

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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: „Ramucirumab ist in Kombination mit Docetaxel indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit Tumorprogress nach Platin-haltiger Chemotherapie.“

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 24. Februar 2016, d.h. 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 Stellungnahmen 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

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 Platin-haltiger Chemotherapie.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit Tumorprogress nach einer Platin-haltigen Chemotherapie ist:

- 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)

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.

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

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.
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 nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC) Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen grundsätzlich zugelassen:

Afatinib, Bevacizumab, Ceritinib, Cisplatin, Crizotinib, Docetaxel, Erlotinib, Etoposid, Gefitinib, Gemcitabin, Ifosfamid, Mitomycin, Necitumumab, Nintedanib, Nivolumab, Osimertinib, Paclitaxel, Pemetrexed, Vindesin, Vinorelbin

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung wird nicht in Betracht gezogen.

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

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten: Off-Label-Indikation für Carboplatin: Kombinationstherapie des fortgeschrittenen NSCLC

Crizotinib: Beschluss vom 2. Mai 2013 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Afatinib: Beschluss vom 5. November 2015 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Nintedanib: Beschluss vom 18. Juni 2015 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Ceritinib: Beschluss vom 17. Dezember 2015 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Nivolumab: Beschluss vom 4. Februar 2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Crizotinib (neues AWG): Beschluss vom 16. Juni 2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

zu 4. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sich die Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium IIIB bis IV befinden (Stadieneinteilung nach IASL², UIC³), ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie. Die Behandlung erfolgt palliativ. Nach Beendigung der Erstlinientherapie ist die weitere Behandlung abhängig vom Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand, Erfolg und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, Begleiterkrankungen, Tumorphistologie, Treibermutationen und dem Therapiewunsch des Patienten.

² IASLC = International Association for the Study of Lung Cancer

³ UIC = Union for International Cancer Control, 7. Auflage

Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet.

Für Patienten mit NSCLC, bei denen nach einer Platin-basierten Erstlinienchemotherapie eine weitere antineoplastische Therapie angezeigt ist, stehen auf Basis der vorliegenden Evidenz mit Docetaxel, Pemetrexed, Erlotinib, Gefitinib und Crizotinib, teilweise in Abhängigkeit von vorliegenden Treibermutationen, mehrere Therapieoptionen zur Verfügung.

Eine Überlegenheit im therapeutischen Nutzen für Gefitinib oder Erlotinib gegenüber Docetaxel oder Pemetrexed bei TKI⁴-naiven Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen lässt sich aus der vorliegenden Evidenz nicht ableiten, weshalb diese unter Beachtung des jeweiligen Zulassungsstatus als gleichermaßen zweckmäßige alternative Vergleichstherapien bestimmt worden sind. Dem Wirkstoff Crizotinib wurde vom G-BA in der Zweitlinientherapie gegenüber Docetaxel/Pemetrexed ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen attestiert. Dieser Beschluss war bis zum 1. Juli 2016 befristet, ein erneutes Nutzenbewertungsverfahren wird zurzeit durchgeführt. Für Patienten mit aktivierenden ALK-Mutationen wird vom G-BA neben Crizotinib deshalb weiterhin auch eine Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed als Therapieoption und damit als zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen.

Mit Nintedanib und Nivolumab stehen für das vorliegende Anwendungsgebiet zugelassene, in der Versorgung noch recht neue Behandlungsoptionen zur Verfügung, deren therapeutischer Stellenwert derzeit noch nicht abschließend beurteilbar ist.

Afatinib ist zwar unabhängig von Therapielinien zu Behandlung von TKI-naiven Patienten zugelassen, ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen wurde vom G-BA allerdings nur in der Erstlinientherapie gegenüber Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed bei Patienten mit EGFR-Mutation Del19 festgestellt.

Afatinib, Nintedanib und Nivolumab werden deshalb vom G-BA nicht als mögliche zweckmäßige Vergleichstherapie für Ramucirumab angesehen.

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

Konkretisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Gegenüber dem Wortlaut der ursprünglich festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie wird festgestellt, dass Crizotinib nur für Patienten mit aktivierenden ALK-Mutationen, die noch nicht mit Crizotinib vorbehandelt wurden, eine Therapieoption darstellt. Dies ist nötig, da Crizotinib seit der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auch zur Behandlung von therapie-naiven Patienten zugelassen wurde. Weiterhin wird Afatinib in der Aufzählung von Wirkstoffen ergänzt, nach deren Vorbehandlung keine Therapie mit Erlotinib oder Gefitinib erfolgen soll. Die Konkretisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie macht die Durchführung einer erneuten Dossierbewertung nicht erforderlich.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Ramucirumab wie folgt bewertet:

Für Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit Tumorprogress nach einer Platin-haltigen Chemotherapie ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

⁴ Tyrosinkinase-Inhibitor

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

Begründung:

Die Bewertung des G-BA basiert auf den vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier zum Nachweis des Zusatznutzens vorgelegten Daten der Pivotal-Studie REVEL.

In dieser randomisierten, doppelblinden, kontrollierten, multizentrischen Phase-III-Studie wurden insgesamt 1253 Patienten im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel (628 Patienten) oder Docetaxel in Kombination mit Placebo (625 Patienten) zugeteilt.

Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit einem metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) im Krankheitsstadium IV⁵ mit Krankheitsprogression nach einer einzigen vorausgegangenen Platin-haltigen Chemotherapie für dieses Krankheitsstadium. Die Patienten mussten zum Zeitpunkt der Randomisierung einen ECOG Performance Status von 0 oder 1 aufweisen. Ausgeschlossen wurden unter anderem Patienten mit einem relevanten Risiko für das Auftreten von Blutungen.

Die Studienteilnehmer waren durchschnittlich 61 Jahre alt und mehrheitlich Raucher (80%). Adenokarzinome lagen in der untersuchten Population häufiger vor als Plattenepithelkarzinome (58% versus 26%). Der überwiegende Teil der Patienten wurde nicht auf eventuell vorhandene Treibermutationen untersucht (EGFR/ALK).

Primärer Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben. Als sekundäre Endpunkte wurden das progressionsfreie Überleben, die Krankheitssymptomatik, der Gesundheitszustand sowie unerwünschte Ereignisse erhoben. Nach Abbruch der Studienbehandlung konnten die Patienten weitere systemische Krebstherapien erhalten, ein Wechsel von der Vergleichs- in die Interventionsgruppe war nicht vorgesehen.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer ergänzend dargestellten Ergebnisse der Studie JVCG werden im vorliegenden Verfahren nicht berücksichtigt. Bei der Studie JVCG handelt es sich ebenfalls um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte, multizentrische Studie zum Vergleich von Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel gegenüber Docetaxel in Kombination mit Placebo, die Übertragbarkeit von Ergebnissen einer ausschließlich in japanischen Zentren durchgeführten Studie auf den deutschen Versorgungskontext wird jedoch in diesem Anwendungsgebiet in Frage gestellt.

Ausmaß des Zusatznutzens

Mortalität

Gesamtüberleben

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

Für die Behandlung mit Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel zeigte sich gegenüber Docetaxel in Kombination mit Placebo eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens (Hazard Ratio (HR) 0,86; 95%-Konfidenzintervall (KI) [0,75; 0,98]; p = 0,023). Die mediane Überlebenszeit im Verumarm (10,51 Monate) war gegenüber der medianen Überlebenszeit im Kontrollarm (9,13 Monaten) um 1,38 Monate verlängert.

⁵ American Joint Committee on Cancer, 7. Auflage

Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegt ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“ vor (Interaktionstest: $p = 0,004$). Bei Patienten ≥ 65 Jahre hatte Ramucirumab keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit (HR 1,10; 95%-KI [0,89; 1,36], $p = 0,393$), positive Effekte (HR 0,74; 95%-KI [0,62; 0,87], $p < 0,001$) zeigten sich nur bei jüngeren Patienten (< 65 Jahre).

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben wurde in der Studie REVEL 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 RECIST⁶-Kriterien wurden bildgebende Verfahren (Computertomographie, Magnetresonanztomographie) verwendet, die alle sechs Wochen durchgeführt wurden.

Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) betrug 4,50 Monate für die Ramucirumab-Docetaxel-Kombination gegenüber 3,02 Monaten in der Kontrollgruppe (absolute Differenz: 1,48 Monate). Der Unterschied ist statistisch signifikant (HR 0,76; 95%-KI [0,68; 0,86], $p < 0,001$).

Auch für den Endpunkt PFS liegt ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“ vor (Interaktionstest: $p = 0,004$). Bei Patienten ≥ 65 Jahre hatte Ramucirumab keinen signifikanten Einfluss auf die progressionsfreie Überlebenszeit (HR 0,98; 95%-KI [0,81; 1,19], $p = 0,824$), positive Effekte (HR 0,68; 95%-KI [0,59; 0,79], $p < 0,001$) zeigten sich nur bei jüngeren Patienten (< 65 Jahre).

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 über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgte nicht symptombezogen, sondern 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.

LCSS (Lung Cancer Symptom Scale), ASBI - Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik

Zur Erhebung der Krankheitssymptomatik wurde der LCSS-Fragebogen verwendet. Ein Mittelwert der sechs Symptomskalen des Fragebogens kann als Average Symptom Burden Index (ASBI) ausgewertet werden und dient zur Erhebung der indikationsspezifischen Symptomatik. Die Schwere der Symptome wird auf einer visuellen Analogskala (VAS) von 100 mm Länge durch den Patienten markiert, wobei 0 dem geringsten und 100 dem stärksten Ausmaß des Symptoms entspricht.

Zeit bis zur Verschlechterung ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur erstmaligen Zunahme um mindestens 15 mm. Jeder Patient musste den Fragebogen zu jedem Zyklusende (alle 21 Tage) sowie letztmalig 30 Tage nach Abbruch der Studienmedikation ausfüllen.

Für die Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik, erhoben mittels ASBI des Fragebogens LCSS, zeigte sich in der Studie REVEL kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR 0,93; 95%-KI [0,75; 1,15], $p = 0,510$).

Gesundheitszustand (VAS des EQ-5D)

Die Erhebung des Gesundheitszustandes erfolgte in der Studie REVEL mittels der VAS (visuelle Analogskala) des Fragebogens EQ-5D, wobei 0 das schlechteste und 100 das beste Ergebnis darstellt. Jeder Patient musste den Fragebogen zum Ende jedes Zyklus (alle 21 Tage) sowie letztmalig 30 Tage nach Abbruch der Studienmedikation ausfüllen.

⁶ Response Evaluation Criteria In Solid Tumors

Für den Endpunkt Gesundheitszustand liegen Auswertungen der Studie REVEL 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

In der Endpunktkategorie Lebensqualität legt der pharmazeutische Unternehmer Analysen zum Gesamtscore des Fragebogens LCSS sowie der VAS des EQ-5D vor.

Der LCSS-Gesamtscore ist jedoch nicht für die Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität validiert. Die Ergebnisse zur Symptomatik, erhoben mittels des ASBI des Fragebogens LCSS, wurden bereits, wie auch die Ergebnisse der VAS des EQ-5D, der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet.

Somit sind keine relevanten Daten für eine Bewertung der Effekte von Ramucirumab auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität vorhanden.

Nebenwirkungen

Die mediane Behandlungsdauer betrug 15 Wochen im Verumarm und 12 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.

Für den Endpunkt SUE liegt ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“ vor (Interaktionstest: $p < 0,001$). Bei Patienten ≥ 65 Jahre zeigte Ramucirumab einen negativen Einfluss auf die Zeit bis zum ersten Auftreten eines SUEs (HR 1,54; 95%-KI [1,17; 2,03], $p = 0,002$). Jüngere Patienten (< 65 Jahre) profitierten von einer Behandlung mit Ramucirumab bezogen auf die Zeit bis zum ersten Auftreten eines SUEs (HR 0,70; 95%-KI [0,56; 0,87], $p = 0,001$).

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel gegenüber Docetaxel in Kombination mit Placebo (HR 1,21; 95%-KI [1,06; 1,38], $p = 0,004$).

Therapieabbruch wegen UE

Für den Endpunkt Therapieabbruch wegen UE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel gegenüber Docetaxel in Kombination mit Placebo. Es brachen mehr Patienten im Verumarm die Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab, als im Kontrollarm (RR: 1,79; 95%-KI [1,18; 2,71], $p = 0,006$).

Spezifische UE: Stomatitis (CTCAE-Grad ≥ 3), febrile Neutropenien (CTCAE-Grad ≥ 3) und Blutungen/Hämorrhagien

Für die spezifischen UE-Endpunkte Stomatitis (CTCAE-Grad ≥ 3), febrile Neutropenien (CTCAE-Grad ≥ 3) und Blutungen/Hämorrhagien zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel im Vergleich zum Kontrollarm (HR 2,59; 95%-KI [1,26; 5,36], $p = 0,008$; HR 1,90; 95%-KI [1,48; 2,44], $p < 0,001$; HR 1,55; 95%-KI [1,13; 2,13], $p = 0,006$). Die betreffenden UEs traten im Verumarm häufiger und früher auf als im Kontrollarm.

Antiangiogene Wirkstoffe wie Ramucirumab können das Risiko für Blutungen erhöhen. Bei der Beurteilung der Nebenwirkung Blutungen/Hämorrhagien ist zu berücksichtigen, dass sowohl NSCLC-Patienten mit einer früheren Lungenblutung als auch Patienten mit dem Nachweis für eine Tumorkavitation, Tumorinvasion oder Einbeziehung großer Blutgefäße

von der Teilnahme an der Studie REVEL ausgeschlossen waren. Ebenfalls ausgeschlossen wurden Patienten mit jeglicher Art an therapeutischer Antikoagulation und/oder chronischer Therapie mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAIDs) oder Antithrombotika⁷. Die Ergebnisse der Studie REVEL sind daher für diese, in der Indikation Lungenkarzinom bedeutsame Nebenwirkung, nur sehr eingeschränkt aussagekräftig.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Ramucirumab liegen Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen vor.

Es zeigt sich eine geringfügige Verlängerung der medianen Überlebensdauer, der allerdings relevante Nachteile bezogen auf Nebenwirkungen gegenüberstehen. Signifikante Effekte auf die Krankheitssymptomatik konnten nicht festgestellt werden, valide Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität lagen nicht vor.

Die Übertragbarkeit von Ergebnissen der Studie REVEL auf die Patienten in der GKV wird vom G-BA in Frage gestellt:

Die Vorteile im Gesamtüberleben wurden bei Patienten gezeigt, welche sich hinsichtlich des Alters von denen in der praktischen klinischen Versorgung anzutreffenden Patienten unterscheiden: Der Altersmedian der Studienteilnehmer lag bei 62 Jahren, das mittlere Erkrankungsalter beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom liegt in Deutschland jedoch zwischen 69 und 70 Jahren⁸. Dies ist vor dem Hintergrund einer belegten Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“ von besonderer Relevanz. Bei Patienten ≥ 65 Jahre hatte Ramucirumab keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten jedoch häufiger und früher auf, als unter der Monotherapie mit Docetaxel im Vergleichsarm.

Weiterhin wurden relevante Teilpopulationen im Anwendungsgebiet, wie Patienten mit einem erhöhten Risiko für Blutungen oder Patienten mit einem ECOG Performance Status > 1 , in der Studie REVEL aufgrund der gewählten Ausschlusskriterien nicht untersucht. Daher ist die Übertragbarkeit auf die in der Versorgung relevante Population eingeschränkt und mögliche Risiken für diese Patienten sind schwer zu beurteilen.

Unter Berücksichtigung der Stellungnahmen von medizinischen Sachverständigen, des Fehlens von belastbaren Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie der vorliegenden Unsicherheit bezogen auf die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die klinische Behandlungspraxis, gelangt der G-BA in einer Abwägungsentscheidung zu dem Ergebnis, dass die patientenrelevanten negativen Effekte des neuen Wirkstoffs und die Unsicherheit der Datengrundlage derart von Bedeutung sind, dass der mögliche Vorteil hinsichtlich der erzielten geringen Verlängerung der Überlebensdauer im Rahmen der Zulassungsstudie REVEL in der Gesamtbewertung des neuen Wirkstoffs nicht überwiegt.

Trotz der beobachteten Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“ wird im vorliegenden Fall keine Aufteilung der Gesamtpopulation in zwei Teilpopulationen vorgenommen, da eine starre Altersgrenze zur getrennten Ableitung eines Zusatznutzens (Patienten < 65 Jahre oder Patienten ≥ 65 Jahre) unter Berücksichtigung der Versorgungsrealität als problematisch erscheint. So fließen neben dem kalendarischen Alter unter anderem auch der Allgemeinzustand und die vorliegende Komorbidität in eine Therapieentscheidung des Arztes mit ein.

Im Ergebnis wird festgestellt, dass für Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit Tumorprogress nach einer Platin-haltigen Chemotherapie ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

⁷ Die Einnahme von Acetylsalicylsäure (ASS) in einer Dosierung von bis zu 325 mg/Tag war erlaubt.

⁸ 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

Die Anzahl der Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom, die für eine Behandlung mit Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel infrage kommt, bezieht sich auf die vom IQWiG in der Dossierbewertung durchgeführten Berechnungen.

Für die Anzahl der deutschen Patienten mit Lungenkarzinom wird als Untergrenze die 5-Jahres-Prävalenz für 2016 (85 657) und für die Obergrenze die 5-Jahres-Prävalenz für 2015 plus die erwartete Inzidenz für 2016 (84 114 + 57 245) herangezogen. Dem liegt die Annahme zugrunde, dass sowohl alle inzidenten Fälle eines Jahres eine Erstlinientherapie erhalten können als auch alle Fälle der 5-Jahres-Prävalenz für eine Folgetherapie infrage kommen.

Über sechs Rechenschritte wird diese Patientengruppe auf die Zielpopulation eingegrenzt:

1. Der Anteil der Lungenkrebspatienten mit NSCLC liegt bei ungefähr 80,3 - 82 %.
2. Davon befinden sich 61,6 - 66,1 % der Patienten im Stadium IIIB/IV.
3. Eine Erstlinientherapie wird in 76,9 - 78,5 % der Fälle durchgeführt.
4. Es wird angenommen, dass bei 66,3 % der NSCLC-Patienten eine Platin-haltige Erstlinienchemotherapie durchgeführt wird.
5. Nach einer Platin-haltige Erstlinienchemotherapie kommt in 31,3 - 44,4 % der Fälle eine Zweitlinientherapie infrage.
6. Ein Anteil von 86,8 % der deutschen Bevölkerung ist GKV-versichert.

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: 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.

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	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ramucirumab	alle 21 Tage 10 mg/kg 763,0 mg	17 Zyklen	1	17
Docetaxel	alle 21 Tage 75 mg/m ² 141,8 mg	17 Zyklen	1	17
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Docetaxel	alle 21 Tage 75 mg/m ² 141,8 mg	17 Zyklen	1	17
Pemetrexed	alle 21 Tage 500 mg/m ² 945,0 mg	17 Zyklen	1	17
Erlotinib	kontinuierlich 150 mg 1x täglich	kontinuierlich	365	365
Gefitinib	kontinuierlich 250 mg 1x täglich	kontinuierlich	365	365
Crizotinib	kontinuierlich 250 mg 2x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Ramucirumab	10 mg/ml	763,0 mg	3 x 100 mg	17	51 Dfl.
			1 x 500 mg	17	17 Dfl.
Docetaxel	20 mg/ml	141,8 mg	1 x 160 mg	17	17 Dfl.
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Docetaxel	20 mg/ml	141,8 mg	1 x 160 mg	17	17 Dfl.
Pemetrexed	500 mg	945,0 mg	2 x 500 mg	17	34 Dfl.
Erlotinib	150 mg	150 mg	1 Tabl.	365	365 Tabl.
Gefitinib	250 mg	250 mg	1 Tabl.	365	365 Tabl.
Crizotinib	250 mg	500 mg	2 Tabl.	365	730 Tabl.
Jeweils größte Packung Dfl.: Durchstechflaschen, Tabl.: Tabletten					

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 § 130 und § 130 a 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 Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Ramucirumab	647,75 € 100 mg (10 ml), 1 Durchstechflasche	610,72 € [1,77 € ³ ; 35,26 € ⁴]
Ramucirumab	3 143,93 € 500 mg (50 ml), 1 Durchstechflasche	2 965,88 € [1,77 € ³ ; 176,28 € ⁴]
Docetaxel	1 396,73 € 160 mg (8 ml), 1 Durchstechflasche	1 329,20 € [1,77 € ³ ; 65,76 € ⁴]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Docetaxel	1 396,73 € 160 mg (8 ml), 1 Durchstechflasche	1 329,20 € [1,77 € ³ ; 65,76 € ⁴]
Pemetrexed	2 533,24 € 500 mg, 1 Durchstechflasche	2 077,31 € [1,77 € ³ ; 454,16 € ⁴]
Erlotinib	2 887,67 € 150 mg, 30 Tabletten	2 663,74 € [1,77 € ³ ; 222,16 € ⁴]
Gefitinib	3 458,64 € 250 mg, 30 Tabletten	3 262,62 € [1,77 € ³ ; 194,25 € ⁴]
Crizotinib	6 087,77 ⁵ € 250 mg, 60 Tabletten	6 086,00 € [1,77 € ³]
Stand Lauer-Taxe: 15. August 2016		
³ Rabatt nach 130 SGB V		
⁴ Rabatt nach § 130a SGB V		
⁵ Taxe-Verkaufspreis (zusammengesetzt aus dem Erstattungsbetrag zuzüglich der Großhandels- und Apothekenzuschläge und der Mehrwertsteuer)		

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 oder 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 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 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 1. September 2014, eingegangen am 4. September 2016, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 28. Oktober 2014 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 10. November 2014 statt.

Am 24. Februar 2016 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 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.

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	28. Oktober 2014	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
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