

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)

Trifluridin/Tipiracil (neues Anwendungsgebiet:
Kolorektalkarzinom, nach 2 Vortherapien, Kombination mit
Bevacizumab)

Vom 15. Februar 2024

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	6
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung	11
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	12
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	12
2.4	Therapiekosten	12
2.5	Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können.....	15
3.	Bürokratiekostenermittlung	18
4.	Verfahrensablauf	18

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 die 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 26. Juli 2023 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) Nummer 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, Satz 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 14. August 2023 ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 3 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 in Kombination mit Bevacizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (KRK), die zuvor bereits zwei

Krebstherapien erhalten haben. Diese Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und/oder Anti-EGFR-Substanzen.“

eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. November 2023 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Trifluridin/Tipiracil gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Trifluridin/Tipiracil nicht abgestellt.

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Lonsurf wird angewendet in Kombination mit Bevacizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (KRK), die zuvor bereits zwei Krebstherapien erhalten haben. Diese Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und/oder Anti-EGFR-Substanzen.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15.02.2024):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (KRK), die zuvor bereits zwei Tumortherapien erhalten haben; diese Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin-, Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF-Substanzen und/oder Anti-EGFR-Substanzen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Trifluridin/Tipiracil in Kombination mit Bevacizumab:

- Trifluridin/Tipiracil

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

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

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

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

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 Verfo und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Im geplanten Anwendungsgebiet sind die Zytostatika 5-Fluorouracil, Calciumfolinat, Capecitabin, Irinotecan, Mitomycin, Oxaliplatin, Tegafur/Gimeracil/Oteracil und

Trifluridin/Tipiracil, die Antikörper Bevacizumab, Cetuximab, Ipilimumab, Nivolumab, Panitumumab, Pembrolizumab und Ramucirumab, die Proteinkinase-Inhibitoren Encorafenib und Regorafenib sowie der Wirkstoff Aflibercept zugelassen.

- zu 2. Es wird davon ausgegangen, dass keine Indikation für eine Behandlung mit kurativer Zielsetzung besteht bzw. eine primäre oder sekundäre Resektabilität vorliegt. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt daher nicht in Betracht.
- zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:
- Pembrolizumab: Beschluss vom 19. Januar 2023
 - Nivolumab: Beschluss vom 20. Januar 2022
 - Encorafenib: Beschluss vom 17. Dezember 2020
 - Trifluridin/Tipiracil: Beschluss vom 1. Oktober 2020
 - Ramucirumab: Beschluss vom 1. September 2016
 - Regorafenib: Beschluss vom 17. März 2016
 - Aflibercept: Beschluss vom 15. August 2013

- zu 4. Das Behandlungskonzept des metastasierten kolorektalen Karzinoms in der palliativen Therapiesituation ist durch die Abfolge verschiedener Therapielinien charakterisiert. Für die Erst- und Zweitlinientherapie sehen Leitlinien definierte Therapien vor, welche Fluoropyrimidin, Oxaliplatin- bzw. Irinotecan-haltige Chemotherapieregime umfassen und die mit anti-VEGF-Substanzen (Bevacizumab, Aflibercept und Ramucirumab) sowie anti-EGFR-Substanzen (Cetuximab, Panitumumab) entsprechend der jeweiligen Zulassung kombiniert werden können. Ferner ist bei Vorliegen einer BRAF-V600E-Mutation der Einsatz von Encorafenib in Kombination mit Cetuximab für Patientinnen und Patienten, die eine systemische Vortherapie erhalten haben, möglich.

Aus den schriftlichen Äußerungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften geht hervor, dass es für die beratungsgegenständliche Therapiesituation, d.h. nach mehrfacher, systemischer Vortherapie (Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-Therapie, Anti-VEGF-Antikörper, Anti-EGFR-Antikörper, BRAF-Inhibitor) keinen einheitlichen Therapiestandard gibt. Die Therapie erfolgt laut den wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften individualisiert nach Maßgabe der behandelnden Ärztinnen und Ärzte. Als Therapieoptionen werden Trifluridin/Tipiracil, Regorafenib, eine gezielte Therapie (Checkpoint-Inhibitor(en) bei MSI-H/dMMR, Anti-HER2 Antikörper, NTRK-Inhibitoren bei NTRK-Mutationen, TKI in Kombination mit einem Antikörper bei BRAF V600E Mutationen), die Wiederholung bzw. Wiederaufnahme einer in der Vortherapie erfolgreichen Therapie und Best-Supportive-Care genannt.

Aus der Evidenz geht hervor, dass für die vorliegende Therapiesituation Trifluridin/Tipiracil oder Regorafenib empfohlen wird.

In der Nutzenbewertung für Trifluridin/Tipiracil für Erwachsene mit metastasiertem kolorektalen Karzinom, die bereits mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind, wurde ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber Best-Supportive-Care festgestellt (Beschluss vom 1. Oktober 2020).

Der Wirkstoff Regorafenib ist derzeit und seit langem in Deutschland außer Vertrieb und stellt zum jetzigen Zeitpunkt keine Therapieoption im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar. Dies ist zum einen dadurch begründet, dass eine regelhafte Versorgung in Deutschland nicht gewährleistet ist; zum anderen wurde in der

Nutzenbewertung kein Zusatznutzen gegenüber Best-Supportive-Care festgestellt (Beschluss vom 17. März 2016).

In der Gesamtschau wird daher Trifluridin/Tipiracil als zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet bestimmt.

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

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

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

Erwachsene mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (KRK), die zuvor bereits zwei Tumorthérapien erhalten haben; diese Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin-, Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF-Substanzen und/oder Anti-EGFR-Substanzen

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Begründung:

Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Trifluridin/Tipiracil zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom, die zuvor bereits zwei Krebstherapien erhalten haben, hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Studie SUNLIGHT vorgelegt.

SUNLIGHT ist eine randomisierte, multizentrische, offene, kontrollierte Phase-III-Studie, in der Trifluridin/Tipiracil in Kombination mit Bevacizumab mit Trifluridin/Tipiracil verglichen wurde. Die Studie hat im November 2020 begonnen und wurde im September 2023 beendet. Sie wurde in 99 Studienzentren und 13 Ländern (Nord- und Südamerika sowie Europa) durchgeführt.

In die Studie wurden Erwachsene mit einem metastasierten kolorektalen Karzinom eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten mussten mit ≤ 2 vorhergehenden Chemotherapie-Regimen zur Behandlung des fortgeschrittenen Kolorektalkarzinoms vorbehandelt worden sein und eine Progression oder Unverträglichkeit nach dem letzten Chemotherapie-Regimes gezeigt haben. Die vorherigen Therapien mussten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin-, Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und / oder Anti-EGFR-Substanzen bei Vorliegen des RAS-Wildtyp des Kolorektalkarzinoms umfassen.

Die 492 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wurden 1:1 in den Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab-Arm (N=246) und Trifluridin/Tipiracil-Arm (N=246) randomisiert. Es wurde nach dem RAS-Mutationsstatus (Wildtyp vs. Mutation), die Zeit seit der Diagnose der 1. Metastase (< 18 Monate vs. ≥ 18 Monate) sowie die geografische Region (Nordamerika vs. Europäische Union vs. Rest der Welt) stratifiziert.

Das mittlere Alter der Studienpopulation, welche vorliegend bereits zwei Krebstherapien erhalten hat, liegt mit 61 Jahren im Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab-Arm und 62 Jahren im Trifluridin/Tipiracil-Arm deutlich unter dem mittleren Erkrankungsalter für das Kolorektalkarzinom in Deutschland mit 71 – 75 Jahren², weshalb davon auszugehen ist, dass

2 https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Darmkrebs/darmkrebs_node.html

die Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet durchschnittlich älter sind als die Studienpopulation der SUNLIGHT. Patientinnen und Patienten mit einem Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status von > 1 waren von der Studie ausgeschlossen.

Neben dem primären Endpunkt Gesamtüberleben wurden Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse erhoben.

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Ergebnisse von den Datenschnitten vom 5. Juli 2022 und 19. Juli 2022 vor. Der Datenschnitt vom 19. Juli 2022 wird für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Das Gesamtüberleben war in der Studie SUNLIGHT operationalisiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Tod, unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab, der vor dem Hintergrund der fortgeschrittenen Therapiesituation bei schlechter Prognose als eine deutliche Verbesserung bewertet wird.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das PFS war in der Studie SUNLIGHT operationalisiert als die Zeit zwischen der Randomisierung und der radiologisch bestätigten Progression der Erkrankung (nach RECIST Version 1.1 beurteilt vom Prüfarzt) oder Tod, unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache.

Für das PFS zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunkt-komponente „Mortalität“ wurde in der Studie SUNLIGHT über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST Version 1.1-Kriterien).

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

Symptomatik

Die Symptomatik wurde in der Studie SUNLIGHT mittels der Symptomskalen des krebs-spezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben.

Der pharmazeutische Unternehmer legt Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung und für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung vor.

Aufgrund der großen Unterschiede in der Behandlungsdauer zwischen den beiden Behandlungsarmen wurde für die vorliegende Bewertung die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung herangezogen.

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für die Endpunkte Übelkeit und Erbrechen sowie Schmerzen liegt jedoch eine Effektmodifikation für das Merkmal Geschlecht vor. Demnach ergibt sich für Männer für beide Endpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab, wohingegen sich für Frauen jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zeigt.

Von den wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften wurde im Rahmen der Stellungnahmen zu der vorliegenden Nutzenbewertung ausgeführt, dass sich hieraus jedoch keine allgemein gültigen Aussagen hinsichtlich eines Vorteils für Männer ableiten lassen können.

Für die Endpunkte Übelkeit und Erbrechen sowie Schmerzen wird infolgedessen keine getrennte Aussage zum Zusatznutzen nach dem Merkmal Geschlecht vorgenommen und insgesamt kein Zusatznutzen festgestellt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Der Endpunkt Gesundheitszustand wurde über die visuelle Analogskala (VAS) des EQ-5D erhoben.

Der pharmazeutische Unternehmer legt für den Endpunkt Gesundheitszustand Responderanalysen vor, die als Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung oder bis zur bestätigten Verschlechterung operationalisiert sind. Für die vorliegende Bewertung werden die Analysen der Zeit bis zur ersten Verschlechterung herangezogen.

Für den Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil für Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab. Es liegt eine Effektmodifikation für das Merkmal Geschlecht vor, wonach sich für Männer ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab und für Frauen kein statistisch signifikanter Unterschied zeigt.

Wie seitens der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften im Rahmen der Stellungnahmen ausgeführt wurde, lassen sich hieraus jedoch keine allgemein gültigen Aussagen hinsichtlich eines Vorteils für Männer ableiten. Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) wird daher keine getrennte Aussage zum Zusatznutzen nach dem Merkmal Geschlecht vorgenommen.

Zusammenfassend wird für die Endpunktkategorie Morbidität ein Vorteil für den Endpunkt Gesundheitszustand auf Basis der Gesamtpopulation festgestellt.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie SUNLIGHT mittels der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 erhoben.

Der pharmazeutische Unternehmer legt Auswertungen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung und für die Zeit bis zur mehrfach bestätigten Verschlechterung vor.

Auch für die Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden entsprechend den obenstehenden Ausführungen zur Symptomatik die Analysen der Zeit bis zur ersten Verschlechterung herangezogen.

Für den Endpunkt Körperliche Funktion zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab. Dieser Vorteil spiegelt sich jedoch in keiner anderen Subskala des EORTC QLQ-C30 wider.

In der Gesamtschau der Endpunktkategorie Lebensqualität wird vor dem Hintergrund des multimodalen Lebensqualitätskonzeptes insgesamt kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied abgeleitet.

Nebenwirkungen

Im Dossier für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zu den unerwünschten Ereignissen (UE) vor, aus denen sich u.a. Unklarheiten bezüglich der Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse in den UE-Gesamtraten ergaben.

Sofern unerwünschten Ereignisse in die Erhebung und damit auch in die Auswertung eingehen, die erkrankungsbezogene Ereignisse (z. B. Progression) darstellen, sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben.

Eine Vorab-Definition (Studienprotokoll), welche Ereignisse als erkrankungsbezogene Ereignisse gewertet werden, lag in der Studie SUNLIGHT nicht vor.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens legte der pharmazeutische Unternehmer zusätzliche Analysen zu den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse vor, in denen Ereignisse, die nach individueller Einschätzung der Prüferärztin oder des Prüferarztes im Zusammenhang mit der Progression der Grunderkrankung standen, nicht berücksichtigt wurden.

Es fällt jedoch auch bei Betrachtung der UE-Gesamtraten ohne Ereignisse, die nach Einschätzung der Prüferärztin bzw. des Prüferarztes im Zusammenhang mit der Progression der Grunderkrankung standen, auf, dass sich in der vorliegenden Add-on-Situation im Interventionsarm, in dem die Patientinnen und Patienten zur Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil zusätzlich Bevacizumab erhielten, weniger schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) auftraten als im Kontrollarm, in dem die Patientinnen und Patienten Trifluridin/Tipiracil ohne zusätzliche Gabe von Bevacizumab erhielten. Die Ergebnisse zur Arzneimittelsicherheit sind somit nach wie vor als eine Mischung aus Progression der Grunderkrankung / Symptomatik und Nebenwirkungen zu interpretieren.

Unbenommen davon wird hinsichtlich der bestehenden Datensituation vom G-BA berücksichtigt, dass insbesondere in der vorliegenden Indikation eine Trennung von arzneimittelbedingten unerwünschten Ereignissen und erkrankungsbezogenen Ereignissen einer besonderen Schwierigkeit unterliegen, weshalb die nachgereichten Auswertungen zu den unerwünschten Ereignissen der vorliegenden Bewertung zugrunde gelegt werden.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Für den Endpunkt SUE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab.

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere UE liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.

Abbruch wegen UE

Für den Abbruch wegen UE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen zeigt sich für Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab ein Vorteil bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab zur Behandlung von Erwachsenen mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (KRK), die zuvor bereits zwei Krebstherapien erhalten haben, wobei diese Therapien Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und/oder Anti-EGFR-Substanzen beinhalten, liegen Ergebnisse aus der Studie SUNLIGHT zur Mortalität, Morbidität (Symptomatik und Gesundheitszustand), gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.

Die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben zeigen, dass durch eine Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab im Vergleich zu Trifluridin/Tipiracil eine Verlängerung des Gesamtüberlebens erzielt wird, die vor dem Hintergrund der fortgeschrittenen Therapiesituation bei schlechter Prognose als eine deutliche Verbesserung bewertet wird.

In der Endpunktkategorie Morbidität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EQ-5D VAS) liegt bezüglich des Gesundheitszustandes ein Vorteil für Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab vor.

In der Endpunktkategorie Lebensqualität wird insgesamt kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied abgeleitet.

Hinsichtlich der vorgelegten Auswertungen zu den Nebenwirkungen wird vom G-BA berücksichtigt, dass insbesondere in der vorliegenden Indikation eine Trennung von arzneimittelbedingten unerwünschten Ereignissen und erkrankungsbezogenen Ereignissen einer besonderen Schwierigkeit unterliegen. Es zeigt sich auf der Grundlage der vorliegenden Auswertungen für Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab im Vergleich zu Trifluridin/Tipiracil ein Vorteil bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen.

In der Gesamtbetrachtung kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass insbesondere aufgrund der Vorteile im Gesamtüberleben in Verbindung mit den Vorteilen im Gesundheitszustand und in der Vermeidung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen insgesamt eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens vorliegt.

Im Ergebnis wird für Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab zur Behandlung von Erwachsenen mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (KRK), die zuvor bereits zwei Krebstherapien erhalten haben, wobei diese Therapien Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und/oder Anti-EGFR-Substanzen beinhalten, ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Trifluridin/Tipiracil festgestellt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen einer Studie. In dieser Studie wurde Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab in einem offenen, randomisierten, kontrollierten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Trifluridin/Tipiracil verglichen.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.

Mit Ausnahme des Endpunktes Gesamtüberleben wird das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial aufgrund des offenen Studiendesigns für die weiteren Endpunkte als hoch eingeschätzt.

Bezüglich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext liegen ferner relevante Unsicherheiten vor, die sich aus dem im Vergleich zur Versorgungsrealität deutlich geringeren Alter der Patientinnen und Patienten in der Studie ergeben.

Ergänzend ergeben sich für die Endpunkte Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen und den Gesundheitszustand Unsicherheiten aufgrund der vorliegenden Effektmodifikation nach dem Merkmal Geschlecht.

In der Gesamtschau der beschriebenen Limitationen wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie Anhaltspunkt eingestuft.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Trifluridin/Tipiracil.

Trifluridin/Tipiracil ist zugelassen in Kombination mit Bevacizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom, die zuvor bereits zwei Krebstherapien erhalten haben. Diese Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und/oder Anti-EGFR-Substanzen.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Trifluridin/Tipiracil bestimmt.

Für die Bewertung des Zusatznutzens liegen aus der offenen, randomisierten, kontrollierten Studie SUNLIGHT Ergebnisse im Vergleich zu Trifluridin/Tipiracil zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.

Für das Gesamtüberleben zeigt sich ein Vorteil für Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab, der als eine deutliche Verbesserung bewertet wird.

In der Endpunktkategorie Morbidität liegt für den Gesundheitszustand ein Vorteil für Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab vor.

In der Endpunktkategorie Lebensqualität wird insgesamt kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied abgeleitet.

Hinsichtlich der vorgelegten Auswertungen zu den Nebenwirkungen wird vom G-BA berücksichtigt, dass insbesondere in der vorliegenden Indikation eine Trennung von arzneimittelbedingten unerwünschten Ereignissen und erkrankungsbezogenen Ereignissen einer besonderen Schwierigkeit unterliegen. Es zeigt sich auf der Grundlage der vorliegenden Auswertungen für Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab im Vergleich zu Trifluridin/Tipiracil ein Vorteil bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen.

Insgesamt stellt der G-BA insbesondere aufgrund der Vorteile im Gesamtüberleben in Verbindung mit den Vorteilen im Gesundheitszustand und in der Vermeidung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen einen beträchtlichen Zusatznutzen für Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab fest.

Unsicherheiten verbleiben insbesondere aufgrund des offenen Studiendesigns sowie hinsichtlich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Versorgungsrealität. Die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen wird daher in die Kategorie Anhaltspunkt eingestuft.

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

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

Der G-BA berücksichtigt die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen, die jedoch aufgrund der fehlenden Betrachtung der Patientinnen und Patienten in späteren Therapielinien und Patientinnen und Patienten, die genau zwei Vortherapien erhalten haben, unterschätzt sind. Zudem liegen Unsicherheiten in Bezug auf die verwendeten Quellen vor.

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: 18. Oktober 2023):

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

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Januar 2024).

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.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungs- dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs- tage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:				
Trifluridin/Tipiracil	2 x täglich an Tag 1-5 und Tag 8-12 eines 28-Tage Zyklus	13,0	10	130,0

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Bevacizumab	1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Zweckmäßige Vergleichstherapie:				
Trifluridin/Tipiracil	2 x täglich an Tag 1-5 und Tag 8-12 eines 28-Tage Zyklus	13,0	10	130,0

Verbrauch:

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.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77,7 kg). Hieraus ergibt sich eine Körperoberfläche von 1,91 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)³.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Trifluridin/Tipiracil	35 mg/m ² = 66,9 mg	133,8 mg	6 x 15 mg/6,14 mg + 2 x 20 mg/8,19 mg	130,0	780 x 15 mg/6,14 mg + 260 x 20 mg/8,19 mg
Bevacizumab	5 mg/kg = 388,5 mg	388,5 mg	1 x 400 mg	26,1	26,1 x 400 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Trifluridin/Tipiracil	35 mg/m ² = 66,9 mg	133,8 mg	6 x 15 mg/6,14 mg + 2 x 20 mg/8,19 mg	130,0	780 x 15 mg/6,14 mg + 260 x 20 mg/8,19 mg

³ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), www.gbe-bund.de

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. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

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/6,14 mg	60 FTA	2 348,76 €	2,00 €	0,00 €	2 346,76 €
Trifluridin/Tipiracil 20 mg/8,19 mg	60 FTA	3 112,46 €	2,00 €	0,00 €	3 110,46 €
Bevacizumab 400 mg	1 IFK	1 553,33 €	2,00 €	85,42 €	1 465,91 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Trifluridin/Tipiracil 15 mg/6,14 mg	60 FTA	2 348,76 €	2,00 €	0,00 €	2 346,76 €
Trifluridin/Tipiracil 20 mg/8,19 mg	60 FTA	3 112,46 €	2,00 €	0,00 €	3 110,46 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; IFK = Infusionslösungskonzentrat					

Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2024

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, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgenden Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines

erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall,

dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität

waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Erwachsene mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (KRK), die zuvor bereits zwei Tumorthérapien erhalten haben; diese Thérapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin-, Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF-Substanzen und/oder Anti-EGFR-Substanzen

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf); Lonsurf; Stand: Juli 2023

3. Bürokratiekostenermittlung

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 7. März 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 2. August 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 14. August 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Trifluridin/Tipiracil beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 15. August 2023 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. November 2023 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. November 2023 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. Dezember 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 8. Januar 2024 statt.

Mit Schreiben vom 9. Januar 2024 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 26. Januar 2024 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 6. Februar 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. Februar 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	7. März 2023	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	2. August 2023	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	20. Dezember 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. Januar 2024	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	17. Januar 2024 31. Januar 2024	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. Februar 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	15. Februar 2024	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 15. Februar 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken