

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 (neues Anwendungsgebiet)

Vom 1. September 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 1. September 2016 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 4. August 2016 (BAnz AT 31.08.2016 B3), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Ramucirumab in der Fassung des Beschlusses vom 1. September 2016 zu dem Anwendungsgebiet „in Kombination mit Docetaxel indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie“ nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:**

„Ramucirumab

Beschluss vom: 1. September 2016

In Kraft getreten am: 1. September 2016

BAnz AT 31.08.2016 B3

Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 25.01.2016):

„Ramucirumab (Cyramza[®]) ist in Kombination mit FOLFIRI (Irinotecan, Folinsäure und 5-Fluorouracil) indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem metastasierten Kolorektalkarzinom (mKRK) mit Tumorprogress während oder nach vorausgegangener Therapie mit Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin.“

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
--

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- die Kombinations-Chemotherapie aus 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der Kombinations-Chemotherapie aus 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten (Studie RAISE):

Endpunkt	Interventionsgruppe Ramucirumab + FOLFIRI		Kontrollgruppe Placebo + FOLFIRI		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Median (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz
Mortalität					
Gesamtüberleben (OS)					
	536	13,3 [12,4; 14,5] 372 (69,4)	536	11,7 [10,8; 12,7] 397 (74,1)	0,84 [0,73; 0,98] 0,022 + 1,6 Monate
Effektmodifikation durch das Merkmal „Geschlecht“ (p = 0,049) für den Endpunkt OS					
<i>Männer</i>	289	13,8 [12,6; 15,4] 209 (72,3)	326	12,4 [11,5; 13,9] 229 (70,2)	0,95 [0,78; 1,14] 0,570
<i>Frauen</i>	247	12,7 [11,6; 15,1] 163 (66,0)	210	10,7 [9,1; 11,7] 168 (80,0)	0,74 [0,59; 0,91] 0,005 + 2,0 Monate
Morbidität					
Progressionsfreies Überleben (PFS) ¹					
	536	5,7 [5,5; 6,2] 476 (88,8)	536	4,5 [4,2; 5,4] 494 (92,2)	0,79 [0,70; 0,90] < 0,001 + 1,2 Monate
Symptomatik (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur Verschlechterung)					
Fatigue	536	1,5 [1,4; 1,7] 397 (74,1)	536	2,1 [1,9; 2,7] 346 (64,6)	1,28 [1,11; 1,48] 0,001 - 0,6 Monate
Übelkeit und Erbrechen	536	4,1 [3,1; 5,3] 284 (53,0)	536	3,0 [2,7; 3,9] 291 (54,3)	0,87 [0,74; 1,03] 0,110
Schmerzen	536	2,9 [2,5; 4,0] 324 (60,4)	536	4,2 [3,7; 5,0] 296 (55,2)	1,17 [1,00; 1,37] 0,055
Dyspnoe	536	6,3 [4,9; 8,5] 248 (46,3)	536	7,4 [5,3; 9,9] 225 (42,0)	1,11 [0,93; 1,34] 0,252

¹ Daten aus: Dossier Ramucirumab (mKRR) Modul 4A

Endpunkt	Interventionsgruppe Ramucirumab + FOLFIRI		Kontrollgruppe Placebo + FOLFIRI		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Median (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz
Schlaflosigkeit	536	5,6 [4,5; 8,1] 245 (45,7)	536	5,7 [4,5; 7,6] 246 (45,9)	0,98 [0,82; 1,17] 0,802
Appetitverlust	536	2,6 [2,1; 2,9] 338 (63,1)	536	4,9 [3,9; 5,6] 269 (50,2)	1,43 [1,22; 1,68] < 0,001 - 2,3 Monate
Effektmodifikation durch das Merkmal „Geschlecht“ ($p < 0,001$) für den Endpunkt „Appetitverlust“					
<i>Männer</i>	289	2,1 [1,8; 2,6] 198 (68,5)	326	6,0 [4,8; 8,1] 155 (47,6)	1,90 [1,54; 2,35] < 0,001 - 3,9 Monate
<i>Frauen</i>	247	2,9 [2,4; 4,3] 140 (56,7)	210	3,2 [2,2; 4,5] 114 (54,3)	0,95 [0,74; 1,21] 0,664
Verstopfung	536	4,6 [4,0; 5,7] 259 (48,3)	536	7,4 [6,3; 10,2] 224 (41,8)	1,22 [1,02; 1,46] 0,031 - 2,8 Monate
Effektmodifikation durch das Merkmal „Geschlecht“ ($p = 0,008$) für den Endpunkt „Verstopfung“					
<i>Männer</i>	289	4,0 [2,8; 5,8] 146 (50,5)	326	8,1 [7,0; 13,6] 128 (39,3)	1,47 [1,16; 1,86] 0,002 - 4,1 Monate
<i>Frauen</i>	247	4,9 [4,2; 6,7] 113 (45,8)	210	4,6 [2,8; 10,2] 96 (45,7)	0,90 [0,68; 1,18] 0,446
Diarrhoe	536	4,0 [3,1; 4,8] 286 (53,4)	536	4,2 [3,1; 5,3] 281 (52,4)	0,96 [0,81; 1,13] 0,636
Gesundheitszustand (VAS des EQ-5D)					
Keine verwertbaren Daten					

Endpunkt	Interventionsgruppe Ramucirumab + FOLFIRI		Kontrollgruppe Placebo + FOLFIRI		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Median (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur Verschlechterung)					
Globaler Gesundheitsstatus	536	2,5 [2,0; 3,0] 335 (62,5)	536	4,0 [3,7; 4,8] 292 (54,5)	1,32 [1,13; 1,55] 0,001 - 1,5 Monate
Effektmodifikation durch das Merkmal „Geschlecht“ (p = 0,162) für den Endpunkt „Globaler Gesundheitsstatus“					
<i>Männer</i>	289	2,1 [1,9; 3,0] 182 (63,0)	326	4,4 [3,7; 6,0] 173 (53,1)	1,40 [1,13; 1,72] 0,002 - 2,3 Monate
<i>Frauen</i>	247	2,9 [1,9; 3,9] 153 (61,9)	210	3,8 [2,9; 4,4] 119 (56,7)	1,12 [0,88; 1,42] 0,373
Körperliche Funktion	536	3,4 [2,8; 3,9] 313 (58,4)	536	4,8 [3,9; 6,0] 262 (48,9)	1,29 [1,09; 1,52] 0,003 - 1,4 Monate
Effektmodifikation durch das Merkmal „Geschlecht“ (p = 0,125) für den Endpunkt „Körperliche Funktion“					
<i>Männer</i>	289	3,4 [2,6; 4,0] 174 (60,2)	326	5,2 [4,0; 8,1] 154 (47,2)	1,42 [1,14; 1,77] 0,001 - 1,8 Monate
<i>Frauen</i>	247	3,6 [2,6; 4,4] 139 (56,3)	210	4,3 [3,1; 5,1] 108 (51,4)	1,10 [0,85; 1,41] 0,479
Rollenfunktion	536	2,1 [1,9; 2,6] 372 (69,4)	536	3,2 [2,8; 3,9] 316 (59,0)	1,38 [1,18; 1,61] < 0,001 - 1,1 Monate
Effektmodifikation durch das Merkmal „Geschlecht“ (p = 0,013) für den Endpunkt „Rollenfunktion“					
<i>Männer</i>	289	2,2 [1,8; 2,8] 201 (69,6)	326	4,0 [3,1; 5,3] 178 (54,6)	1,57 [1,28; 1,92] < 0,001 - 1,8 Monate
<i>Frauen</i>	247	1,9 [1,7; 2,8] 171 (69,2)	210	2,6 [2,0; 3,1] 138 (65,7)	1,07 [0,86; 1,34] 0,565

Endpunkt	Interventionsgruppe Ramucirumab + FOLFIRI		Kontrollgruppe Placebo + FOLFIRI		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Median (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz
Emotionale Funktion	536	6,5 [4,9; 8,8] 245 (45,7)	536	8,8 [6,7; 14,8] 195 (36,4)	1,24 [1,03; 1,50] 0,026 - 2,3 Monate
Effektmodifikation durch das Merkmal „Geschlecht“ (p = 0,186) für den Endpunkt „Emotionale Funktion“					
<i>Männer</i>	289	2,2 [1,8; 2,8] 201 (69,6)	326	4,0 [3,1; 5,3] 178 (54,6)	1,41 [1,11; 1,80] 0,005 - 1,8 Monate
<i>Frauen</i>	247	8,2 [5,5; 10,6] 103 (41,7)	210	7,4 [5,7; n.b.] 74 (35,2)	1,07 [0,80; 1,45] 0,644
Kognitive Funktion	536	4,0 [3,0; 4,6] 298 (55,6)	536	4,3 [3,7; 5,6] 258 (48,1)	1,15 [0,98; 1,37] 0,095
Soziale Funktion	536	2,8 [2,3; 3,4] 327 (61,0)	536	3,7 [2,9; 4,2] 291 (54,3)	1,14 [0,98; 1,34] 0,101
Nebenwirkungen					
Unerwünschtes Ereignis (UE)					
UE	529	0,1 [0,1; 0,1] 522 (98,7)	528	0,1 [0,1; 0,1] 519 (98,3)	-
SUE	529	16,4 [11,6; n.b.] 189 (35,7)	528	21,6 [11,2; n.b.] 164 (31,1)	1,11 [0,90; 1,37] 0,313
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	529	1,3 [1,1; 1,5] 418 (79,0)	528	3,0 [2,3; 3,7] 329 (62,3)	1,55 [1,34; 1,80] < 0,001 - 1,7 Monate
Therapieabbruch wegen UE	529	18,1 [12,0; n.b.] 154 (29,1)	528	n.b. [n.b.; n.b.] 70 (13,3)	2,38 [1,79; 3,16] < 0,001
Spezifische UE					
Blutungen/ Hämorrhagien	529	6,9 [5,8; 9,2] 232 (43,9)	528	n.b. [18,4; n.b.] 120 (22,7)	2,15 [1,73; 2,69] < 0,001
Blutungen/Hämorrhagien: gastroin- testinale Blutungen	529	n.b. [n.b.; n.b.] 65 (12,3)	528	n.b. [n.b.; n.b.] 36 (6,8)	1,77 [1,17; 2,65] 0,006

Endpunkt	Interventionsgruppe Ramucirumab + FOLFIRI		Kontrollgruppe Placebo + FOLFIRI		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert
Nebenwirkungen					
Spezifische UE					
Peripheres Ödem	529	108 (20,4)	528	48 (9,1)	2,25 [1,63; 3,09] < 0,001
Hand-Fuß- Syndrom	529	68 (12,9)	528	29 (5,5)	2,34 [1,54; 3,55] < 0,001
Kopfschmerz	529	78 (14,7)	528	41 (7,8)	1,90 [1,33; 2,72] < 0,001

(Fortsetzung)

Endpunkt	Interventionsgruppe Ramucirumab + FOLFIRI		Kontrollgruppe Placebo + FOLFIRI	
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)
Nebenwirkungen				
UEs CTCAE-Grad ≥ 3 die bei $\geq 2\%$ der Patienten in mindestens einem Studienarm auftraten				
Gesamtrate UE mit CTCAE-Grad ≥ 3	529	418 (79,0)	528	329 (62,3)
Diarrhoe	529	57 (10,8)	528	51 (9,7)
Übelkeit	529	13 (2,5)	528	14 (2,7)
Appetit vermindert	529	13 (2,5)	528	10 (1,9)
Neutropenie	529	115 (21,7)	528	59 (11,2)
Stomatitis	529	20 (3,8)	528	12 (2,3)
Erbrechen	529	15 (2,8)	528	13 (2,5)
Neutrophilenzahl erniedrigt	529	92 (17,4)	528	64 (12,1)
Hypertonie	529	57 (10,8)	528	15 (2,8)
Abdominalschmerz	529	16 (3,0)	528	18 (3,4)
Schleimhautentzündung	529	14 (2,6)	528	9 (1,7)
Proteinurie	529	15 (2,8)	528	1 (0,2)
Anämie	529	8 (1,5)	528	18 (3,4)
Asthenie	529	20 (3,8)	528	14 (2,7)
Leukozytenzahl erniedrigt	529	11 (2,1)	528	12 (2,3)
Febrile Neutropenie	529	18 (3,4)	528	13 (2,5)
Lungenembolie	529	16 (3,0)	528	9 (1,7)
Verwendete Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-C30; FOLFIRI: Folinsäure + 5-Fluorouracil + Irinotecan; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; OS: Overall Survival; PFS: Progression-Free Survival; UE: unerwünschtes Ereignis				

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

ca. 2900 – 7300

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 Cyramza® (Wirkstoff: Ramucirumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 12. Juli 2016):

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 darf nur durch in der Therapie von Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom erfahrene 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.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ramucirumab	108 870,32 €
Irinotecan	20 076,94 €
Folinsäure	7 263,10 €
5-Fluorouracil	1 151,02 €
Gesamt	137 361,38 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Irinotecan	20 076,94 €
Folinsäure	7 263,10 €
5-Fluorouracil	1 151,02 €
Gesamt	28 491,06 €
Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15.08.2016).	

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: Keine

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Ramucirumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	26	1846 €
FOLFIRI	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	26	2106 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
FOLFIRI	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	26	2106 €

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 1. September 2016 in Kraft.

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

Berlin, den 1. September 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken