



zum 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

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 Ramucirumab (Cyramza®) gemäß Fachinformation	3
2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	5
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	10
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	10
2.4 Therapiekosten	10
3. Bürokratiekosten	14
4. Verfahrensablauf	14

1. Rechtsgrundlage

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

Am 25. Januar 2016 hat Ramucirumab (Cyramza[®]) die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten: „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.“

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 24. Februar 2016, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. Kapitel 5, § 8 Nr. 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Ramucirumab mit dem neuen Anwendungsgebiet eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Juni 2016 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 Ramucirumab 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 vorgetragene[n] Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung 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 Ramucirumab 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 Ramucirumab (Cyramza®) gemäß Fachinformation

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.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms in Kombination mit 5-Fluorouracil, Folinsäure und Irinotecan (FOLFIRI) in der Zweitlinientherapie ist:

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

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

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 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 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.

¹ Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22.04.2015. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1. Neben Ramucirumab sind im Anwendungsgebiet metastasiertes Kolorektalkarzinom Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen:

5-Fluorouracil, Tegafur, Calciumfolinat, Capecitabin, Mitomycin, Cisplatin, Oxaliplatin, Irinotecan, Bevacizumab, Cetuximab, Panitumumab, Aflibercept und Regorafenib.

zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlungen kommen palliativ die chirurgische Resektion und eine (neoadjuvante) Radio(-Chemo)therapie in Betracht.

zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse und Richtlinien des G-BA zu Arzneimitteltherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet vor:

Regorafenib: Beschluss vom 17. März 2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V.

Aflibercept: Beschluss vom 15. August 2013 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V.

zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Entscheidung des G-BA beruht, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. Dabei wurde für das vorliegende Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass sich die Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom im UICC²-Krankheitsstadium III bis IV befinden, ohne Indikation für eine Behandlung mit kurativer Zielsetzung.

Die Behandlungskonzepte des metastasierten kolorektalen Karzinoms mit palliativer Zielsetzung sind durch die Abfolge verschiedener Therapielinien charakterisiert. Patienten, die zuvor ein Oxaliplatin-haltiges Therapieregime erhalten haben, werden in der folgenden Therapielinie standardmäßig mit einer Irinotecan-haltigen Chemotherapie behandelt, entweder als Monotherapie oder als Bestandteil einer Kombinationstherapie.

Für Patienten, die in der Erstlinie 5-Fluoruracil, Folinsäure und Irinotecan (FOLFIRI) noch nicht erhalten haben und für die eine Polychemotherapie infrage kommt, liegt für die Kombinationschemotherapie aus FOLFIRI in der Zweitlinie entsprechende Evidenz vor. Zudem wird FOLFIRI für die vorliegende Therapiesituation durchweg in entsprechenden Leitlinien empfohlen.

Mit Aflibercept steht eine weitere, für das vorliegende Anwendungsgebiet zugelassene, in der Versorgung noch relativ neue Behandlungsoption zur Verfügung, deren therapeutischer Stellenwert derzeit noch nicht abschließend beurteilbar ist.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

² Union for International Cancer Control, 7. Auflage

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Ramucirumab wie folgt bewertet:

Für Ramucirumab, 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 ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

In der Gesamtbewertung der vorliegenden Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen wird kein Zusatznutzen von Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI festgestellt. Daher ist auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Ergebnisse der Studie RAISE vor.

In der doppelblinden, kontrollierten, multizentrischen Phase-III-Studie wurden insgesamt 1072 Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert. Untersucht wurde der Therapieeffekt von Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI (536 Patienten) gegenüber FOLFIRI (536 Patienten) in der Therapie von Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom.

In der Studie war FOLFIRI in beiden Behandlungsgruppen Bestandteil der Therapie, womit ein direkter Vergleich von Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie FOLFIRI vorliegt.

Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit einem metastasierten Kolorektalkarzinom im Krankheitsstadium IV mit Krankheitsprogression während oder nach vorangegangener Therapie mit Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin. Die Erkrankung war nicht kurativ resezierbar. Die Patienten mussten zum Zeitpunkt der Randomisierung einen ECOG³ Performance Status von ≤ 1 aufweisen.

Das durchschnittliche Alter der Studienpopulation lag bei 60 Jahren. Einen *KRAS*-Wildtyp wiesen 49,8% der Patienten in der Interventionsgruppe gegenüber 51,3% in der Vergleichsgruppe auf.

Primärer Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben. Als sekundäre Endpunkte wurden das progressionsfreie Überleben, die Krankheitssymptomatik, der Gesundheitszustand, die gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie unerwünschte Ereignisse erhoben. Nach Abbruch der Studienbehandlung konnten die Patienten weitere systemische Krebstherapien erhalten.

Für die Nutzenbewertung wurde der Datenschnitt für die finale Analyse der Studie vom 17. Juli 2014 (Erreichen des primären Endpunkts: Gesamtüberleben) herangezogen.

Die Studie RAISE gibt keinen Aufschluss über den Einfluss des *RAS*-Status, des VEGF-Status sowie weiterer Marker auf das Studienergebnis. Um den Effekt von Biomarkern auf den Therapieerfolg zu bestimmen, liegen von der European Medicines Agency Studienauflagen in Form von PAES⁴ vor.

³ Eastern Cooperative Oncology Group

⁴ Post Authorisation Efficacy Study

Ausmaß der Zusatznutzens

Mortalität

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben wurde in der Studie RAISE als primärer Endpunkt erhoben und war operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod, unabhängig von der Todesursache.

Die Ergebnisse der Studie RAISE zeigten eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens für die Behandlung mit Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI gegenüber FOLFIRI in Kombination mit Placebo (Hazard Ratio (HR) 0,84; 95%-Konfidenzintervall (KI) [0,73; 0,98]; $p = 0,022$). Die mediane Überlebenszeit im Verumarm (13,3 Monate) war gegenüber dem Kontrollarm (11,7 Monate) um 1,6 Monate verlängert.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegt ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Geschlecht“ (Interaktionstest $p = 0,049$) vor. Männer wiesen demnach im Verumarm mit 13,8 Monaten, gegenüber 12,4 Monaten im Kontrollarm, keinen statistisch signifikanten Unterschied der medianen Überlebenszeit auf. Demgegenüber erzielten Frauen in der Ramucirumab-Gruppe mit 12,7 Monaten eine statistisch signifikante mediane Verlängerung der Überlebenszeit (HR 0,74; 96%-KI [0,59; 0,91]; $p = 0,005$) von 2,0 Monaten gegenüber der Kontrollgruppe (10,7 Monate).

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das PFS wurde in der Studie RAISE als sekundärer Endpunkt erhoben und war operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Tod jeglicher Ursache. Zum Nachweis einer Progression anhand der RECIST-Kriterien⁵ wurden bildgebende Verfahren (Computertomographie, Magnetresonanztomographie) verwendet.

Der Verumarm (5,7 Monate) zeigte gegenüber dem Kontrollarm (4,5 Monate) eine statistisch signifikante Verlängerung des medianen progressionsfreien Überlebens (HR 0,79; 95%-KI [0,70; 0,90]; $p < 0,001$) von 1,2 Monaten.

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 Studie RAISE über den primären Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente „Krankheitsprogression“ erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

Die Symptomatik wurde mit den Symptomskalen des Patientenfragebogens EORTC QLQ-C30⁶ erhoben. Die Analysen der Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskalen (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) im Vergleich zum Ausgangswert (Responderanalysen) werden für die Nutzenbewertung herangezogen.

⁵ Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

⁶ European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-C30

Die vorliegenden Auswertungen zeigen anhand der entsprechenden Symptomskalen einen statistisch signifikanten Nachteil der Ramucirumab-FOLFIRI-Kombination gegenüber der Placebo-FOLFIRI-Kombination in der medianen Zeit bis zur Verschlechterung für die Endpunkte Fatigue (0,6 Monate Nachteil; HR 1,28; 95%-KI [1,11; 1,48]; $p = 0,001$), Appetitverlust (2,3 Monate Nachteil; HR 1,43; 95%-KI [1,22; 1,68]; $p < 0,001$) und Verstopfung (2,8 Monate Nachteil; HR 1,22; 95%-KI [1,02; 1,46]; $p = 0,031$).

Für die Endpunkte Übelkeit und Erbrechen, Schmerz, Dyspnoe, Schlaflosigkeit und Diarrhö zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die Endpunkte Appetitverlust (Interaktionstest $p < 0,001$) und Verstopfung (Interaktionstest $p = 0,008$) liegt ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Geschlecht“ vor. Frauen erfuhren im Interventionsarm keinen signifikanten Effekt auf die genannten Symptome. Demgegenüber liegen für Männer für die Endpunkte Appetitverlust (3,9 Monate Nachteil; HR 1,90; 95%-KI [1,54; 2,35]; $p < 0,001$) und Verstopfung (4,1 Monate Nachteil; HR 1,47; 95%-KI [1,16; 1,86]; $p = 0,002$) Anhaltspunkte für einen negativen Effekt der Ramucirumab-FOLFIRI-Kombination gegenüber dem Kontrollarm vor.

Gesundheitszustand (VAS des EQ-5D)

Die Erhebung des Gesundheitszustandes erfolgte in der Studie RAISE mittels der visuellen Analogskala (VAS) des Fragebogens EQ-5D, wobei 0 das schlechteste und 100 das beste Ergebnis darstellt. Jeder Patient musste den Fragebogen alle zwei Zyklen bis zum Zyklus 13, danach alle vier Zyklen und bei der letzten Visite ausfüllen.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand liegen Auswertungen der Studie RAISE nur auf Grundlage von weniger als 70% der Patienten vor. Damit ist ein bedeutsamer Teil der Patienten nicht in der Auswertung berücksichtigt, sodass die zugehörigen Ergebnisse für diesen Endpunkt nicht valide sind und nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit den Funktionsskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Die Analysen Zeit bis zur Verschlechterung der Funktionsskalen (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) im Vergleich zum Ausgangswert (Responderanalysen) werden für die Nutzenbewertung herangezogen.

Es zeigte sich für die mediane Zeit bis zur Verschlechterung für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus (1,5 Monate Nachteil; HR 1,32; 95%-KI [1,13; 1,55]; $p = 0,001$), körperliche Funktion (1,4 Monate Nachteil; HR 1,29; 95%-KI [1,09; 1,52]; $p = 0,003$), Rollenfunktion (1,1 Monate Nachteil; HR 1,38; 95%-KI [1,18; 1,61]; $p < 0,001$) und emotionale Funktion (2,3 Monate Nachteil; HR 1,24; 95%-KI [1,03; 1,50]; $p = 0,026$) ein statistisch signifikanter Nachteil der Ramucirumab-FOLFIRI-Kombination gegenüber der Placebo-FOLFIRI-Kombination.

Für die Skalen kognitive Funktion und soziale Funktion ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion und emotionale Funktion liegt ein Hinweis, für den Endpunkt Rollenfunktion ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Geschlecht“ vor. Bei Frauen hatte die Ramucirumab-FOLFIRI-Kombination keinen signifikanten Einfluss auf die genannten Endpunkte. Demgegenüber zeigten sich für Männer negative, statistisch signifikante Effekte durch die Behandlung mit der Ramucirumab-FOLFIRI-Kombination im Vergleich zur Placebo-FOLFIRI-Kombination für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus (2,3 Monate Nachteil; HR 1,40; 95%-KI [1,13;

1,72]; $p = 0,002$), körperliche Funktion (1,8 Monate Nachteil; HR 1,42; 95%-KI [1,14; 1,77]; $p = 0,001$), Rollenfunktion (1,8 Monate Nachteil; HR 1,57; 95%-KI [1,28; 1,92]; $p < 0,001$) und emotionale Funktion (1,8 Monate Nachteil; HR 1,41; 95%-KI [1,11; 1,80]; $p = 0,005$).

Nebenwirkungen

Die mediane Behandlungsdauer betrug 19 Wochen im Verumarm und 18 Wochen im Kontrollarm. Nebenwirkungen wurden bis zu 30 Tage nach Abbruch der Studienmedikation erhoben.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Für den Endpunkt SUE zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Ramucirumab-FOLFIRI-Kombination gegenüber der Placebo-FOLFIRI-Kombination (1,7 Monate Nachteil; HR 1,55; 95%-KI [1,34; 1,80]; $p < 0,001$). Die Gesamtrate der UEs mit CTCAE-Grad ≥ 3 war unter dem Verumarm (79%) deutlich höher als unter dem Kontrollarm (62%). Dabei zählten Neutropenie (21,7% versus 11,2%), eine erniedrigte Neutrophilenzahl (17,4% versus 12,1%) und Hypertonie (10,8% versus 2,8%) zu den am stärksten vertretenen UEs mit CTCAE-Grad ≥ 3 .

Therapieabbruch wegen UE

Für den Endpunkt Therapieabbruch wegen UE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil der Ramucirumab-FOLFIRI-Kombination gegenüber der Placebo-FOLFIRI-Kombination (HR 2,38; 95%-KI [1,79; 3,16]; $p < 0,001$). Im Verumarm haben 29,1% der Patienten die Therapie abgebrochen, während im Kontrollarm 13,3% der Patienten die Therapie abgebrochen haben.

Spezifische UE

Für die Endpunkte Blutungen/Hämorrhagien und Blutungen/Hämorrhagien: gastrointestinale Blutungen ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Ramucirumab-FOLFIRI-Kombination (HR 2,15; 95%-KI [1,73; 2,69]; $p < 0,001$; HR 1,77; 95%-KI [1,17; 2,65]; $p = 0,006$). Statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten des Verumarms zeigten sich außerdem für die unerwünschten Ereignisse peripheres Ödem (Relatives Risiko (RR) 2,25; 95%-KI [1,63; 3,09]; $p < 0,001$), Hand-Fuß-Syndrom (RR 2,34; 95%-KI [1,54; 3,55]; $p < 0,001$) und Kopfschmerz (RR 1,90; 95%-KI [1,33; 2,72]; $p < 0,001$).

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI liegen Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.

Es zeigt sich eine geringfügige Verlängerung der medianen Überlebensdauer bei gleichzeitig bedeutsamen Schadensaspekten. Eine Behandlung mit Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI führt zu Nachteilen in den Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in der Studie RAISE Hinweise oder Belege für eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Geschlecht“ gezeigt.

Eine Aufteilung der Gesamtpopulation in zwei Teilpopulationen wird jedoch nicht vorgenommen, da nicht ausgeschlossen werden kann, dass geschlechtsunabhängige Faktoren den beobachteten Effektmodifikationen zugrunde liegen. Daneben stützen weder Studien zu dem Wirkstoff in anderen Indikationsgebieten (nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom, Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs), noch Studienergebnisse zu pharmakologisch verwandten Wirkstoffen im Anwendungsgebiet (Aflibercept) die Effektmodifikation hinsichtlich des Geschlechts.

Unter Berücksichtigung dieser Aspekte und angesichts verbliebener Unsicherheiten, insbesondere bezüglich weiterer möglicher geschlechtsassoziierter jedoch nicht notwendigerweise in einem kausalen Zusammenhang zum biologischen Geschlecht stehender Einflussfaktoren, wurde der Zusatznutzen für diese Endpunktkategorien, trotz der beobachteten Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht, auf der Grundlage der Gesamtpopulation bewertet. Die beobachtete Effektmodifikation wird dennoch als ein relevantes Ergebnis der vorliegenden Nutzenbewertung betrachtet.

Bezogen auf die Gesamtpopulation stehen einem Überlebensvorteil von 1,6 Monaten Nachteile bei schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Therapieabbrüchen wegen UE und die spezifischen UE Blutungen/Hämorrhagien gegenüber. Darüber hinaus liegen für die Interventionsgruppe negative Effekte hinsichtlich der Krankheitssymptome Fatigue, Appetitverlust und Verstopfung sowie für die gesundheitsbezogene Lebensqualität in den Endpunkten globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion und emotionale Funktion vor.

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie RAISE auf die versorgungsrelevante Population ist mit Unsicherheiten behaftet. Das mediane Alter der Patienten der Studie RAISE betrug 62 Jahre. Demgegenüber steht in Deutschland ein medianes Erkrankungsalter von 72 Jahren für Frauen und von 75 Jahren für Männer⁷. Des Weiteren wurden in der Studie Patienten mit einem ECOG Performance Status > 1 nicht untersucht.

Unter Berücksichtigung der Stellungnahmen von medizinischen Sachverständigen, des Krankheitsstadiums sowie der vorliegenden Unsicherheit bezogen auf die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die klinische Behandlungspraxis, gelangt der G-BA bei dieser Abwägungsentscheidung zum Ergebnis, dass die patientenrelevanten negativen Effekte des neuen Wirkstoffs im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie derart von Bedeutung sind, dass der Vorteil hinsichtlich der erzielten gering ausgeprägten Verlängerung der Überlebensdauer im Rahmen der Zulassungsstudie in der Gesamtbewertung nicht überwiegt.

Im Ergebnis wird festgestellt, dass für Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem metastasierten Kolorektalkarzinom mit Tumorprogress während oder nach vorausgegangener Therapie mit Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

⁷ Robert Koch-Institut (RKI): Zentrum für Krebsregisterdaten: Krebs in Deutschland 2011/2012.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA legt seinem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen zugrunde.

Die im Beschluss genannte Spanne berücksichtigt die genannten Unsicherheiten in der Datenlage und spiegelt die bei der Herleitung erhaltenen minimalen und maximalen Werte wider. Aufgrund der Unsicherheiten sind jedoch sowohl eine Über- als auch eine Unterschätzung der Patientenzahlen möglich.

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 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.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. August 2016). Der Kostenangabe für die Behandlung mit Ramucirumab wird die entsprechend der Fachinformation für Cyramza® (Stand: Januar 2016) empfohlene Dosierung zugrunde gelegt. Die Kostenberechnung für Wirkstoffe, die in Abhängigkeit von Körperoberfläche oder Körpergewicht dosiert werden, wird ein Standardpatient (gemäß Mikrozensus 2013) mit einem Körpergewicht von 76,3 kg und einer Körpergröße von 1,72 m zugrunde gelegt. Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,89 m² (nach Du Bois 1916).

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr ¹	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ramucirumab	alle 14 Tage 8 mg/kg 610,4 mg	26	1	26
FOLFIRI ¹				
Irinotecan	alle 14 Tage 180 mg/m ² 340,2 mg	26	1	26
Folinsäure	alle 14 Tage 400 mg/m ² 756,0 mg	26	1	26
5-Fluorouracil (Bolus)	alle 14 Tage 400 mg/m ² 756,0 mg	26	1	26
5-Fluorouracil (Dauerinfusion)	alle 14 Tage für 46-48 h 2400 mg/m ² 4536,0 mg	26	1	26
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
FOLFIRI ¹				
Irinotecan	alle 14 Tage 180 mg/m ² 340,2 mg	26	1	26
Folinsäure	alle 14 Tage 400 mg/m ² 756,0 mg	26	1	26
5-Fluorouracil (Bolus)	alle 14 Tage 400 mg/m ² 756,0 mg	26	1	26
5-Fluorouracil (Dauerinfusion)	alle 14 Tage für 46-48 h 2400 mg/m ² 4536,0 mg	26	2	26
¹ Angesichts verschiedener FOLFIRI-Protokolle werden exemplarisch die Angaben aus der Fachinformation Cyramza [®] (Ramucirumab), Stand Januar 2016, verwendet.				

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärken	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ramucirumab	10 mg/ml	610,4 mg	2 x 100 mg	26	52 Dfl.
			1 x 500 mg	26	26 Dfl.
Irinotecan	20 mg/ml	340,2 mg	2 x 40 mg	26	52 Dfl.
			1 x 300 mg	26	26 Dfl.
Folinsäure	10 mg/ml	756,0 mg	1 x 800 mg	26	26 Dfl.
5-Fluorouracil (Bolus)	50 mg/ml	756,0 mg	1 x 1000 mg	26	26 Dfl.
5-Fluorouracil (Dauerinfusion)	50 mg/ml	4536,0 mg	1 x 5000 mg	26	26 Dfl.
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Irinotecan	20 mg/ml	340,2 mg	2 x 40 mg	26	52 Dfl.
			1 x 300 mg	26	26 Dfl.
Folinsäure	10 mg/ml	756,0 mg	1 x 800 mg	26	26 Dfl.
5-Fluorouracil (Bolus)	50 mg/ml	756,0 mg	1 x 1000 mg	26	26 Dfl.
5-Fluorouracil (Dauerinfusion)	50 mg/ml	4536,0 mg	1 x 5000 mg	26	26 Dfl.
Jeweils größte Packung Dfl.: Durchstechflasche					

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a und § 130 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.

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Arzneimittel, Wirkstärke, Darreichungsform und Packungs- größe)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Ramucirumab	647,75 € 100 mg (10 ml), 1 Durchstechflasche	610,72 € [1,77 € ³ ; 35,26 € ⁴]
	3143,93 € 500 mg (50 ml), 1 Durchstechflasche	2965,88 € [1,77 € ³ ; 176,28 € ⁴]
Irinotecan	92,74 € 40 mg (2 ml), 1 Durchstechflasche	87,09 € [1,77 € ³ ; 3,88 € ⁴]
	629,11 € 300 mg (15 ml), 1 Durchstechflasche	598,01 € [1,77 € ³ ; 29,33 € ⁴]
Folinsäure	304,32 € ⁵ 800 mg (80 ml), 1 Durchstechflasche	279,35 € [1,77 € ³ ; 23,20 € ⁴]
5-Fluorouracil	16,34 € ⁵ 1000 mg (20 ml), 1 Durchstechflasche	14,15 € [1,77 € ³ ; 0,42 € ⁴]
	33,69 € ⁵ 5000 mg (100 ml), 1 Durchstechflasche	30,12 € [1,77 € ³ ; 1,80 € ⁴]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Irinotecan	92,74 € 40 mg (2 ml), 1 Durchstechflasche	87,09 € [1,77 € ³ ; 3,88 € ⁴]
	629,11 € 300 mg (15 ml), 1 Durchstechflasche	598,01 € [1,77 € ³ ; 29,33 € ⁴]
Folinsäure	304,32 € ⁵ 800 mg (80 ml), 1 Durchstechflasche	279,35 € [1,77 € ³ ; 23,20 € ⁴]
5-Fluorouracil	16,34 € ⁵ 1000 mg (20 ml), 1 Durchstechflasche	14,15 € [1,77 € ³ ; 0,42 € ⁴]
	33,69 € ⁵ 5000 mg (100 ml), 1 Durchstechflasche	30,12 € [1,77 € ³ ; 1,80 € ⁴]
Stand Lauer-Taxe: 15. August 2016		
³ Rabatt nach § 130 SGB V		
⁴ Rabatt nach § 130a SGB V		
⁵ Festbetrag		

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es wurden 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 Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Regelmäßige Laborleistungen oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung, hinausgehen, wurden nicht berücksichtigt.

Ärztliche Behandlungskosten sowie für Routineuntersuchungen anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht abgebildet.

Sonstige GKV-Leistungen:

Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung und der Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern:

Die Hilfstaxe (Stand: 7. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 25. Februar 2016) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie (1) dynamisch verhandelt wird, (2) 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, (3) 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.

Nach der Hilfstaxe fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 €, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € jeweils pro applikationsfertiger Einheit an. Diese Beträge können in Verträgen unterschrieben 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 sowie die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.“

3. Bürokratiekosten

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 pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 19. Dezember 2014, eingegangen am 5. Januar 2015, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 24. Februar 2015 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 13. April 2015 statt.

Am 24. Februar 2016 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Ramucirumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 24. Februar 2016 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 Ramucirumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 30. Mai 2016 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Juni 2016 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Juni 2016.

Die mündliche Anhörung fand am 11. Juli 2016 statt.

Mit Schreiben vom 15. Juli 2016 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 27. Juli 2016 übermittelt.

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 Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 23. August 2016 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 1. September 2016 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	24. Februar 2015	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	5. Juli 2016	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	11. Juli 2016	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	19. Juli 2016 2. August 2016 16. August 2016	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	23. August 2016	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	1. September 2016	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 1. September 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken