

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 16. Juli 2015 (BAnz AT 18.08.2015 B2) 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 Docetaxel indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie.“

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Docetaxel oder Pemetrexed
(Pemetrexed: außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)

oder

- Gefitinib oder Erlotinib
(nur für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen, die noch nicht mit Afatinib, Gefitinib oder Erlotinib vorbehandelt wurden)

oder

- Crizotinib
(nur für Patienten mit aktivierenden ALK-Mutationen, die noch nicht mit Crizotinib vorbehandelt wurden)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Docetaxel:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten (Studie REVEL):

Endpunkt	Interventionsgruppe Ramucirumab + Docetaxel		Kontrollgruppe Placebo + Docetaxel		Intervention vs. Kontrolle
	N	Monate (Median) [95%-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Monate (Median) [95%-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert Absolute Differenz
Mortalität					
Gesamtüberleben (OS)					
	628	10,51 [9,53; 11,24] 428 (68,2)	625	9,13 [8,44; 10,02] 456 (73,0)	0,86 [0,75; 0,98] 0,023 + 1,38 Monate
Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“ (p = 0,004) für den Endpunkt OS					
<i>Patienten < 65 Jahre</i>	391	11,33 [10,28; 12,55] 252 (64,5)	407	8,90 [7,36; 10,18] 301 (74,0)	0,74 [0,62; 0,87] < 0,001 + 2,43 Monate
<i>Patienten ≥ 65 Jahre</i>	237	9,20 [7,62; 10,32] 176 (74,3)	218	9,26 [8,54; 10,97] 155 (71,1)	1,10 [0,89; 1,36] 0,393
Morbidität					
Progressionsfreies Überleben (PFS) ¹					
	628	4,50 [4,21; 5,36] 558 (88,9)	625	3,02 [2,79; 3,94] 583 (93,3)	0,76 [0,68; 0,86] < 0,001 + 1,48 Monate
Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“ (p < 0,004) für den Endpunkt PFS					
<i>Patienten < 65 Jahre</i>	391	4,83 [4,17; 5,52] 347 (88,7)	407	2,79 [2,60; 3,02] 383 (94,1)	0,68 [0,59; 0,79] < 0,001 + 2,04 Monate
<i>Patienten ≥ 65 Jahre</i>	237	4,37 [3,98; 4,86] 211 (89,0)	218	4,14 [3,22; 4,57] 200 (91,7)	0,98 [0,81; 1,19] 0,824
LCSS, ASBI - Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik					
	628	22,34 [11,76; 22,34] 180 (28,7)	625	9,17 [7,62; n. e.] 178 (28,5)	0,93 [0,75; 1,15] 0,510
Gesundheitszustand (VAS des EQ-5D)					
Keine verwertbaren Daten					

¹ Daten aus: Dossier Ramucirumab NSCLC Modul 4A

Endpunkt	Interventionsgruppe Ramucirumab + Docetaxel		Kontrollgruppe Placebo + Docetaxel		Intervention vs. Kontrolle
	N	Monate (Median) [95%-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Monate (Median) [95%-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert Absolute Differenz
Nebenwirkungen					
UE	627	k.A. 613 (97,8)	618	k.A. 594 (96,1)	-
SUE	627	8,3 [5,3; n.e.] 269 (42,9)	618	6,0 [4,9; 9,8] 262 (42,4)	0,96 [0,81; 1,13] 0,580
Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“ (p < 0,001) für den Endpunkt SUE					
<i>Patienten < 65 Jahre</i>	390	19,3 [8,3; n.e.] 141 (36,2)	404	5,1 [4,0; 9,8] 175 (43,3)	0,70 [0,56; 0,87] 0,001 + 14,2 Monate
<i>Patienten ≥ 65 Jahre</i>	237	2,8 [1,8; 5,3] 128 (54,0)	214	7,4 [5,5; n.e.] 87 (40,7)	1,54 [1,17; 2,03] 0,002 - 4,6 Monate
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	627	0,3 [0,3; 0,4] 495 (78,9)	618	0,8 [0,4; 1,0] 444 (71,8)	1,21 [1,06; 1,38] 0,004 - 0,5 Monate
Therapieabbruch wegen UE	627	n.e. 58 (9,3)	618	n.e. 32 (5,2)	RR: 1,79 [1,18; 2,71] 0,006
Spezifische UE					
Stomatitis (CTCAE-Grad ≥ 3) ²	627	k.A. 27 (4,3)	618	k.A. 10 (1,6)	2,59 [1,26; 5,36] 0,008
Blutungen / Hämorrhagien	627	n.e. 181 (28,9)	618	n.e. 94 (15,2)	1,90 [1,48; 2,44] < 0,001
Febrile Neutropenie (CTCAE-Grad ≥ 3) ²	627	k.A. 100 (15,9)	618	k.A. 62 (10,0)	1,55 [1,13; 2,13] 0,006

² Daten aus: Schriftliche Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers

Endpunkt	Interventionsgruppe Ramucirumab + Docetaxel		Kontrollgruppe Placebo + Docetaxel	
	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	627	495 (78,9)	618	444 (71,8)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (z.B. Anämie, Neutropenie, febrile Neutropenie)	627	309 (49,3)	618	239 (38,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (z.B. Diarrhoe, Stomatitis)	627	84 (13,4)	618	69 (11,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (z.B. Ermüdung, Asthenie)	627	123 (19,6)	618	87 (14,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (z.B. Pneumonie)	627	87 (13,9)	618	78 (12,6)
Untersuchungen (z.B. Neutrophilenzahl erniedrigt, Leukozytenzahl erniedrigt)	627	123 (19,6)	618	99 (16,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (z.B. Appetit vermindert, Hyponatriämie)	627	79 (12,6)	618	46 (7,4)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	627	13 (2,1)	618	20 (3,2)
Erkrankungen des Nervensystems (z.B. Periphere sensorische Neuropathie)	627	40 (6,4)	618	33 (5,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (z.B. Dyspnoe)	627	79 (12,6)	618	106 (17,2)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	627	25 (4,0)	618	26 (4,2)
Gefäßerkrankungen (z.B. Hypertonie)	627	45 (7,2)	618	24 (3,9)
Herzerkrankungen	627	15 (2,4)	618	19 (3,1)
Verwendete Abkürzungen: ASBI: Average Symptom Burden Index; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire; k.A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LCSS: Lung Cancer Symptom Scale; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n.e.: nicht erreicht; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala				

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

ca. 5 900 – 15 400 Patienten

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: 13. 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 nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärzte für Innere Medizin und Pneumologie oder Fachärzte für Lungenheilkunde und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Patienten mit einem erhöhten Risiko für Blutungen wurden in der Studie REVEL nicht untersucht.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ramucirumab	81 566,68 €
Docetaxel	22 596,40 €
gesamt	104 163,08 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Docetaxel	22 596,40 €
Pemetrexed zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen	70 628,54 € 121,78 € - 166,06 €
Erlotinib	32 408,84 €
Gefitinib	39 695,21 €
Crizotinib	74 046,33 €
Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15.08.2016).	

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Art der Leistung	Kosten pro Packung	Behandlungstage pro Jahr	Jahreskosten pro Patient
Pemetrexed			
<u>Prämedikation</u>			
2 x 4 mg Dexamethason oral	72,04 €	51	73,48 €
Folsäure 350 - 1000 µg oral	12,13 €	365	44,27 - 88,55 €
Vitamin B ₁₂ 1000 µg i.m.	6,71 €	6	4,03 €
Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15.08.2016). Die Kostenberechnung für Folsäure erfolgt aufgrund der Einzeldosis von 400 µg der für die Kostenberechnung zur Verfügung stehenden, nicht teilbaren Tabletten bezogen auf eine Dosisspanne von 400 - 800 µg pro Tag, auch wenn in der Fachinformation eine Dosisspanne von 350 - 1000 µg angegeben ist.			

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 Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	17	1 207 €
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €

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