

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)

Fruquintinib (metastasiertes Kolorektalkarzinom,
vorbehandelte Patienten)

Vom 16. Januar 2025

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 Fruquintinib (Fruzaqla) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	6
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung	10
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	11
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	11
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	14
3.	Bürokratiekostenermittlung	18
4.	Verfahrensablauf	18

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel 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

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Fruquintinib am 15. Juli 2024. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 28. Juni 2024 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Oktober 2024 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 Fruquintinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung

und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Fruquintinib 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 Fruquintinib (Fruzaqla) gemäß Fachinformation

Fruzaqla als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasierendem kolorektalem Karzinom (mCRC), die bereits früher mit verfügbaren Standardtherapien, einschließlich Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierten Chemotherapien, Anti-VEGF-Arzneimitteln und Anti-EGFR-Arzneimitteln, behandelt wurden und bei denen die Erkrankung nach der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil oder Regorafenib fortgeschritten ist, oder die diese Behandlung nicht vertragen.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16.01.2025):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (mCRC), die bereits mit verfügbaren Standardtherapien behandelt wurden, einschließlich Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierter Chemotherapie, Anti-VEGF-Substanzen und Anti-EGFR-Substanzen und die ein Fortschreiten der Erkrankung unter oder eine Unverträglichkeit gegenüber der Therapie mit Trifluridin/Tipiracil oder Regorafenib² aufweisen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Fruquintinib als Monotherapie:

– Best-Supportive-Care

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 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 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

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

² in Deutschland außer Verkehr

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 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 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

zu 1. Neben Fruquintinib sind im vorliegenden Anwendungsgebiet 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.

Arzneimittel mit expliziter Zulassung für die Erstlinienbehandlung wurden entsprechend des vorliegenden Anwendungsgebiets nicht berücksichtigt.

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.

zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Trifluridin/Tipiracil (Kombination mit Bevacizumab): Beschluss vom 15. Februar 2024
- 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. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften (im Folgenden: Fachgesellschaften) und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“). Es liegt keine schriftliche Rückmeldung von Fachgesellschaften oder AkdÄ zur Frage der Vergleichstherapie vor.

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-Vaskulärer Endothelialer Wachstumsfaktor-(VEGF)-Substanzen (Bevacizumab, Aflibercept und Ramucirumab) sowie anti-Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-(EGFR)-Substanzen (Cetuximab, Panitumumab) entsprechend der jeweiligen Zulassung kombiniert werden können.

Gemäß der in den Leitlinien empfohlenen Therapieabfolge wird vorausgesetzt, dass Patientinnen und Patienten beim Vorliegen einer BRAF-V600E-Mutation oder hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) bereits mit entsprechenden, zielgerichteten Wirkstoffen behandelt wurden.

Das Anwendungsgebiet für Fruquintinib beschreibt ein Behandlungsstadium des metastasierenden kolorektalen Karzinoms, in dem Patientinnen und Patienten bereits mit verfügbaren Standardtherapien behandelt worden sein müssen, einschließlich Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierter Chemotherapie, Anti-VEGF-Therapie, Anti-EGFR-Therapie (bei RAS-Wildtyp), sowie Trifluridin/Tipiracil oder Regorafenib.

Für die Behandlung von Patientinnen und Patienten, deren Krebserkrankung nach vorheriger Therapie mit Trifluridin/Tipiracil oder Regorafenib fortschreitet, lässt sich aus den Leitlinien keine konkrete Therapieempfehlung für eine weitere antineoplastische Therapie ableiten. Die weitere Behandlung adressiert somit regelhaft

die Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität, weshalb eine Best-Supportive-Care eine geeignete zweckmäßige Vergleichstherapie darstellt.

Laut der gemeinsamen Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO), der Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) und der Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) entspricht eine Best-Supportive-Care im vorliegenden Erkrankungsstadium den aktuellen Empfehlungen.

Im Ergebnis wird somit eine Best-Supportive-Care als zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet bestimmt.

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

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 Absatz 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Fruquintinib wie folgt bewertet:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Begründung:

Der Nutzenbewertung von Fruquintinib zur Behandlung von Erwachsenen mit metastasierendem kolorektalem Karzinom, die bereits früher mit verfügbaren Standardtherapien behandelt worden sind, einschließlich Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierten Chemotherapien, Anti-VEGF-Arzneimitteln und Anti-EGFR-Arzneimitteln, und bei denen die Erkrankung nach der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil oder Regorafenib fortgeschritten ist, oder die diese Behandlung nicht vertragen, werden die Ergebnisse der Studie FRESCO-2 zugrunde gelegt.

Die FRESCO-2 ist eine doppelblinde, randomisierte, multizentrische Phase-III-Studie zum Vergleich von Fruquintinib + BSC (im Folgenden: Fruquintinib) mit BSC.

In die Studie wurden insgesamt 691 Erwachsene mit einem histologisch oder zytologisch bestätigtem, metastasierendem Adenokarzinom des Kolons oder des Rektums eingeschlossen. 461 Patientinnen und Patienten wurden in den Interventionsarm und 230 Patientinnen und Patienten in den Kontrollarm im Verhältnis von 2:1 randomisiert. Alle Patientinnen und Patienten mussten eine Vorbehandlung mit Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierten Chemotherapien, sowie eine Anti-VEGF-Therapie erhalten haben. Bei einem RAS-Wildtyp mussten die Patientinnen und Patienten zusätzlich mit einer Anti-EGFR-Therapie, bei Tumoren mit MSI-H oder dMMR mit Checkpoint-Inhibitoren, sowie bei Tumoren mit BRAF-Mutation mit einem BRAF-Inhibitor vorbehandelt sein. Des Weiteren musste eine Progression unter oder eine Unverträglichkeit von Trifluridin/Tipiracil und / oder Regorafenib vorliegen. Weitere Voraussetzungen für einen Studieneinschluss waren ein Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 sowie eine erwartete Überlebenszeit von > 12 Wochen.

Die Studie FRESCO-2 wurde von 2020 bis 2022 in 124 Studienzentren in Asien, Australien, Europa und Nordamerika durchgeführt.

Der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Ergebnisse zum 2. Datenschnitt (finale Analyse) vom 24. Juni 2022 zugrunde gelegt.

Limitationen der Studie und Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

In die Studie FRESCO-2 wurden nur Patienten mit Adenokarzinom eingeschlossen, wobei dieser histologische Typ mit über 95% den überwiegenden Anteil des metastasierten Kolorektalkarzinoms bildet.

Das Alter der Studienpopulation liegt im Mittel mit 62 Jahren in der Studie FRESCO-2 deutlich unter dem mittleren Erkrankungsalter für das vorbehandelte metastasierte Kolorektalkarzinom in Deutschland, weshalb davon auszugehen ist, dass die Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet durchschnittlich älter sind als die in der Studie untersuchten Patientinnen und Patienten. Zudem waren Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von > 1 ausgeschlossen.

Studiendurchführung (Protokollverletzungen)

Während der Studiendurchführung der FRESCO-2 trat bei 89 % der Studienteilnehmenden mindestens eine wichtige Protokollverletzung auf. Am häufigsten kam es zu Abweichungen bezüglich versäumter Studienprozeduren (53 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm versus 44 % im Vergleichsarm), der Dosierung der Studienmedikation (51 % versus 40 %), sowie der Ein- und Ausschlusskriterien (36 % versus 35 %).

Im Dossier wurden vom pharmazeutischen Unternehmer keine Informationen zu den Protokollabweichungen in der Studie FRESCO-2 vorgelegt. Mit der Stellungnahme wurden vom pharmazeutischen Unternehmer Angaben zur Definition und Klassifikation von Protokollabweichungen nachgereicht. Fehlende Daten wurden mit der Stellungnahme lediglich zu versäumten Studienprozeduren vorgelegt, während Analysen zur Dosierung der Studienmedikation oder Ein- und Ausschlusskriterien weiter fehlen. Auf Basis der vorliegenden Unterlagen bleibt somit unklar, wie im Detail von der Studienplanung abgewichen wurde. Für Abweichungen bezüglich versäumter Studienprozeduren und Dosierung der Studienmedikation bestehen zudem Differenzen zwischen den Studienarmen. Insgesamt bleibt unklar, wie sich die Protokollabweichungen auf die vorliegenden Ergebnisse der Studie FRESCO-2 auswirken.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Das Gesamtüberleben war in der Studie FRESCO-2 definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich eine statistisch signifikante Verlängerung der Überlebenszeit zugunsten von Fruquintinib gegenüber 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.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das PFS wird in der Studie FRESCO-2 operationalisiert als der Zeitraum von der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation einer Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Das Auftreten einer Krankheitsprogression wurde mittels RECIST-Kriterien (Version 1.1) erhoben.

Es zeigt sich für das PFS ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Fruquintinib.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebenden Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den 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 (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) und Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS)

Die Symptomatik der Patientinnen und Patienten wurde in der Studie FRESCO-2 mit dem EORTC QLQ-C30 erhoben. Der Gesundheitszustand wurde mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens erhoben.

Der pharmazeutische Unternehmer legt mit dem Dossier sowohl Responderanalysen, operationalisiert als die Zeit bis zur ersten Verbesserung beziehungsweise Verschlechterung, als auch stetige Auswertungen für den EORTC QLQ-C30 sowie die EQ-5D VAS vor.

Bereits frühzeitig im Studienverlauf lag ein stark sinkender Rücklauf von Fragebögen vor. Zudem zeigen sich deutliche Unterschiede in den Rücklaufquoten zwischen den Behandlungsarmen. Aufgrund des geringen Anteils der Patientinnen und Patienten, für die Daten erhoben wurden, sind daher keine validen Aussagen möglich. Im Ergebnis sind die vorgelegten Daten für die Nutzenbewertung nicht verwertbar.

Lebensqualität

Die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten wurde in der Studie FRESCO-2 mit dem EORTC QLQ-C30 erhoben.

Der pharmazeutische Unternehmer legt mit dem Dossier sowohl Responderanalysen, operationalisiert als die Zeit bis zur ersten Verbesserung beziehungsweise Verschlechterung, als auch stetige Auswertungen für den EORTC QLQ-C30 vor.

Bereits frühzeitig im Studienverlauf lag ein stark sinkender Rücklauf von Fragebögen vor. Zudem zeigen sich deutliche Unterschiede in den Rücklaufquoten zwischen den Behandlungsarmen. Aufgrund des geringen Anteils der Patientinnen und Patienten, für die Daten erhoben wurden, sind daher keine validen Aussagen möglich. Im Ergebnis sind die vorgelegten Daten für die Nutzenbewertung nicht verwertbar.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse gesamt

Bei 98,7 % der Patientinnen und Patienten im Fruquintinib-Arm und bei 91,7 % der Patientinnen und Patienten im BSC-Arm traten unerwünschte Ereignisse auf. Die Ergebnisse zu dem Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse gesamt“ werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende UE (SUE), schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Therapieabbruch aufgrund von UE

Für die Endpunkte SUE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüche aufgrund von UE zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Spezifische UE

Abnormale Leberfunktion (SMQ, SUE)

Für den Endpunkt Abnormale Leberfunktion (SMQ, SUE) zeigt sich ein Vorteil für Fruquintinib gegenüber dem Kontroll-Arm.

Gastrointestinale Perforation (SMQ, UE) und Blutungen (SMQ, UE, schwere UE)

Für die Endpunkte Gastrointestinale Perforation (SMQ, UE) und Blutungen (SMQ, UE, schwere UE) zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Diarrhö (TT, UE), Hand-Fuß-Syndrom (PT, schwere UE), Bluthochdruck (SMQ, schwere UE), Mukosale Inflammation (PT, UE), Stomatitis (PT, UE) und Dysphonie (PT, UE)

Für die Endpunkte Diarrhö (TT, UE), Hand-Fuß-Syndrom (PT, schwere UE), Bluthochdruck (SMQ, schwere UE), Mukosale Inflammation (PT, UE), Stomatitis (PT, UE) und Dysphonie (PT, UE) zeigt sich jeweils ein Nachteil von Fruquintinib gegenüber BSC.

Hinsichtlich der Nebenwirkungen ergibt sich in der Gesamtbetrachtung kein relevanter Unterschied. Im Detail zeigen sich bei spezifischen UE Nachteile und ein Vorteil.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Fruquintinib zur Behandlung von Erwachsenen mit metastasierendem kolorektalem Karzinom, die bereits früher mit verfügbaren Standardtherapien behandelt worden sind, einschließlich Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierten Chemotherapien, Anti-VEGF-Arzneimitteln und Anti-EGFR-Arzneimitteln, und bei denen die Erkrankung nach der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil oder Regorafenib fortgeschritten ist, oder die diese Behandlung nicht vertragen, liegen Daten aus der doppelblinden, randomisierten Studie FRESCO-2 zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen gegenüber BSC vor.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich eine statistisch signifikante Verlängerung der Überlebenszeit zugunsten von Fruquintinib, die als eine relevante, jedoch nicht über ein geringes Ausmaß hinausgehende Verbesserung bewertet wird.

Für die Endpunkte zu Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) und Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) liegen keine bewertbaren Daten vor. Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen ebenfalls keine bewertbaren Daten vor. Dem liegt zugrunde, dass bereits frühzeitig im Studienverlauf ein stark sinkender Rücklauf von Fragebögen vorlag, wobei sich zudem deutliche Unterschiede zwischen den

Behandlungsarmen zeigen. Folglich wurden für einen nur geringen Anteil der Patientinnen und Patienten Daten erhoben, weshalb keine validen Aussagen für die jeweiligen Endpunkte möglich sind. Aussagen zu Symptomatik und Lebensqualität wird in der vorliegenden fortgeschrittenen, palliativen Therapiesituation ein besonders hoher Stellenwert beigemessen.

Hinsichtlich der Nebenwirkungen ergibt sich in der Gesamtbetrachtung kein relevanter Unterschied. Im Detail zeigen sich bei spezifischen UE Nachteile und ein Vorteil.

In der Gesamtbewertung wird ein geringer Zusatznutzen von Fruquintinib gegenüber Best-Supportive-Care festgestellt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf den Ergebnissen der doppelblinden, randomisierten Phase-III-Studie FRESCO-2.

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

Im Anschluss an die Studie FRESCO-2 erhielt ein relevanter Anteil sowohl der Patientinnen und Patienten, die mit Fruquintinib behandelt worden waren (29,4 %), als auch der Patientinnen und Patienten, die eine Best-Supportive-Care erhalten haben (34,3 %), mindestens eine antineoplastische Folgetherapie, so dass Unsicherheiten bestehen, ob für die Patientinnen und Patienten in der Studienpopulation nur noch eine BSC als Therapie infrage kam und inwiefern diese dem Zulassungstext entsprechend bereits mit allen (damalig) verfügbaren Therapien vortheraپیert waren und somit der Zielpopulation laut Anwendungsgebiet entspricht.

Darüber hinaus verbleiben aufgrund einer hohen Anzahl an wichtigen Protokollverletzungen in der Studie, für die unklar bleibt, inwieweit sie die Ergebnisse der Studie FRESCO-2 beeinflussen, Unsicherheiten.

Insgesamt ist die vorliegende Datengrundlage mit relevanten Unsicherheiten behaftet. Somit 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 des neuen Arzneimittels Fruzaqla mit dem Wirkstoff Fruquintinib.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

„Fruzaqla als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasierendem kolorektalem Karzinom (mCRC), die bereits früher mit verfügbaren Standardtherapien, einschließlich Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierten Chemotherapien, Anti-VEGF-Arzneimitteln und Anti-EGFR-Arzneimitteln, behandelt wurden und bei denen die Erkrankung nach der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil oder Regorafenib fortgeschritten ist, oder die diese Behandlung nicht vertragen“.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine Best-Supportive-Care bestimmt.

Für die Bewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die doppelblinde, randomisierte Phase-III-Studie FRESCO-2 zum Vergleich von Fruquintinib mit BSC vor.

Für das Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Fruquintinib. Die erzielte Überlebenszeitverlängerung wird als eine relevante, jedoch nicht über ein geringes Ausmaß hinausgehende Verbesserung bewertet.

Für die Endpunkte zu Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) und Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) liegen keine bewertbaren Daten vor. Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen ebenfalls keine bewertbaren Daten vor. Dem liegt zugrunde, dass bereits frühzeitig im Studienverlauf ein stark sinkender Rücklauf von Fragebögen vorlag, wobei sich zudem deutliche Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zeigen. Folglich wurden für einen nur geringen Anteil der Patientinnen und Patienten Daten erhoben, weshalb keine validen Aussagen für die jeweiligen Endpunkte möglich sind. Aussagen zu Symptomatik und Lebensqualität wird in der vorliegenden fortgeschrittenen, palliativen Therapiesituation ein besonders hoher Stellenwert beigemessen.

Hinsichtlich der Nebenwirkungen ergibt sich in der Gesamtbetrachtung kein relevanter Unterschied. Im Detail zeigen sich bei spezifischen UE Nachteile und ein Vorteil.

In der Gesamtbewertung wird ein geringer Zusatznutzen von Fruquintinib gegenüber Best-Supportive-Care festgestellt.

Aufgrund relevanter Unsicherheiten in Bezug auf die Studiendurchführung sowie hinsichtlich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Versorgungsrealität wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen insgesamt als „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 von Patientinnen und Patienten mit Erstdiagnose im Vorjahr und einer ambulanten Diagnose im Folgejahr und der fehlenden Betrachtung von Anteilen von Patientinnen und Patienten, für die eine Folgetherapie in Frage kommt, unterschätzt sind. Zudem liegen Unsicherheiten durch eine unklare Beschreibung der methodischen Vorgehensweise in mehreren Schritten 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 Fruzaqla (Wirkstoff: Fruquintinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 7. Januar 2025):

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

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Fruquintinib 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. Dezember 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.

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:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Fruquintinib	1 x an Tag 1-21 eines 28 -Tage Zyklus	13,0	21	273,0
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich			

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.

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					
Fruquintinib	5 mg	5 mg	1 x 5 mg	273,0	273 x 5 mg
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a 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					
Fruquintinib 5 mg	21 HKP	7 020,37 €	2,00 €	397,64 €	6 620,73 €
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Abkürzungen: HKP = Hartkapseln					

Stand Lauer-Tab: 15. Dezember 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.

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 Satz 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 Satz 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 (mKRK), die bereits mit verfügbaren Standardtherapien behandelt wurden, einschließlich Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierter Chemotherapie, Anti-VEGF-Substanzen und Anti-EGFR-Substanzen und die ein Fortschreiten der Erkrankung unter oder eine Unverträglichkeit gegenüber der Therapie mit Trifluridin/Tipiracil oder Regorafenib aufweisen

Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

Referenzen:

Fachinformation zu Fruquintinib (Fruzaqla); Takeda Fruzaqla Hartkapseln; Stand: Juni 2024

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 6. Juni 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 28. Juni 2024 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Fruqintinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 10. Juli 2024 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 Fruqintinib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 11. Oktober 2024 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Oktober 2024 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. November 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 25. November 2024 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 7. Januar 2025 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. Januar 2025 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	6. Juni 2023	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	19. November 2024	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	25. November 2024	Durchführung der mündlichen Anhörung

AG § 35a	03.12.2024; 17.12.2024	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. Januar 2025	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. Januar 2025	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 16. Januar 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken