenüber BSC.

In der Auswertung der SUEs ohne Ereignisse, die auf eine Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind, zeigt sich für die Studie RECURSE jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Dies legt nahe, dass sich dieser Vorteil maßgeblich durch die Verzögerung von Progressionsereignisse ergibt und nicht durch therapiebedingte UEs.

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

In der Metanalyse zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Trifluridin/Tipiracil gegenüber BSC.

Auch die Auswertung der schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) ohne Ereignisse, die auf eine Verschlechterung der Grunderkrankung zurückzuführen sind, aus der Studie RECURSE zeigt einen statistisch signifikanten Nachteil für den Interventionsarm mit Trifluridin/Tipiracil. Dies legt nahe, dass sich dieser Nachteil durch therapiebedingte UEs und nicht durch die Verhinderung von Progressionsereignissen ergibt.

Abbruch wegen UE

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil gegenüber BSC.

In der Auswertung des Endpunkts ohne Ereignisse, die auf eine Verschlechterung der Grunderkrankung zurückzuführen sind, zeigt sich in der Studie RECURSE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Dies legt nahe, dass sich der Vorteil im Endpunkt Abbruch wegen UE maßgeblich durch die Verzögerung von Progressionsereignissen ergibt und nicht durch therapiebedingte UEs.

Spezifische UEs

Im Detail zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil für Trifluridin/Tipiracil bei den spezifischen UE für den Endpunkt „Myelosuppression (CTCAE-Grad ≥ 3)“, mit den häufigen Manifestationen Anämie, febrile Neutropenie, Leukopenie und Neutropenie sowie ein statistisch signifikanter Nachteil für Trifluridin/Tipiracil für den Endpunkt „Gastrointestinale Toxizität (SOC gastrointestinale Erkrankungen)“, mit den häufigen Manifestationen Diarrhö,

Übelkeit und Erbrechen. Dabei zeigen sich jeweils deutliche Unterschiede im Vergleich zu BSC.

Für die Endpunkte „psychiatrische Erkrankungen (SOC, UEs)“ und „Hypertonie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])“ wurde das Häufigkeitskriterium nur in der Studie RECURSE aber nicht in der Studie TERRA überschritten, weshalb nur die Ergebnisse der Studie RECURSE herangezogen werden. Für die beiden Endpunkte zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Trifluridin/Tipiracil gegenüber BSC.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Trifluridin/Tipiracil im Vergleich zu Best-Supportive-Care liegen aus den Studien RECURSE und TERRA Ergebnisse zur Mortalität (Gesamtüberleben) und zu Nebenwirkungen vor.

Für das Gesamtüberleben zeigt sich eine Verlängerung in der Überlebenszeit durch die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil im Vergleich zu Best-Supportive-Care, die als eine relevante, jedoch nicht über ein geringes Ausmaß hinausgehende Verbesserung bewertet wird.

Die Symptomatik sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in den Studien RECURSE und TERRA nicht erhoben. Aussagen zur Lebensqualität werden in der vorliegenden fortgeschrittenen palliativen Therapiesituation ein besonders hoher Stellenwert beigemessen. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden Daten zur Lebensqualität aus der Studie TALLISUR vorgelegt, deren Interpretierbarkeit jedoch stark eingeschränkt ist und die daher nicht für die Bewertung herangezogen werden können.

In Endpunkten zu den Nebenwirkungen sind in einem relevanten Ausmaß auch unerwünschte Ereignisse erfasst, die auf eine Krankheitsprogression bzw. Symptome zurückzuführen sind. Diesbezüglich liegen zusätzliche Auswertungen vor, die eine Einschätzung dahingehend erlauben, inwieweit die Effekte als Nebenwirkungen ohne Progression der Grunderkrankung interpretiert werden können. Im vorliegenden Fall sind jedoch die Auswertungen ohne Auftrennung der Ereignisse maßgeblich für die Bewertung, die als eine Mischung aus Krankheitsprogression bzw. Symptomatik sowie Nebenwirkung interpretiert werden.

Insgesamt liegen in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen uneinheitliche Ergebnisse vor: ein positiver Effekt durch die verlängerte Zeit bis zum Eintreten eines SUE sowie ein negativer Effekt bei schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3), die im Trifluridin/Tipiracil-Arm früher auftraten. Bei den Therapieabbrüchen wegen UE zeigt sich ein Vorteil, der sich jedoch maßgeblich durch die Verzögerung von Progressionsereignissen ergibt und nicht durch therapiebedingte UE. In den Ergebnissen zu den spezifischen UE überwiegen die Nachteile. In der Gesamtschau der Ergebnisse der Nebenwirkungen ist weder ein Vor- noch Nachteil abzuleiten.

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

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den metaanalytisch ausgewerteten Ergebnissen der randomisierten, doppelblinden Phase III-Studien RECURSE und TERRA. Das Verzerrungspotential wird auf Studienebene für beiden Studien als niedrig eingestuft.

Die Ergebnissicherheit der Ergebnisse zu allen Endpunkten wird, basierend auf dem jeweiligen hohen Verzerrungspotenzial – außer den Endpunkten Gesamtüberleben in der Studie RECURSE und Abbruch wegen UEs – als eingeschränkt eingestuft.

In den Endpunkten zu den Nebenwirkungen sind in einem relevanten Ausmaß auch unerwünschte Ereignisse erfasst, die auf eine Krankheitsprogression bzw. Symptome zurückzuführen sind. Die vorgelegten Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen ohne Ereignisse, die auf eine Krankheitsprogression zurückzuführen sind, sind mit inhaltlichen und methodischen Unsicherheiten behaftet. Daher wird die Ergebnissicherheit für die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen als eingeschränkt eingestuft.

Für die Gesamtbewertung des Zusatznutzens liegen keine belastbaren Daten weder zur Morbidität noch zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor. Diesbezüglich aussagekräftigen Daten werden insbesondere unter Berücksichtigung des vorliegenden fortgeschrittenen Erkrankungs- und Behandlungsstadiums eine hohe Bedeutung beigemessen.

Bezüglich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext liegen relevante Unsicherheiten vor, die sich insbesondere aus der Umsetzung der Best-Supportive-Care in den Studien (kein bzw. eingeschränkter Einsatz einer palliativen Strahlentherapie) sowie dem im Vergleich zur Versorgungsrealität deutlich geringerem Alter der Patienten in den Studien ergeben.

Für die Studie TERRA kommt als weiterer Unsicherheitsfaktor hinzu, dass die Bildung der vom pharmazeutischen Unternehmer berücksichtigten Teilpopulation nicht ausreichend beschrieben ist.

Zudem wurde ein relevanter Anteil sowohl der Patienten, die mit Trifluridin/Tipiracil behandelt worden waren, als auch der Patienten, die eine Best-Supportive-Care erhalten haben, im Anschluss an die Studien mit medikamentösen Krebstherapien behandelt, so dass Unsicherheiten bestehen, ob für die Patienten in der Studienpopulation nur noch eine BSC als Therapie infrage kam und inwiefern diese dem Zulassungstext entsprechend bereits mit allen (damalig) verfügbaren Therapien vortherapiert waren.

Obwohl eine Metaanalyse zu 2 Studien vorliegt wird aus diesen Gründen die Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen als Anhaltspunkt eingestuft.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Trifluridin/Tipiracil aufgrund des Ablaufes der Befristung des Beschlusses vom 02. Februar 2017.

Die Bewertung bezieht sich auf die folgenden Patientenpopulationen: Erwachsene Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (mCRC), welche bereits mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder nicht für diese geeignet sind, wie Fluoropyrimidin- Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, sowie Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Therapien. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Best-Supportive-Care vom G-BA bestimmt.

Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer die RCTs RECOURSE und TERRA vor, in denen Trifluridin/Tipiracil + Best-Supportive-Care mit Placebo + Best-Supportive-Care verglichen wurden. Darüber hinaus wurde die nicht-randomisierte Studie TALLISUR vorgelegt, in der auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität untersucht wurde. Die Interpretierbarkeit der Daten aus der Studie TALLISUR ist jedoch stark eingeschränkt und kann daher nicht für die Bewertung herangezogen werden. Für die Studie TERRA wird nur die Patientenpopulation herangezogen, die zulassungskonform vorbehandelt wurde (mITT). In der Studie RECOURSE sind die Ergebnisse der Gesamtpopulation aus dem finalen Datenschnitt für die Bewertung relevant. Alle Studien sind abgeschlossen.

Beim Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich ein relevanter, jedoch nicht über ein geringes Ausmaß hinausgehende Verbesserung von Trifluridin/Tipiracil gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Zur Symptomatik und Lebensqualität liegen keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor.

In den Endpunkten zu den Nebenwirkungen sind in einem relevanten Ausmaß auch unerwünschte Ereignisse erfasst, die auf eine Krankheitsprogression bzw. Symptome zurückzuführen sind und werden hier als eine Mischung aus Krankheitsprogression bzw. Symptomatik sowie Nebenwirkung interpretiert. In der Gesamtschau der Ergebnisse der Nebenwirkungen lässt sich weder ein Vor- noch Nachteil ableiten.

Es verbleiben erhebliche Unsicherheiten aus dem hohen Verzerrungspotential auf Endpunktebene sowie den Unsicherheiten hinsichtlich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Versorgungsrealität, sowie einer potentiellen Unterversorgung der Patienten in den Studien.

In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Trifluridin/Tipiracil gegenüber Best-Supportive-Care 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).

Die in der Neubewertung vom pharmazeutischen Unternehmer ausgewiesene Anzahl von 6454 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist insgesamt eine Unterschätzung, insbesondere, weil Patienten mit weniger als drei Vortherapien nicht berücksichtigt wurden, die Herleitung nicht vollständig nachvollziehbar ist und eine obere Spanne nicht mehr angegeben wird. Da die Berechnung der Patientenzahlen der Erstbewertung plausibel und nachvollziehbar sind wurden diese erneut herangezogen.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Lonsurf® (Wirkstoff: Trifluridin/Tipiracil) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 7. Mai 2020):

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

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. August 2020).

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	2 x täglich an Tag 1-5 und Tag 8-12 eines 28-Tage Zyklus	13 Zyklen	10	130
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich			

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

Verbrauch:

Da Trifluridin/ Tipiracil in Abhängigkeit von der Körperoberfläche (KOF) dosiert wird, werden die durchschnittlichen Körpermaße der Berechnung zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg)². Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,90 m² (Berechnung nach Du Bois 1916). Da es mit den handelsüblichen Dosisstärken nicht immer möglich ist, die genaue berechnete Dosis pro Tag zu erzielen, wird in diesen Fällen auf die nächste höhere oder niedrigere verfügbare Dosis, die mit den handelsüblichen Dosisstärken sowie der Skalierbarkeit der jeweiligen Darreichungsform erzielt werden kann, wie in der Fachinformation vorgegeben, auf- oder abgerundet.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstage	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Trifluridin/Tipiracil	35 mg/m ² = 66,5 mg	133mg	6 x 15 mg +	130	780 x 15 mg +
			2 x 20 mg		260 x 20 mg
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				

Kosten:

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der ermittelten Anzahl der benötigten Packungen wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der

² Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Apothekenverkaufspreise als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a SGB V (Abs. 1, 1a, 3a) und nach § 130 Abs. 1 SGB V erhoben.

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 15 mg	60 FTA	2.289,28 €	1,77 €	0,00 €	2.287,51 €
Trifluridin/Tipiracil 20 mg	60 FTA	3.033,72 €	1,77 €	0,00 €	3.031,95 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten					

Stand Lauer-Taxe: 15. September 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 24. November 2015 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 31. März 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Trifluridin/Tipiracil beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 31. März 2020 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 29. Juni 2020 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Juli 2020 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Juli 2020.

Die mündliche Anhörung fand am 10. August 2020 statt.

Mit Schreiben vom 10. August 2020 und 11. August 2020 wurde das IQWiG mit ergänzenden Bewertungen von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 11. September 2020 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 22. September 2020 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 1. Oktober 2020 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	24. November 2015	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	4. August 2020	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	10. August 2020	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	18. August 2020 1. September 2020 15. September 2020	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	22. September 2020	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	1. Oktober 2020	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 1. Oktober 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken