

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ramucirumab

Vom 16. Juli 2015

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. Juli 2015 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 21. Mai 2015 (BAnz AT 05.08.2015 B1), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Ramucirumab wie folgt ergänzt:**

Beschluss wurde aufgehoben

Ramucirumab

Beschluss vom: 16. Juli 2015

In Kraft getreten am: 16. Juli 2015

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Ramucirumab (Cyramza[®]) ist in Kombination mit Paclitaxel indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener Platin- und Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie.

Cyramza[®] ist als Monotherapie indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener Platin- oder Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie, wenn diese Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind.

1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels

Ramucirumab ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Ausmaß des Zusatznutzens:

a) In Kombination mit Paclitaxel

gering

b) In der Monotherapie, wenn die Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind

gering

Studienergebnisse nach Endpunkten:

a) In Kombination mit Paclitaxel¹

¹ Daten aus der RAINBOW-Studie aus der Nutzenbewertung des G-BA, sofern nicht anders angegeben.

Endpunkt-kategorie Endpunkt	Interventionsgruppe Ramucirumab + Paclitaxel (N = 330)	Kontrollgruppe Placebo + Paclitaxel (N = 335)	Intervention vs. Kontrolle		
Mortalität					
	<i>Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI]</i>	<i>Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI]</i>	<i>HR [95 %-KI] p-Wert AD</i>		
Gesamt- überleben ^a	9,6 [8,5; 10,8]	7,4 [6,3; 8,4]	0,807 [0,678; 0,962] p = 0,0169 2,2 Monate		
Morbidität					
	<i>Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI]</i>	<i>Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI]</i>	<i>HR [95 %-KI] p-Wert AD</i>		
Progressions- freies Überleben ^{a, b}	4,4 [4,2; 5,3]	2,9 [2,8; 3,0]	0,635 [0,536; 0,752] p < 0,0001 1,5 Monate		
EORTC QLQ-C30^a (Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik)					
	<i>n (%)</i>	<i>Median (Monate) [95 %-KI]</i>	<i>n (%)</i>	<i>Median (Monate) [95 %-KI]</i>	<i>HR [95 %-KI] p-Wert</i>
Fatigue	194 (58,8)	2,8 [2,3; 3,0]	174 (51,9)	2,8 [1,9; 3,0]	0,823 [0,666; 1,016] p = 0,0654
Übelkeit und Erbrechen	121 (36,7)	7,4 [4,6; 9,0]	121 (36,1)	4,4 [4,2; 5,6]	0,746 [0,574; 0,969] p = 0,0256
Schmerzen	149 (45,2)	4,2 [3,3; 4,6]	137 (40,9)	3,1 [2,9; 4,1]	0,808 [0,636; 1,027] p = 0,0705
Dyspnoe	133 (40,3)	5,3 [3,5; 6,5]	110 (32,8)	4,3 [3,5; 5,6]	0,992 [0,766; 1,286] p = 0,9486
Schlaflosigkeit	118 (35,8)	5,8 [4,3; 9,0]	107 (31,9)	4,3 [3,1; 5,8]	0,807 [0,617; 1,057] p = 0,1182
Appetitverlust	133 (40,3)	4,5 [4,2; 6,9]	121 (36,1)	4,6 [3,2; 5,6]	0,813 [0,631; 1,048] p = 0,1097
Verstopfung	124 (37,6)	5,6 [4,2; 7,7]	93 (27,8)	5,1 [4,2; 7,6]	0,980 [0,743; 1,292] p = 0,8856
Diarrhö	138 (41,8)	4,3 [4,1; 5,7]	83 (24,8)	5,0 [4,2; n. e.]	1,333 [1,007; 1,764] p = 0,0420

Endpunkt-kategorie Endpunkt	Interventionsgruppe Ramucirumab + Paclitaxel (N = 330)		Kontrollgruppe Placebo + Paclitaxel (N = 335)		Intervention vs. Kontrolle
EORTC QLQ-C30^a (Responderanalysen der Symptomatik, Zyklus 2)					
	<i>nicht verschlechtert (%)</i>	<i>verschlechtert oder fehlende Werte (%)</i>	<i>nicht verschlechtert (%)</i>	<i>verschlechtert oder fehlende Werte (%)</i>	<i>p-Wert^c</i>
Fatigue	147 (44,5)	183 (55,5)	142 (42,4)	193 (57,6)	0,5848
Übelkeit und Erbrechen	200 (60,6)	130 (39,4)	186 (55,5)	149 (44,5)	0,2086
Schmerzen	185 (56,0)	145 (44,0)	164 (49,0)	171 (51,0)	0,0741
Dyspnoe	189 (57,3)	141 (42,7)	179 (53,4)	156 (46,6)	0,3493
Schlaflosigkeit	193 (58,5)	137 (41,5)	175 (52,2)	160 (47,8)	0,1187
Appetitverlust	197 (59,7)	133 (40,3)	182 (54,3)	153 (45,7)	0,1830
Verstopfung	194 (58,8)	136 (41,2)	179 (53,4)	156 (46,6)	0,1841
Diarrhö	186 (56,4)	144 (43,6)	181 (54,0)	154 (46,0)	0,5853
EQ-5D (Gesundheitszustand, deskriptive Auswertung, Zyklus 2)					
	<i>mittlere Änderung zum Ausgangswert (SD)</i>		<i>mittlere Änderung zum Ausgangswert (SD)</i>		<i>p-Wert</i>
VAS	-0,5 (20,03)		1,7 (17,52)		n. b.
(gesundheitsbezogene) Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30^a (Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität)					
	<i>n (%)</i>	<i>Median (Monate) [95 %-KI]</i>	<i>n (%)</i>	<i>Median (Monate) [95 %-KI]</i>	<i>HR [95 %-KI] p-Wert</i>
Globaler Gesundheitsstatus	161 (48,8)	3,0 [2,9; 4,2]	136 (40,6)	3,2 [2,9; 4,3]	0,929 [0,734; 1,176] 0,5413
Körperliche Funktion	173 (52,4)	4,2 [3,1; 4,6]	148 (44,2)	3,0 [2,9; 4,2]	0,834 [0,663; 1,048] 0,1159
Rollenfunktion	190 (57,6)	2,9 [2,8; 3,1]	171 (51,0)	2,9 [2,8; 3,1]	0,868 [0,703; 1,071] 0,1828
Emotionale Funktion	112 (33,9)	7,0 [4,6; 9,8]	117 (34,9)	4,2 [3,1; 5,5]	0,642 [0,491; 0,840] 0,0012
Kognitive Funktion	150 (45,5)	4,2 [4,2; 4,5]	132 (39,4)	3,0 [2,8; 4,2]	0,803 [0,633; 1,019] 0,0752
Soziale Funktion	167 (50,6)	2,9 [2,8; 4,2]	140 (41,8)	3,1 [2,9; 3,3]	0,933 [0,741; 1,175] 0,5389

Endpunkt-kategorie Endpunkt	Interventionsgruppe Ramucirumab + Paclitaxel (N = 330)		Kontrollgruppe Placebo + Paclitaxel (N = 335)		Intervention vs. Kontrolle
EORTC QLQ-C30 ^a (Responderanalysen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Zyklus 2)					
	<i>nicht verschlechtert (%)</i>	<i>verschlechtert oder fehlende Werte (%)</i>	<i>nicht verschlechtert (%)</i>	<i>verschlechtert oder fehlende Werte (%)</i>	<i>p-Wert^c</i>
Globaler Gesundheitsstatus	175 (53,0)	155 (47,0)	166 (49,6)	169 (50,4)	0,3937
Körperliche Funktion	184 (55,8)	146 (44,2)	159 (47,5)	176 (52,5)	0,0362
Rollenfunktion	170 (51,5)	160 (48,5)	146 (43,6)	189 (56,4)	0,0437
Emotionale Funktion	210 (63,6)	120 (36,4)	182 (54,3)	153 (45,7)	0,0180
Kognitive Funktion	189 (57,3)	141 (42,7)	157 (46,9)	178 (53,1)	0,0083
Soziale Funktion	178 (53,9)	152 (46,1)	159 (47,5)	176 (52,5)	0,1035

Endpunkt-kategorie Endpunkt	Interventionsgruppe Ramucirumab + Paclitaxel (N = 327)		Kontrollgruppe Placebo + Paclitaxel (N = 329)		Intervention vs. Kontrolle
Nebenwirkungen					
Zeit bis zum Auftreten eines UE					
	<i>n (%)^d</i>	<i>Median (Monate) [95 %-KI]</i>	<i>n (%)^d</i>	<i>Median (Monate) [95 %-KI]</i>	<i>HR [95 %-KI] p-Wert</i>
UE	324 (99,1)	n. b.	322 (97,9)	n. b.	1,150 [0,985; 1,342] ^e
SUE	153 (46,8)	7,1 [5,7; 9,3]	139 (42,2)	6,2 [4,4; 14,6]	0,897 [0,712; 1,131] p = 0,3612
UE vom CTCAE-Grad ≥ 3	267 (81,7)	1,4 [1,0; 1,8]	206 (62,6)	2,8 [1,9; 3,2]	1,461 [1,218; 1,753] p < 0,0001
UE, die zum Therapieabbruch führten	102 (31,2)	10,6 [8,3; 12,5]	80 (24,3)	10,7 [8,5; n. e.]	0,965 [0,719; 1,296] p = 0,8101
Analyse wiederholt auftretender Ereignisse über die Zeit ^g					
	<i>HR [95 %-KI]</i>				
SUE	0,963 [0,760; 1,222] ^b				
UE vom CTCAE-Grad ≥ 3	1,625 [1,379; 1,916]				

Endpunkt-kategorie Endpunkt	Interventionsgruppe Ramucirumab + Paclitaxel (N = 327)	Kontrollgruppe Placebo + Paclitaxel (N = 329)	Intervention vs. Kontrolle		
Häufigste UE vom CTCAE-Grad ≥ 3					
	<i>n (%)^d</i>	<i>n (%)^d</i>			
Neutropenien	133 (40,7)	62 (18,8)	n. b.		
Leukopenien	57 (17,4)	22 (6,7)	n. b.		
Tumorprogres-sion	47 (14,4)	59 (17,9)	n. b.		
Hypertonien	46 (14,1)	8 (2,4)	n. b.		
Zeit bis zum Auftreten eines UE von besonderem Interesse (jeglicher Grad) ^g					
	<i>n (%)^d</i>	<i>Median (Monate) [95 %-KI]^f</i>	<i>n (%)^d</i>	<i>Median (Monate) [95 %-KI]^f</i>	<i>HR [95 %- KI]^j p-Wertⁱ</i>
Arterielle Thrombo-embolien	6 (1,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	5 (1,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,985 [0,299; 3,248] p = 0,9801
Blutungen/ Hämorrhagien	137 (41,9)	6,0 [5,2; 12,5]	59 (17,9)	n. e. [14,3; n. e.]	2,863 [2,027; 4,042] p < 0,0001
Blutungen/ Hämorrhagien: gastro- intestinale Blutungen	33 (10,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	20 (6,1)	n. e. [14,3; n. e.]	1,342 [0,766; 2,352] p = 0,3021
Herzinsuffizienz	8 (2,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	4 (1,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,727 [0,519; 5,749] p = 0,3670
Gastro- intestinale Perforation	4 (1,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1 (0,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,070 [0,340; 27,743] p = 0,2936
Hypertonie	82 (25,1)	n. e. [12,9; n. e.]	19 (5,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	4,289 [2,603; 7,068] p < 0,0001
Infusions- reaktion	19 (5,8)	22,0 [n. e.; n. e.]	12 (3,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,500 [0,724; 3,107] p = 0,2735
Proteinurie	55 (16,8)	19,6 [12,9; n. e.]	20 (6,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,390 [1,430; 3,995] p = 0,0006
Nierenversagen	22 (6,7)	n. e. [17,3; n. e.]	14 (4,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,211 [0,616; 2,384] p = 0,5781
Venöse Thrombo- embolien	13 (4,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	18 (5,5)	22,2 [22,2; n. e.]	0,591 [0,287; 1,216] p = 0,1490

Endpunkt-kategorie Endpunkt	Interventionsgruppe Ramucirumab + Paclitaxel (N = 327)		Kontrollgruppe Placebo + Paclitaxel (N = 329)		Intervention vs. Kontrolle
Leber-schädigung/ -versagen	54 (16,5)	n. e. [17,3; n. e.]	41 (12,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,168 [0,777; 1,757] p = 0,4542
Häufigste UE von besonderem Interesse (≥ 10 %)					
	<i>n (%)</i> ^d		<i>n (%)</i> ^d		
Hypertonie	78 (23,9)		16 (4,9)		n. b.
Blutungen/ Hämorrhagien	n. b.		n. b.		
Nasenbluten	100 (30,6)		23 (7,0)		n. b.
Proteinurie	54 (16,5)		20 (6,1)		n. b.
Leber-schädigung/ -versagen	n. b.		n. b.		
<p>^a Primäre Analyse (stratifiziert nach geografischer Region, Zeit bis zur Progression seit Beginn der Erstlinien-Therapie, messbare Erkrankung).</p> <p>^b Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.</p> <p>^c 2-seitiger exakter Fisher-Test „nicht verschlechtert“ (verbessert/stabil) vs. „verschlechtert/fehlende Daten“ im Vergleich der Behandlungsgruppen.</p> <p>^d Es muss die längere Behandlungsdauer unter Ramucirumab+Paclitaxel berücksichtigt werden (18,9 Wochen vs. 12,1 Wochen).</p> <p>^e Daten zu HR und 95 %-KI wurden im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegt; ein p-Wert wurde nicht berichtet.</p> <p>^f Ermittelt über Analyse der mean cumulative functions (MCF).</p> <p>^g Median konnte für einen Teil der UE nicht berechnet werden (siehe auch Fußnoteⁱ).</p> <p>^h Berechnet nach Kaplan-Meier.</p> <p>ⁱ Nicht stratifizierter, zweiseitiger log-rank p-Wert.</p> <p>^j Wald-Test der Therapie-Subgruppen Interaktion des Cox-Modells ohne Stratifizierung; falls das Maximum der Kaplan-Meier-Kurven unter 0,5 (Wahrscheinlichkeit) lag, konnte der Median nicht berechnet werden.</p> <p>Verwendete Abkürzungen: AD: absolute Differenz; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-C30; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n. b.: nicht berichtet; n. e.: nicht erreicht; SD: Standardabweichung; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala</p>					

- b) In der Monotherapie, wenn die Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind²

Endpunkt-kategorie Endpunkt	Interventionsgruppe Ramucirumab + BSC (N = 238)	Kontrollgruppe Placebo + BSC (N = 117)	Intervention vs. Kontrolle
Mortalität			
	<i>Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI]</i>	<i>Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI]</i>	<i>HR [95 %-KI] p-Wert AD</i>
Gesamt- überleben ^a	5,2 [4,4; 5,7]	3,8 [2,8; 4,7]	0,776 [0,603; 0,998] p = 0,0473 1,4 Monate
Morbidität			
	<i>Mediane Zeit in Monaten</i>	<i>Mediane Zeit in Monaten</i>	<i>HR [95 %-KI] p-Wert AD</i>
Progressions- freies Überleben ^{a, b}	2,1 [1,5; 2,7]	1,3 [1,3; 1,4]	0,483 [0,376; 0,620] p < 0,0001 0,8 Monate

Endpunkt-kategorie Endpunkt	Interventionsgruppe Ramucirumab + BSC (N = 236)	Kontrollgruppe Placebo + BSC (N = 115)	Intervention vs. Kontrolle		
Nebenwirkungen					
Zeit bis zum Auftreten eines UE					
	<i>n (%)^c</i>	<i>Median (Monate) [95 %-KI]</i>	<i>n (%)^c</i>	<i>Median (Monate) [95 %-KI]</i>	<i>HR [95 %-KI] p-Wert</i>
UE	223 (94,5)	n. b.	101 (87,8)	n. b.	1,056 [0,834; 1,336] ^d
SUE	106 (44,9)	4,4 [3,0; 8,3]	51 (44,3)	2,8 [2,3; n. e.]	0,793 [0,565; 1,114] p = 0,1789
UE vom CTCAE-Grad ≥ 3	134 (56,8)	2,6 [2,0; 3,3]	67 (58,3)	2,3 [1,2; 2,9]	0,791 [0,589; 1,064] p = 0,1193
UE, die zum Therapieab- bruch führten	32 (13,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	8 (7,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,506 [0,689; 3,291] p = 0,3008
Analyse wiederholt auftretender Ereignisse über die Zeit ^e					
	<i>HR [95 %-KI]</i>				
SUE	0,644 [0,456; 0,910]				

² Daten aus der REGARD-Studie aus der Nutzenbewertung des G-BA, sofern nicht anders angegeben.

Endpunkt-kategorie Endpunkt	Interventionsgruppe Ramucirumab + BSC (N = 236)	Kontrollgruppe Placebo + BSC (N = 115)	Intervention vs. Kontrolle		
UE vom CTCAE-Grad ≥ 3	0,822 [0,611; 1,107] ^b				
Häufigste UE vom CTCAE-Grad ≥ 3					
	<i>n</i> (%) ^c	<i>n</i> (%) ^c			
Hypertonien	17 (7,2)	3 (2,6)	n. b.		
Anämie	15 (6,4)	9 (7,8)	n. b.		
Abdominaler Schmerz	12 (5,1)	3 (2,6)	n. b.		
Zeit bis zum Auftreten eines UE von besonderem Interesse (jeglicher Grad) ^f					
	<i>n</i> (%) ^c	<i>Median (Monate) [95 %-KI]^g</i>	<i>n</i> (%) ^c	<i>Median (Monate) [95 %-KI]^g</i>	<i>HR [95 %-KI]^h p-Wertⁱ</i>
Arterielle Thrombo- embolien	4 (1,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0	n. e. [n. e.; n. e.]	nicht sinnvoll
Blutungen/ Hämorrhagien	30 (12,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	13 (11,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,989 [0,514; 1,901] p = 0,9732
Herzinsuffizienz	1 (0,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0	n. e. [n. e.; n. e.]	nicht sinnvoll
Fisteln	1 (0,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,229 [0,012; 4,386] p = 0,2955
Gastrointesti- nale Perforation	2 (0,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,813 [0,073; 9,079] p = 0,8662
Lebertoxizität	24 (10,2)	n. e. [9,6; n. e.]	9 (7,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,008 [0,464; 2,188] p = 0,9824
Hypertonie	38 (16,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	9 (7,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,839 [0,887; 3,812] p = 0,0957
Infusions- reaktion	1 (0,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	2 (1,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,152 [0,013; 1,842] p = 0,0958
Proteinurie	7 (3,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	3 (2,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,917 [0,233; 3,610] p = 0,9022
Nierenversagen	13 (5,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	4 (3,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,254 [0,404; 3,893] p = 0,6958

Endpunkt-kategorie Endpunkt	Interventionsgruppe Ramucirumab + BSC (N = 236)		Kontrollgruppe Placebo + BSC (N = 115)		Intervention vs. Kontrolle
Venöse Thrombo- embolien	9 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	8 (7,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,470 [0,180; 1,229] p = 0,1153
Häufigste UE von besonderem Interesse ($\geq 10\%$)					
	<i>n (%)</i> ^c		<i>n (%)</i> ^c		
Blutungen/ Hämorrhagien	n. b.		n. b.		
Lebertoxizität	n. b.		n. b.		
Hypertonie	36 (15,3)		9 (7,8)		n. b.
<p>^a Primäre Analyse (stratifiziert nach geografischer Region, Gewichtsverlust, Lokalisation des Primärtumors).</p> <p>^b Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.</p> <p>^c Es muss die längere Behandlungsdauer unter Ramucirumab+BSC berücksichtigt werden (8,0 Wochen vs. 6,0 Wochen).</p> <p>^d Daten zu HR und 95 %-KI wurden im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegt; ein p-Wert wurde nicht berichtet.</p> <p>^e Ermittelt über Analyse der mean cumulative functions (MCF).</p> <p>^f Median konnte für keines der UE berechnet werden (siehe auch Fußnote^g).</p> <p>^g Berechnet nach Kaplan-Meier.</p> <p>^h Nicht stratifizierter, zweiseitiger log-rank p-Wert.</p> <p>ⁱ Wald-Test der Therapie-Subgruppen Interaktion des Cox-Modells ohne Stratifizierung; falls das Maximum der Kaplan-Meier-Kurven unter 0,5 (Wahrscheinlichkeit) lag, konnte der Median nicht berechnet werden.</p> <p>Verwendete Abkürzungen: AD: absolute Differenz; BSC: Best-Supportive-Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; Region NA: Nordamerika, Europa, Australien, Neuseeland; n. b.: nicht berichtet; n. e.: nicht erreicht; Region SA: Süd- und Zentralamerika, Indien, Südafrika, Jordanien, Ägypten, Saudi Arabien und Libanon; SD: Standardabweichung; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

ca. 5 900 bis 7 900 Patienten

(Keine Unterteilung der Patientenzahl in Anwendungsgebiet a) und b), da hierzu keine verlässliche Datengrundlage)

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Ramucirumab (Cyramza®) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 24.06.2015):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002829/WC500180724.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Ramucirumab sollte nur durch in der Therapie von Patienten mit Magenkrebs erfahrene Fachärzte (Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärzte für Innere Medizin und Gastroenterologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen) erfolgen.

Bei Auftreten einer medizinisch signifikanten Hypertonie, die mit antihypertensiver Therapie nicht angemessen kontrolliert werden kann, einer im Zusammenhang mit der Infusion stehenden schweren Infusionsreaktion, eines nephrotischen Syndroms oder starker Proteinurie, schwerer arterieller thromboembolischer Ereignisse, gastrointestinaler Perforationen, schwerer Blutungen oder sich spontan entwickelnder Fisteln muss die Therapie mit Ramucirumab abgebrochen werden.

Die Ramucirumab-Therapie muss mindestens 4 Wochen vor einer geplanten Operation vorübergehend unterbrochen werden.

4. Therapiekosten

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel				
Ramucirumab	In Zyklen: 1 Zyklus = 28 Tage an Tag 1 und 15	13 Zyklen ³	2	26
Paclitaxel	In Zyklen: 1 Zyklus = 28 Tage an den Tagen 1, 8 und 15	13 Zyklen ³	3	39
In der Monotherapie, wenn die Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind				
Ramucirumab	In Zyklen: 1 Zyklus = 28 Tage an Tag 1 und 15	13 Zyklen ³	2	26
Best-Supportive-Care	kontinuierlich, patientenindividuell unterschiedlich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosierung pro Patient pro Behandlungstag ⁴	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag ⁵	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel					
Ramucirumab	8 mg/kg	610,4 mg	2 x 100 mg 1 x 500 mg	26	52 x 100 mg 26 x 500 mg
Paclitaxel	80 mg/m ²	151,2 mg	2 x 100 mg	39	78 x 100 mg
In der Monotherapie, wenn die Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind					
Ramucirumab	8 mg/kg	610,4 mg	2 x 100 mg 1 x 500 mg	26	52 x 100 mg 26 x 500 mg
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				

³ Rechnerisch auf ein Jahr standardisiert.

⁴ Dosisberechnung mit einer Körperoberfläche von 1,89 m² und einem Gewicht von 76,3 kg (Mikrozensus 2013).

⁵ Jeweils nur Packung mit 1 Glasflasche verfügbar.

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis) ⁵	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Ramucirumab	765,27 € 100 mg/10 ml Konzentrat	721,74 € [1,77 € ⁶ ; 41,76 € ⁷]
	3713,59 € 500 mg/50 ml Konzentrat	3503,01 € [1,77 € ⁶ ; 208,81 € ⁷]
Paclitaxel	162,70 € 100 mg/16,7 ml Konzentrat	153,73 € [1,77 € ⁶ ; 7,20 € ⁷]
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich	

Stand Lauer-Taxe: 1. Juni 2015

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten ⁸	Kosten pro Leistung	Anzahl pro Jahr pro Patient	Jahreskosten pro Patient
Paclitaxel	Prämedikation:		8,03 €	39	313,17 €
	Dexamethason 20 mg oral	72,04 € ⁹ (4 mg, 100 St.)			
	Diphenhydramin 50 mg i.v.	60,65 € (20 mg, 100 St.)			
	Ranitidin 50 mg i.v.	13,06 € (50 mg, 5 St.)			

⁶ Rabatt nach § 130 SGB V.⁷ Rabatt nach § 130a SGB V.⁸ Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (§ 130 SGB V und § 130a SGB V).⁹ Festbetrag.

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel	
Ramucirumab	128 608,74 €
Paclitaxel	11 990,94 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	313,17 €
In der Monotherapie, wenn die Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind	
Ramucirumab	128 608,74 €
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich

Sonstige GKV-Leistungen:

Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung:¹⁰

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Jahreskosten pro Patient
Ramucirumab	81 €	2	26	2 106 €
Paclitaxel	81 €	3	39	3 159 €

¹⁰ Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie a) dynamisch verhandelt wird, b) aufgrund der Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender, größtenteils in nicht öffentlichen Verträgen geregelten Abrechnungsmodalitäten für Zytostatika-Zubereitungen, die nicht an die Hilfstaxe gebunden sind, für die Versorgung nicht repräsentativ ist, c) ggf. zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht alle relevanten Wirkstoffe umfasst und aus diesen Gründen insgesamt für eine standardisierte Kostenerhebung nicht geeignet ist. Demgegenüber ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen fallen nach der Hilfstaxe (Stand: 5. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 10. Dezember 2014) Zuschläge für die Herstellung von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung an. Dieser Betrag kann in Verträgen unterschritten werden. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den 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 sowie die unterschiedlichen Arbeitspreise nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 16. Juli 2015 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 16. Juli 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Beschluss wurde aufgehoben