

# 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 20. Oktober 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. Oktober 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 15. Dezember 2016 (BAnz AT 30.12.2016 B4), wie folgt zu ändern:

### **I. Anlage XII wird wie folgt geändert:**

1. Die Angaben zu Ramucirumab in der Fassung des Beschlusses vom 16. Juli 2015 (BAnz AT 18.08.2015 B2) werden aufgehoben.
2. 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 FOLFIRI (Irinotecan, Folinsäure und 5-Fluorouracil) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem metastasierten Kolorektalkarzinom (mKRK) mit Tumorprogress während oder nach vorausgegangener Therapie mit Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin.“ nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

## Ramucirumab

Beschluss vom: 20. Oktober 2016  
In Kraft getreten am: 20. Oktober 2016  
BAnz AT 30.12.2016 B4

### Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 19. Dezember 2014):

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 (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

<b>1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b>
--

a) Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung der jeweiligen Zulassung.

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Therapie nach Maßgabe des Arztes:**

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

b) Ramucirumab als Monotherapie, wenn die Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Best-Supportive-Care

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive-Care:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

## Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>

### a) Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel

#### Studie Rainbow: Ramucirumab + Paclitaxel vs. Paclitaxel + Placebo

Endpunkt	Ramucirumab + Paclitaxel		Paclitaxel + Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz <sup>a</sup>
<b>Mortalität</b>					
Gesamtüberleben					
<i>Primäre Analyse (stratifiziert)<sup>b</sup></i>	330	9,6 [8,5;10,8] 256 (77,6)	335	7,4 [6,3;8,4] 260 (77,6)	HR: 0,807 [0,678; 0,962] p = 0,0169 + 2,2 Monate
<b>Morbidität</b>					
Progressionsfreies Überleben (PFS)					
<i>Primäre Analyse (stratifiziert)<sup>b</sup></i>	330	4,4 [4,2;5,3] 279 (84,5)	335	2,9 [2,8;3,0] 296 (88,4)	HR: 0,635 [0,536; 0,752] p < 0,0001 + 1,5 Monate
Symptomatik (EORTC QLQ-C30) <sup>d</sup> – Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik					
Fatigue	330	2,8 [2,3; 3,0] 194 (58,8)	335	2,8 [1,9; 3,0] 174 (51,9)	HR: 0,823 [0,666; 1,016] p = 0,0654
Übelkeit und Erbrechen	330	7,4 [4,6; 9,0] 121 (36,7)	335	4,4 [4,2; 5,6] 121 (36,1)	HR: 0,746 [0,574; 0,969] p = 0,0256 + 3,0 Monate
Schmerzen	330	4,2 [3,3; 4,6] 149 (45,2)	335	3,1 [2,9; 4,1] 137 (40,9)	HR: 0,808 [0,636; 1,027] p = 0,0705
Dyspnoe	330	5,3 [3,5; 6,5] 133 (40,3)	335	4,3 [3,5; 5,6] 110 (32,8)	HR: 0,992 [0,766; 1,286] p = 0,9486
Schlaflosigkeit	330	5,8 [4,3; 9,0] 118 (35,8)	335	4,3 [3,1; 5,8] 107 (31,9)	HR: 0,807 [0,617; 1,057] p = 0,1182

<sup>1</sup> Daten zur RAINBOW-Studie aus dem Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Ramucirumab vom 16. Juli 2015.

Endpunkt	Ramucirumab + Paclitaxel		Paclitaxel + Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz <sup>a</sup>
Appetitverlust	330	4,5 [4,2; 6,9] 133 (40,3)	335	4,6 [3,2; 5,6] 121 (36,1)	HR: 0,813 [0,631; 1,048] p = 0,1097
Verstopfung	330	5,6 [4,2; 7,7] 124 (37,6)	335	5,1 [4,2; 7,6] 93 (27,8)	HR: 0,980 [0,743; 1,292] p = 0,8856
Diarrhö	330	4,3 [4,1; 5,7] 138 (41,8)	335	5,0 [4,2; n. e.] 83 (24,8)	HR: 1,333 [1,007; 1,764] p = 0,0420 -0,7 Monate
Endpunkt	Ramucirumab + Paclitaxel (N = 330)		Paclitaxel + Placebo (N = 335)		Intervention vs. Kontrolle
Symptomatik (EORTC QLQ-C30) <sup>d</sup> – Responderanalysen bis Zyklus 2					
	<i>nicht verschlechtert n (%)</i>	<i>verschlechtert oder fehlende Werte n (%)</i>	<i>nicht verschlechtert n (%)</i>	<i>verschlechtert oder fehlende Werte n (%)</i>	<i>p-Wert<sup>c</sup></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
Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) – deskriptive Auswertung bis Zyklus 2					
	<i>mittlere Änderung zum Ausgangswert (SD)</i>		<i>mittlere Änderung zum Ausgangswert (SD)</i>		n.b.
	-0,5 (20,03)		1,7 (17,52)		n.b.

Endpunkt	Ramucirumab + Paclitaxel		Paclitaxel + Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz <sup>a</sup>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
EORTC QLQ-C30 <sup>o</sup> – Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität					
Globaler Gesundheitsstatus	330	3,0 [2,9; 4,2] 161 (48,8)	335	3,2 [2,9; 4,3] 136 (40,6)	HR: 0,929 [0,734; 1,176] p = 0,5413
Körperliche Funktion	330	4,2 [3,1; 4,6] 173 (52,4)	335	3,0 [2,9; 4,2] 148 (44,2)	HR: 0,834 [0,663; 1,048] p = 0,1159
Rollenfunktion	330	2,9 [2,8; 3,1] 190 (57,6)	335	2,9 [2,8; 3,1] 171 (51,0)	HR: 0,868 [0,703; 1,071] p = 0,1828
Emotionale Funktion	330	7,0 [4,6; 9,8] 112 (33,9)	335	4,2 [3,1; 5,5] 117 (34,9)	HR: 0,642 [0,491; 0,840] p = 0,0012 + 2,8 Monate
Kognitive Funktion	330	4,2 [4,2; 4,5] 150 (45,5)	335	3,0 [2,8; 4,2] 132 (39,4)	HR: 0,803 [0,633; 1,019] p = 0,0752
Soziale Funktion	330	2,9 [2,8; 4,2] 167 (50,6)	335	3,1 [2,9; 3,3] 140 (41,8)	HR: 0,933 [0,741; 1,175] p = 0,5389
Endpunkt	Ramucirumab + Paclitaxel (N = 330)		Paclitaxel + Placebo (N = 335)		Intervention vs. Kontrolle
EORTC QLQ-C30 <sup>o</sup> – Responderanalysen bis Zyklus 2					
	<i>nicht verschlechtert n (%)</i>	<i>verschlechtert oder fehlende Werte n (%)</i>	<i>nicht verschlechtert n (%)</i>	<i>verschlechtert oder fehlende Werte n (%)</i>	<i>p-Wert<sup>c</sup></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	Ramucirumab + Paclitaxel		Paclitaxel + Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz <sup>a</sup>
<b>Nebenwirkungen</b>					
Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses (UE):					
UE (gesamt)	327	n. b. 324 (99,1)	329	n. b. 322 (97,9)	HR: 1,150 [0,985; 1,342] n. b.
Schwerwiegende UE	327	7,1 [5,7; 9,3] 153 (46,8)	329	6,2 [4,4; 14,6] 139 (42,2)	HR: 0,897 [0,712; 1,131] p = 0,3612
UE vom CTCAE-Grad ≥ 3	327	1,4 [1,0; 1,8] 267 (81,7)	329	2,8 [1,9; 3,2] 206 (62,6)	HR: 1,461 [1,218; 1,753] p < 0,0001 -1,4 Monate
UE, die zum Therapieabbruch führten	327	10,6 [8,3; 12,5] 102 (31,2)	329	10,7 [8,5; n. e.] 80 (24,3)	HR: 0,965 [0,719; 1,296] p = 0,8101
Analyse wiederholt auftretender Ereignisse über die Zeit:					
Schwerwiegende UE	327	–	329	–	HR: 0,963 [0,760; 1,222]
UE vom CTCAE-Grad ≥ 3	327	–	329	–	HR: 1,625 [1,379; 1,916]
Endpunkt	N	Ramucirumab + Paclitaxel n (%)	N	Paclitaxel + Placebo n (%)	
Häufigste UE vom CTCAE-Grad ≥ 3: <sup>d</sup>					
Neutropenien	327	133 (40,7)	329	62 (18,8)	
Leukopenien	327	57 (17,4)	329	22 (6,7)	
Tumorprogression	327	47 (14,4)	329	59 (17,9)	
Hypertonien	327	46 (14,1)	329	8 (2,4)	
Häufigste UE von besonderem Interesse (≥ 10 %): <sup>d</sup>					
Hypertonie	327	78 (23,9)	329	16 (4,9)	
Blutungen/ Hämorrhagien	327	n. b.	329	n. b.	
Nasenbluten	327	100 (30,6)	329	23 (7,0)	
Proteinurie	327	54 (16,5)	329	20 (6,1)	
Leberschädigung/ -versagen	327	n. b.	329	n. b.	

Endpunkt	Ramucirumab + Paclitaxel		Paclitaxel + Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Monaten [95 %-KI] <sup>e</sup> <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI] <sup>e</sup> <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] <sup>f</sup> p-Wert <sup>g</sup> Absolute Differenz <sup>a</sup>
Zeit bis zum Auftreten eines UE von besonderem Interesse (jeglicher Grad): <sup>n</sup>					
Arterielle Thromboembolien	327	n. e. [n. e.; n. e.] 6 (1,8)	329	n. e. [n. e.; n. e.] 5 (1,5)	HR: 0,985 [0,299; 3,248] p = 0,9801
Blutungen/ Hämorrhagien	327	6,0 [5,2; 12,5] 137 (41,9)	329	n. e. [14,3; n. e.] 59 (17,9)	HR: 2,863 [2,027; 4,042] p < 0,0001
Blutungen/ Hämorrhagien: gastrointestinale Blutungen	327	n. e. [n. e.; n. e.] 33 (10,1)	329	n. e. [14,3; n. e.] 20 (6,1)	HR: 1,342 [0,766; 2,352] p = 0,3021
Herzinsuffizienz	327	n. e. [n. e.; n. e.] 8 (2,4)	329	n. e. [n. e.; n. e.] 4 (1,2)	HR: 1,727 [0,519; 5,749] p = 0,3670
Gastrointestinale Perforation	327	n. e. [n. e.; n. e.] 4 (1,2)	329	n. e. [n. e.; n. e.] 1 (0,3)	HR: 3,070 [0,340; 27,743] p = 0,2936
Hypertonie	327	n. e. [12,9; n. e.] 82 (25,1)	329	n. e. [n. e.; n. e.] 19 (5,8)	HR: 4,289 [2,603; 7,068] p < 0,0001
Infusionsreaktion	327	22,0 [n. e.; n. e.] 19 (5,8)	329	n. e. [n. e.; n. e.] 12 (3,6)	HR: 1,500 [0,724; 3,107] p = 0,2735
Proteinurie	327	19,6 [12,9; n. e.] 55 (16,8)	329	n. e. [n. e.; n. e.] 20 (6,1)	HR: 2,390 [1,430; 3,995] p = 0,0006
Nierenversagen	327	n. e. [17,3; n. e.] 22 (6,7)	329	n. e. [n. e.; n. e.] 14 (4,3)	HR: 1,211 [0,616; 2,384] p = 0,5781
Venöse Thromboembolien	327	n. e. [n. e.; n. e.] 13 (4,0)	329	22,2 [22,2; n. e.] 18 (5,5)	HR: 0,591 [0,287; 1,216] p = 0,1490
Leberschädigung/ -versagen	327	n. e. [17,3; n. e.] 54 (16,5)	329	n. e. [n. e.; n. e.] 41 (12,5)	HR: 1,168 [0,777; 1,757] p = 0,4542

- <sup>a</sup> Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung
- <sup>b</sup> Primäre Analyse (stratifiziert nach geografischer Region, Zeit bis zur Progression seit Beginn der Erstlinien-Therapie, messbare Erkrankung).
- <sup>c</sup> 2-seitiger exakter Fisher-Test „nicht verschlechtert“ (verbessert/stabil) vs. „verschlechtert/fehlende Daten“ im Vergleich der Behandlungsgruppen.
- <sup>d</sup> Es muss die längere Behandlungsdauer unter Ramucirumab+Paclitaxel berücksichtigt werden (18,9 Wochen vs. 12,1 Wochen).
- <sup>e</sup> Berechnet nach Kaplan-Meier.
- <sup>f</sup> Nicht stratifizierter, zweiseitiger log-rank p-Wert.
- <sup>g</sup> 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.
- <sup>h</sup> Median konnte für einen Teil der UE nicht berechnet werden (siehe auch Fußnote<sup>g</sup>).

Verwendete Abkürzungen: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); 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; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala; vs.: versus

b) Ramucirumab als Monotherapie, wenn die Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.



## **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 die Patientenpopulationen zu Buchstabe a) und b), da hierzu keine robuste Datengrundlage vorliegt.)*

## **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: 1. September 2016):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002829/WC500180724.pdf](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 fortgeschrittenen Karzinomen des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärzte für Innere Medizin und Gastroenterologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

##### a) Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ramucirumab	108 870,32 €
Paclitaxel zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	26 739,18 € 455,13 €
gesamt	136 064,63 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
patientenindividuell unterschiedlich	

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 01.10.2016)

##### 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 €	2	26	1 846 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	3	39	3 159 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
patientenindividuell unterschiedlich					

- b) Ramucirumab als Monotherapie, wenn die Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ramucirumab	108 870,32 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 01.10.2016)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

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 €	2	26	1 846 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
entfällt					

**II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 20. Oktober 2016 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 20. Oktober 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken