

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

Vom 20. Oktober 2016

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	4
2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Ramucirumab (Cyramza®) gemäß Fachinformation	4
2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie	4
2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	7
a) Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel.....	7
b) Ramucirumab als Monotherapie, wenn die Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind	12
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	13
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	13
2.4 Therapiekosten	14
3. Bürokratiekosten	18
4. Verfahrensablauf	18

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

Das Arzneimittel Cyramza® mit dem Wirkstoff Ramucirumab wurde zunächst als ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen. Diese Zulassung als Orphan Drug erfolgte für das Anwendungsgebiet „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.“

Für dieses Anwendungsgebiet hat der G-BA am 16. Juli 2015 über die Nutzenbewertung von Ramucirumab auf Basis der gesetzlichen Regelungen zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln zur Behandlung eines seltenen Leidens (§ 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V) beschlossen.

Aufgrund der Zulassung für weitere Anwendungsgebiete wurde der Orphan-Status für das Arzneimittel Cyramza® aufgehoben, infolge dessen der pharmazeutische Unternehmer vom G-BA mit Schreiben vom 28. Januar 2016 aufgefordert wurde, Nachweise nach 5. Kapitel § 5 Abs. 1 bis 6 VerfO zu übermitteln und den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 29. April 2016, d.h. innerhalb von drei Monaten nach Erhalt der Aufforderung des G-BA, ein Dossier in entsprechender Anwendung der § 35a Abs.1 Satz 10 SGB V i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 6 und § 12 Nr. 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Ramucirumab eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Oktober 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 vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Zudem hat der G-BA für die Bewertung des Zusatznutzens von Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel (Patientenpopulation a) die Studienergebnisse (Studie RAINBOW) aus dem Erstbeschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Ramucirumab vom 16. Juli 2015 herangezogen. Dies ist gerechtfertigt, da sowohl das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers für das vorliegende Verfahren als auch der Beschluss des G-BA vom 16. Juli 2015 auf dergleichen Datengrundlage aus der Studie RAINBOW basiert. Der pharmazeutische Unternehmer hat bestätigt, dass sich zwischenzeitlich die Datenlage nicht geändert hat.

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:

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

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 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).

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Kombination von Ramucirumab mit Paclitaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ) mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- und fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie ist

- eine Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung der jeweiligen Zulassung.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für eine Monotherapie mit Ramucirumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ) mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- oder fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie, wenn diese Patienten für eine Kombinationstherapie von Ramucirumab mit Paclitaxel nicht geeignet sind, ist

- Best-Supportive-Care.

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.
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 vorliegenden Anwendungsgebiet Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen:
5-Fluorouracil, Carmustin, Doxorubicin, Epirubicin, Mitomycin, Tegafur/Gimeracil/Oteracil
- zu 2. Im vorliegenden Anwendungsgebiet kommt grundsätzlich die chirurgische Resektion in Betracht.
- zu 3. Zu Arzneimitteltherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse und Richtlinien des G-BA vor:
Tegafur/Gimeracil/Oteracil: Beschluss vom 20. Dezember 2012 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V
Ramucirumab: Beschluss vom 16. Juli 2015 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der Behandlung des fortgeschrittenen Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ) nach vorausgegangener platin- oder fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und unter Einbeziehung der Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften im vorliegenden Verfahren festgestellt.

Demnach wird für Patienten mit entsprechend gutem Allgemeinzustand eine Zweitlinienchemotherapie übereinstimmend empfohlen. Für die Patienten, die laut vorliegendem Anwendungsgebiet mit Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel behandelt werden (Patientenpopulation a), ist aufgrund der Anwendung von Paclitaxel davon auszugehen dass eine Chemotherapie grundsätzlich in Betracht kommt.

Die Evidenz für Behandlungsoptionen im Rahmen einer Zweitlinienchemotherapie ist insgesamt limitiert. In den Leitlinien, die bestimmte Wirkstoffe für die Zweitlinienchemotherapie explizit empfehlen, werden Paclitaxel, Docetaxel und Irinotecan empfohlen. Diese in den Leitlinien empfohlenen Wirkstoffe sind für die vorliegende Indikation nicht zugelassen. Die im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel mit den Wirkstoffen 5-Fluorouracil, Carmustin, Doxorubicin, Epirubicin, Mitomycin und der Fixkombination Tegafur/Gimeracil/Oteracil werden in den Leitlinien nicht explizit empfohlen. Aus der vorliegenden Evidenz lässt sich keine allgemeine Standardtherapie ableiten, die regelhaft gegenüber anderen zu präferieren wäre. Die Therapie erfolgt nach Maßgabe des Arztes.

Carmustin:

Derzeit ist kein Arzneimittel mit dem Wirkstoff Carmustin in Deutschland im Verkehr.

Für die Patienten, die laut vorliegendem Anwendungsgebiet für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind (Patientenpopulation b), ist davon auszugehen, dass eine Chemotherapie grundsätzlich nicht Betracht kommt. Für diese Patienten steht nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse keine weite-

re, alternative tumorspezifische Standardtherapie zur Verfügung. Die weitere Behandlung erfolgt patientenindividuell mit dem Ziel der Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität (Best-Supportive-Care).

Änderung gegenüber der ursprünglich festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Für die Patientenpopulation a) wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie ursprünglich wie folgt gefasst: „Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung der jeweiligen Zulassung“.

Unter Berücksichtigung der Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften im vorliegenden Verfahren lässt sich nicht feststellen, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet objektive, patientenindividuelle Kriterien bei der Therapieentscheidung für oder gegen eine der in Betracht kommenden Zweitlinienchemotherapien regelhaft zum Tragen kommen. Deshalb wird von der Maßgabe einer „patientenindividuellen Therapie“ für den vorliegenden Beschluss abgesehen und die zweckmäßige Vergleichstherapie für die betreffende Patientenpopulation wie folgt gefasst: „Eine Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung der jeweiligen Zulassung“.

Die Bewertung des Zusatznutzens bleibt hiervon unberührt.

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel wie folgt bewertet:

a) Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel

Für die Kombination von Ramucirumab mit Paclitaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ) mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- und fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie liegt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen vor.

Begründung:

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der Studie RAINBOW, der pivotalen Zulassungsstudie für Ramucirumab + Paclitaxel im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Hierbei handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, multizentrische Studie zum Vergleich von Ramucirumab + Paclitaxel gegenüber Paclitaxel. In die Studie eingeschlossen wurden Patienten mit einem metastasierten oder einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogression während oder innerhalb von 4 Monaten nach einer Erstlinientherapie mit einer Kombination aus Platin- und Fluoropyrimidin-Wirkstoff mit oder ohne Anthrazyklin (Epirubicin oder Doxorubicin).

Insgesamt wurden 665 Patienten im Verhältnis 1:1 den Behandlungsarmen randomisiert zugeteilt, 330 Patienten in den Interventionsarm (Ramucirumab + Paclitaxel) und 335 Patienten in den Kontrollarm (Placebo + Paclitaxel).

Die Studie wurde im Zeitraum von Dezember 2010 bis Juli 2013 (finaler Datenschnitt) in 170 Zentren in 27 Ländern in Nord- und Südamerika, Australien, Europa und Asien durchgeführt.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens von Ramucirumab + Paclitaxel erfolgt im Vergleich zu einer „Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung der jeweiligen Zulassung“.

In der Studie RAINBOW war für die Kontrollgruppe eine Monotherapie mit Paclitaxel per Studienprotokoll vorgegeben. Somit bestand für den Studienarzt keine Auswahlmöglichkeit aus mehreren Therapieoptionen, die im vorliegenden Anwendungsgebiet in Betracht kommen. In den Leitlinien wird Paclitaxel neben weiteren Wirkstoffen, z.B. Docetaxel und Irinotecan, als eine Behandlungsoption in der Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms explizit empfohlen. Paclitaxel, wie auch Docetaxel und Irinotecan, sind für die vorliegende Indikation nicht zugelassen. Die Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen, deren zugelassene Anwendung die vorliegende Indikation umfasst (z. B. 5-Fluorouracil, Mitomycin, Epirubicin, Doxorubicin), werden in den Leitlinien nicht explizit als Behandlungsoption empfohlen. Die Evidenz für Therapieoptionen in der Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms ist insgesamt limitiert. Eine allgemeine Standardtherapie, die regelhaft gegenüber anderen zu präferieren wäre, lässt sich nicht bestimmen. Zudem lässt sich unter Einbeziehung entsprechender Stellungnahmen von medizinischen Fachgesellschaften im vorliegenden Verfahren nicht feststellen, dass bei der Therapieentscheidung im vorliegenden Anwendungsgebiet regelhaft Kriterien zum Tragen kommen, die für oder gegen eine der in Betracht kommenden Zweitlinienchemotherapien sprechen.

Vor diesem Hintergrund sieht der G-BA in der besonderen Therapie- und Versorgungssituation im vorliegenden Anwendungsgebiet einen medizinischen Sachgrund, der es ausnahmsweise rechtfertigt, die Daten aus der Studie RAINBOW zur Ermöglichung einer Nutzenbewertung von Ramucirumab heranzuziehen.

Der G-BA weist darauf hin, dass er auch künftig an den in den Bestimmungen zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V (AM-Nutzen und 5. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA) festgelegten Grundsätzen festhält, somit auch an der in 5. Kap. § 6 Abs.3 S.2 Nr.1 VerfO festgelegten Anforderung, dass die Vergleichstherapie in der zur Nutzenbewertung herangezogenen klinischen Studie zulassungskonform eingesetzt wird.

Soweit das in dieser Studie als Komparator eingesetzte Paclitaxel nicht zulassungskonform angewendet worden ist, können daraus keine Schlussfolgerungen über dessen Zweckmäßigkeit in der zulassungsüberschreitenden Anwendungsform in der Regelversorgung von Versicherten in der GKV abgeleitet werden. Eine solche Bewertung bliebe der Entscheidung nach § 35c SGB V vorbehalten.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Gesamtüberleben

Im Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen; die mediane Überlebenszeit betrug 9,6 Monate unter Ramucirumab + Paclitaxel gegenüber 7,4 Monaten unter der Behandlung mit Paclitaxel, womit eine Verlängerung der Überlebenszeit von 2,2 Monaten im Median unter der Behandlung mit Ramucirumab + Paclitaxel erzielt worden ist (Hazard Ratio: 0,807 [0,678; 0,962], p-Wert = 0,0169).

Angesichts des fortgeschrittenen Krankheitsstadiums und einer insgesamt schlechten Prognose wird die unter Ramucirumab + Paclitaxel erzielte Verlängerung der Überlebenszeit als klinisch relevante und mehr als eine nur geringfügige Verbesserung gewertet.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Für die Behandlung mit Ramucirumab + Paclitaxel zeigt sich gegenüber Paclitaxel eine statistisch signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS): 4,4 Monate versus 2,9 Monate im Median (Hazard Ratio: 0,635 [0,536; 752], $p < 0,0001$).

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 RAINBOW über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente 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.

Symptomatik

Die Symptomatik wurde in der Studie RAINBOW mittels der Symptomskalen des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Es liegen Analysen der Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik sowie Responderanalysen vor.

Aufgrund der bereits ab dem 3. Erhebungszeitpunkt (4. Zyklus der Behandlung) sehr geringen Rücklaufquoten von 53 % bzw. 37 % in den beiden Studienarmen, die zu den

folgenden Erhebungszeitpunkten weiter abnehmen, sind die Analysen der Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik potenziell verzerrt und kritisch zu betrachten. Bei der Responderanalyse werden nur die Daten bis zum 2. Erhebungszeitpunkt (2. Zyklus der Behandlung) berücksichtigt.

Als klinische Relevanzschwelle (minimal important difference (MID)) wurde eine Veränderung von mindestens 10 Punkten gewählt. Die eindeutige klinische Relevanz dieses Schwellenwertes in der Indikation Magenkrebs ist allerdings nicht abschließend beurteilbar, weshalb die Ergebnisse nur eingeschränkt interpretiert werden können.

In der Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik zeigt sich für Ramucirumab + Paclitaxel ein statistisch signifikanter Vorteil bei Übelkeit und Erbrechen und ein statistisch signifikanter Nachteil bei Diarrhö. Bei den weiteren erfassten Symptomen – Fatigue, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust und Verstopfung – liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor. In der Responderanalyse zum Zyklus 2 zeigt sich für alle Symptome kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Insgesamt lässt sich aus diesen Ergebnissen zur Symptomatik weder ein Vorteil noch ein Nachteil von Ramucirumab + Paclitaxel ableiten.

Gesundheitszustand

Der Gesundheitszustand wurde durch die VAS (visuelle Analogskala) des Fragebogens EQ-5D erfasst. Diese Daten werden unter der Kategorie Morbidität dargestellt und bewertet.

Aufgrund sehr geringer Rücklaufquoten bereits ab dem 3. Erhebungszeitpunkt (4. Zyklus der Behandlung) und dem damit einhergehenden Verzerrungspotential werden die Daten nur bis Zyklus 2 berücksichtigt. Zu diesem Zeitpunkt zeigt sich, basierend auf den deskriptiven Auswertungen, in beiden Behandlungsgruppen keine relevante Änderung im EQ-5D-VAS gegenüber der Baseline-Erhebung.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) lässt sich somit weder ein Vorteil noch ein Nachteil von Ramucirumab + Paclitaxel ableiten.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie RAINBOW anhand der Funktionsskalen des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben.

Es liegen Analysen der Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie Responderanalysen vor. Wie bereits oben dargelegt, sind aufgrund der sehr geringen Rücklaufquoten des Fragebogens ab dem 3. Erhebungszeitpunkt (4. Zyklus der Behandlung) die Analysen der Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität potenziell verzerrt und kritisch zu betrachten. Bei der Responderanalyse werden nur die Daten bis zum 2. Erhebungszeitpunkt (2. Zyklus der Behandlung) berücksichtigt.

Als klinische Relevanzschwelle (minimal important difference (MID)) wurde eine Veränderung von mindestens 10 Punkten gewählt. Die eindeutige klinische Relevanz dieses Schwellenwertes in der Indikation Magenkrebs ist allerdings nicht abschließend beurteilbar, weshalb die Ergebnisse nur eingeschränkt interpretiert werden können.

Aus den Analysen der Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität geht für die Skala zur emotionalen Funktion ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil für Ramucirumab + Paclitaxel hervor. Bei den übrigen Skalen zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Bei den Responderanalysen zum 2. Zyklus zeigt sich für die Skalen der körperlichen, emotionalen, kognitiven und Rollenfunktion ein statistisch signifikanter Vorteil für Ramucirumab + Paclitaxel. Bei den übrigen Skalen zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Zusammengefasst liegen auf Basis der vorliegenden Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität teilweise statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Ramucirumab + Paclitaxel vor, bei zugleich keinen statistisch signifikanten negativen Ergebnissen. Diese Daten sind aufgrund der oben beschriebenen Limitationen mit großer Unsicherheit behaftet und haben daher eine nur sehr geringe Aussagekraft, weshalb sie nur eingeschränkt für die Gesamtbewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen werden.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) hat in der Studie RAINBOW nahezu jeder Patient mindestens einmal erfahren. Unter Ramucirumab + Paclitaxel waren im Vergleich zur Behandlung mit Paclitaxel insgesamt mehr Patienten von mindestens einem schwerwiegenden UE (SUE) und schweren UE vom CTCAE-Grad ≥ 3 betroffen. Zudem kam es unter Ramucirumab + Paclitaxel häufiger zu Therapieabbrüchen aufgrund eines UE. Hierbei sind allerdings die unterschiedlichen Behandlungsdauern in den beiden Behandlungsgruppen (18,9 Wochen im Median unter Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel vs. ca. 12,1 Wochen im Median unter Paclitaxel) zu berücksichtigen. Um diesem Ungleichgewicht bezüglich der unterschiedlichen Behandlungsdauern zu begegnen, werden neben den Ereignisraten in der jeweiligen Behandlungsgruppe zudem die vorliegenden zeitadjustierten bzw. Time-to-Event-Analysen herangezogen.

Häufigste unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad ≥ 3

Die unter Ramucirumab + Paclitaxel gegenüber Paclitaxel am häufigsten aufgetretenen Ereignisse vom CTCAE-Grad ≥ 3 waren Neutropenien (40,7 vs. 18,8 %), Leukopenien (17,4 vs. 6,7 %), Hypertonien (14,1 vs. 2,4 %) und das Eintreten einer Tumorprogression (14,4 vs. 17,9 %).

Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses (UE)

Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsdauern in den beiden Behandlungsgruppen werden zudem die zeitadjustierten bzw. Time-to-Event-Analysen herangezogen. In der Analyse zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede für die Endpunkte UE (gesamt), schwerwiegende UE (SUE) und Therapieabbruch aufgrund eines UE. Dagegen zeigt sich in der Time-to-Event-Analyse eine statistisch signifikante Zunahme von schwere UE vom CTCAE-Grad ≥ 3 unter Ramucirumab + Paclitaxel gegenüber Paclitaxel.

Auch bei der ergänzend durchgeführten zeitgewichteten Analyse der mean cumulative functions (MCF), die auch wiederholt auftretende Ereignisse erfasst, wurde für schwere UE vom Grad ≥ 3 ein statistisch signifikanter Nachteil für Ramucirumab + Paclitaxel gegenüber Paclitaxel festgestellt. Hinsichtlich der schwerwiegenden UE (SUE) zeigte diese Analyse keinen Unterschied.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (jeglicher Grad)

In der Studie traten unter Ramucirumab + Paclitaxel vor allem Hypertonien, Blutungen / Hämorrhagien und Proteinurien vermehrt auf. Dieses Ergebnis zeigt sich auch in den Time-to-Event-Analysen.

In Anbetracht aller Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen zeigt sich hinsichtlich der Bewertung der Nebenwirkungen insgesamt ein Nachteil für Ramucirumab + Paclitaxel gegenüber Paclitaxel.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ramucirumab + Paclitaxel zur Behandlung des fortgeschrittenen Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener Platin- und Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie liegen Ergebnisse zur Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen aus der Studie RAINBOW vor.

In der Gesamtbetrachtung wird der Vorteil hinsichtlich der erzielten geringen Verlängerung der Überlebenszeit sowie einem positiven Ergebnis zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter Berücksichtigung des Nachteils bei den Nebenwirkungen als eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens bewertet.

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Ramucirumab + Paclitaxel gegenüber Paclitaxel auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als gering ein.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingeschätzt. Das Verzerrungspotential der Endpunkte wird, mit Ausnahme eines hohen Verzerrungspotenzials bei den Endpunkten zu unerwünschten Ereignissen, als niedrig eingeschätzt.

Die vorliegenden Daten zur Symptomatik, zum Gesundheitszustand und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind jedoch aufgrund oben beschriebener Limitationen mit großer Unsicherheit behaftet und haben daher eine nur sehr geringe Aussagekraft. In der vorliegenden Indikation – einer palliativen Therapiesituation bei einer fortgeschrittenen Tumorerkrankung mit einer limitierten Überlebenszeit der Patienten – werden Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität grundsätzlich ein hoher Stellenwert in der Nutzenbewertung beigemessen. In der vorliegenden Bewertung, in der eine geringe Verlängerung der Überlebenszeit einer signifikanten Zunahme von teils schweren Nebenwirkungen gegenübersteht, wiegt die nur sehr geringe Aussagekraft der vorliegenden Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität schwer, weshalb die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen als „Anhaltspunkt“ eingestuft wird.

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

Für Ramucirumab als Monotherapie 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, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Für den Nachweis eines Zusatznutzens legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Ergebnisse der Studie REGARD vor. Hierbei handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, multizentrische Zulassungsstudie zum Vergleich von Ramucirumab + Best-Supportive-Care gegenüber Best-Supportive-Care.

Die Studie REGARD ist nicht geeignet den Zusatznutzen von Ramucirumab als Monotherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet zu bewerten, da die Studie nicht darauf ausgelegt war, die relevante Patientenpopulation laut zugelassenem Anwendungsgebiet – also Patienten, die für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind – abzubilden.

Nach den Ein- oder Ausschlusskriterien der REGARD-Studie wurde die Studienpopulation nicht danach ausgewählt, inwieweit für die Patienten eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel infrage kommt. Kriterien hätten beispielsweise Kontraindikationen gegenüber Paclitaxel oder auch ein reduzierter Allgemeinzustand der Patienten sein können, weshalb eine Chemotherapie für diese Patienten nicht in Betracht kommt. Allerdings weist der hohe Anteil der Patienten, welche nach Ende der Studienbehandlung eine Chemotherapie erhielten (29 % nach Ramucirumab + Best-Supportive-Care und 38 % nach Best-Supportive-Care), darauf hin, dass eine Chemotherapie für einen relevanten Teil der Studienpatienten noch infrage gekommen wäre. Angesichts des progredienten Verlaufs der vorliegenden Erkrankung kann zudem angenommen werden, dass zu Studienbeginn noch mehr Patienten für eine Chemotherapie infrage gekommen wären als zum Studienende.

Die oben angeführten Kritikpunkte werden auch im *European Public Assessment Report (EPAR)* adressiert. Aus Sicht der EMA erfüllt nur ein Teil der in der Studie untersuchten Patienten die Kriterien für die zugelassene Ramucirumab-Monotherapie, wobei die Höhe des Anteils unklar ist. Einige Mitglieder des *Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)* warnen ausdrücklich davor, die Ergebnisse der Studie auf die zugelassene Patientenpopulation zu übertragen, da der Anteil der relevanten Patienten unbekannt sei und auf jeden Fall unterhalb von 66 % liege.²

Im vorliegenden Verfahren wurden keine Belege dafür vorgelegt, dass es sich bei den eingeschlossenen Patienten in der Mehrheit um die Patientenpopulation laut zugelassenem Anwendungsgebiet handelt oder dass die Studienergebnisse auf die von der Zulassung umfasste Population für die Monotherapie mit Ramucirumab übertragbar sind.

Zusammengefasst ist die Studie REGARD nicht geeignet den Zusatznutzen einer Monotherapie mit Ramucirumab für die Patientenpopulation laut zugelassenem Anwendungsgebiet zu bewerten, da die Studie nicht darauf ausgelegt war diese Patientenpopulation abzubilden, der Anteil dieser Patientenpopulation in der Studie nicht zur Bestimmung des Zusatznutzens ausreicht und eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf diese Patientenpopulation nicht belegt ist.

² European Medicines Agency. CHMP assessment report: Cyramza, vom 25. September 2014.

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).

Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Erstbeschluss über die Nutzenbewertung von Ramucirumab vom 16. Juli 2015 zugrunde gelegt.

Im vorliegenden Dossier ermittelt der pharmazeutische Unternehmer eine Spannweite von ca. 900 bis 4 700 Patienten. Die untere Grenze der Spannweite wird als Unterschätzung beurteilt, die obere Grenze ist mit großer Unsicherheit behaftet, weshalb nicht davon ausgegangen wird, dass diese Zahlen eine bessere Schätzung der Patientenzahlen gegenüber dem Erstbeschluss darstellen und deshalb auch nicht für den vorliegenden Beschluss herangezogen werden.

Eine Unterteilung der Patientenzahl in die Patientenpopulationen a) „Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel“ und b) „Ramucirumab als Monotherapie, wenn die Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind“ kann nicht vorgenommen werden, da hierzu keine verlässliche Datengrundlage vorliegt.

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: 1. September 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 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.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Oktober 2016).

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.

1) Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel

Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Die Evidenz für Behandlungsoptionen im Rahmen einer Zweitlinienchemotherapie ist insgesamt limitiert. In den Leitlinien, die bestimmte Wirkstoffe für die Zweitlinienchemotherapie explizit empfehlen, werden Paclitaxel, Docetaxel und Irinotecan empfohlen. Diese in den Leitlinien empfohlenen Wirkstoffe sind für die vorliegende Indikation nicht zugelassen. Die im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel mit den Wirkstoffen 5-Fluorouracil, Carmustin, Doxorubicin, Epirubicin, Mitomycin und der Fixkombination Tegafur/Gimeracil/Oteracil werden in den Leitlinien nicht explizit empfohlen. Aus der vorliegenden Evidenz lässt sich keine allgemeine Standardtherapie ableiten, die regelhaft gegenüber anderen zu präferieren wäre. Die Therapie erfolgt nach Maßgabe des Arztes.

Vor diesem Hintergrund erachtet es der G-BA für nicht zielführend, die Therapiekosten anhand der Kosten für einzelne Therapieoptionen abzubilden und stellt fest, dass die Therapiekosten patientenindividuell unterschiedlich sind.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:				
Ramucirumab	28-Tage-Zyklus: Tag 1 und 15	13 ³	2	26
Paclitaxel	28-Tage-Zyklus: Tag 1, 8 und 15	13	3	39
Zweckmäßige Vergleichstherapie:				
patientenindividuell unterschiedlich				

³ Rechnerisch auf ein Jahr standardisiert.

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

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:				
Ramucirumab	14-Tage-Zyklus: Tag 1	26 ³	1	26
Zweckmäßige Vergleichstherapie:				
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich			

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 76,3 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,89 m² (Berechnung nach Du Bois 1916).

1) Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Ramucirumab	8 mg/kg	610,4 mg	2 x 100 mg 1 x 500 mg	26	52 x 100 mg 26 x 500 mg
Paclitaxel	80 mg/m ²	151,2 mg	2 x 100 mg	39	78 x 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
patientenindividuell unterschiedlich					

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

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Ramucirumab	8 mg/kg	610,4 mg	2 x 100 mg 1 x 500 mg	26	52 x 100 mg 26 x 500 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Ramucirumab	647,75 € 100 mg, 1 Durchstechflasche 3 143,93 € 500 mg, 1 Durchstechflasche	610,72 € [1,77 € ⁴ ; 35,26 € ⁵] 2 965,88 € [1,77 € ⁴ ; 176,28 € ⁵]
Paclitaxel	361,20 € 100 mg, 1 Durchstechflasche	342,81 € [1,77 € ⁴ ; 16,62 € ⁵]

Stand Lauer-Taxe: 1. Oktober 2016

Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, für die Applikation des Arzneimittels (z. B. Infusionsbehältnisse, Infusionsbestecke), für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs, sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie z. B. Blutbildbestimmungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendun-

⁴ Rabatt nach § 130 SGB V

⁵ Rabatt nach § 130a SGB V

gen im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen) anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht berücksichtigt.

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten ⁶	Kosten pro Leistung ⁷	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Paclitaxel	Prämedikation: ⁸		11,67	39	455,13 €
	Dexamethason 2 x 20 mg/Tag, oral	100 x 4 mg: 72,04 €	7,20 €	39	280,80 €
	Diphenhydramin 50 mg/Tag, i.v.	100 x 20 mg: 61,95 €	1,86 €	39	72,54 €
	Ranitidin 50 mg/Tag, i.v.	5 x 50 mg: 13,06 €	2,61 €	39	101,79 €

Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie a) dynamisch verhandelt wird, b) 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, c) 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 (Stand: 7. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 1. März 2016) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € 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 Apothekenverkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

⁶ Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (§ 130 SGB V und § 130a SGB V); Stand Lauer-Taxe: 1. Oktober 2016

⁷ Anteilige Kosten an den Kosten pro Packung für Verbrauch pro Behandlungstag.

⁸ Angaben aus Fachinformation Paclitaxel Accord (Stand: 04/2015)

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 16. Februar 2016, eingegangen am 18. Februar 2016, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 22. März 2016 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 31. März 2016 statt.

Am 29. April 2016 hat der pharmazeutische Unternehmer fristgerecht, d.h. innerhalb von drei Monaten nach Erhalt der Aufforderung des G-BA, ein Dossier in entsprechender Anwendung der § 35a Abs.1 Satz 10 SGB V i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 6 und § 12 Nr. 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA ein Dossier zur Nutzenbewertung von Ramucirumab beim G-BA eingereicht.

29. April 2016, d.h. innerhalb von drei Monaten nach Erhalt der Aufforderung des G-BA, ein Dossier in entsprechender Anwendung der § 35a Abs.1 Satz 10 SGB V i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 6 und § 12 Nr. 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 29. April 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 28. Juli 2016 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. August 2016 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. August 2016.

Die mündliche Anhörung fand am 5. September 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 11. Oktober 2016 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. Oktober 2016 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	22. März 2016	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	30. August 2016	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	5. September 2016	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	13. September 2016 27. September 2016 4. Oktober 2016	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. Oktober 2016	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. Oktober 2016	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 20. Oktober 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken