

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ramucirumab (neues Anwendungsgebiet: hepatozelluläres Karzinom)

Vom 20. Februar 2020

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	4
2.1.4 Kurzfassung der Bewertung.....	9
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	9
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	9
2.4 Therapiekosten	10
3. Bürokratiekosten	13
4. Verfahrensablauf	13

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 folgenden 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

Der Wirkstoff Ramucirumab (Cyramza[®]) wurde am 1. Februar 2015 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 1. August 2019 hat Ramucirumab die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 28. August 2019 ,d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Ramucirumab mit dem neuen Anwendungsgebiet (Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulären Karzinom) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Dezember 2019 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 als Monotherapie indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulärem Karzinom, die ein Serum-Alpha-Fetoprotein (AFP) von ≥ 400 ng/ml aufweisen und die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulärem Karzinom ohne kurative Therapieintention und für die eine lokoregionäre Therapie nicht in Frage kommt, die ein Serum-Alpha-Fetoprotein (AFP) von ≥ 400 ng/ml aufweisen und die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden

- Best-Supportive-Care
oder
- Cabozantinib

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 dagegensprechen.

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 5.0 vom 10.07.2017. 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. Gemäß Zulassungsstatus stehen die Wirkstoffe Cabozantinib, Mitomycin, Sorafenib und Regorafenib zur Verfügung. Regorafenib ist derzeit in Deutschland nicht im Handel.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht. Es wird davon ausgegangen, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet sowie eine kurative Behandlung (entsprechend BCLC-Stadium 0 und A) als auch eine lokoregionäre Therapie im BCLC-Stadium B, insbesondere eine transarterielle (Chemo)-Embolisation (TACE oder TAE), nicht (mehr) infrage kommen.
- zu 3. Für das Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse oder Richtlinien des G-BA für Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen vor:
 - Qualitätssicherungsmaßnahmen bei Protonentherapie des inoperablen hepatozellulären Karzinoms; Beschluss vom 16. Juli 2009, 27. November 2015 und 27. Juli 2017
 - Bewertung nach § 137h SGB V: Ultraschallgesteuerter hoch-intensiver fokussierter Ultraschall zur Behandlung des hepatozellulären Karzinoms; Beschluss vom 16. März 2017
 - Cabozantinib: Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vom 6. Juni 2019
- zu 4. Insgesamt sind die Behandlungsmöglichkeiten im vorliegenden Anwendungsgebiet limitiert. Nach aktuellen Leitlinienempfehlungen sollen Patienten mit fortgeschrittenem Leberzellkarzinom im Stadium Child-Pugh A nach Progress unter einer Sorafenibtherapie entweder allein mit bestmöglicher supportiver Therapie mit dem Ziel der Linderung von Krankheitssymptomen sowie der Verbesserung der Lebensqualität oder zusätzlich zur bestmöglichen supportiven Therapie mit Cabozantinib behandelt werden.

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 wie folgt bewertet:

Beleg für einen geringen Zusatznutzen.

Begründung:

In die vorliegende Nutzenbewertung wurden eine Teilpopulation der Studie REACH und die gesamte REACH-2 Studie in Form einer Metaanalyse eingeschlossen. Beide Studien sind randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde, multizentrische Studien, in denen jeweils eine Behandlung mit Ramucirumab + BSC mit einer Behandlung von Placebo + BSC verglichen wurde. Um in die Studien eingeschlossen zu werden, mussten die Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulärem Karzinom bereits eine Therapie mit Sorafenib erhalten haben. Laut Studienprotokollen durften nur Patienten mit ECOG-Performance Status 0 oder 1 sowie mit nur leicht eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Stadium A) in die Studien eingeschlossen werden.

Die REACH-Studie war eine negative Studie, das Ziel einer Gesamtüberlebenszeitverlängerung wurde nicht erreicht. Die nachträgliche Analyse von Subgruppen zeigte allerdings einen signifikanten Vorteil für Ramucirumab bei Patienten mit einem AFP-Wert ≥ 400 ng/ml. Dieses Ergebnis wurde als hypothesengenerierend gewertet und war Grundlage von REACH-2. In REACH-2 wurden nur Patienten mit einem AFP-Wert ≥ 400 ng/ml aufgenommen. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird eine metaanalytische Bewertung der Daten der Teilpopulation der Patienten mit AFP ≥ 400 ng/ml aus der REACH-Studie (119 Patienten im Ramucirumab + BSC-Arm und 131 Patienten im Placebo + BSC-Arm) und aller Patienten aus der REACH-2-Studie vorgenommen (Randomisierung von 292 Patienten im Verhältnis 2:1; 197 Patienten im Ramucirumab + BSC-Arm und 95 Patienten im Placebo + BSC-Arm).

Die Randomisierung der Patienten in der REACH-Studie erfolgte stratifiziert nach geografischer Region und nach Ätiologie der Erkrankung zu Studienbeginn. In der Studie REACH-2 erfolgte die Randomisierung stratifiziert nach geografischer Region, nach makrovaskulärer Invasion und nach dem ECOG-PS.

Die Behandlung mit Ramucirumab erfolgte in beiden Studien entsprechend der Fachinformation. In der Studie REACH traten bei 29 (24,4 %) bzw. 18 (14,1 %) Patienten im Ramucirumab + BSC-Arm bzw. Placebo + BSC-Arm unerwünschte Ereignisse auf, die zu einer Dosisanpassung führten. In der Studie REACH-2 war eine solche Dosisanpassung aufgrund von UEs bei 67 (34,0 %) bzw. 12 (12,6 %) Patienten im Ramucirumab + BSC-Arm bzw. Placebo + BSC-Arm notwendig. In beiden Studien sollen Patienten eine unterstützende Therapie zur Linderung von Symptomen und Komplikationen im Sinne von BSC erhalten.

Sowohl in der REACH- als auch in der REACH-2-Studie erfolgte die Behandlung bis zum Krankheitsprogress, inakzeptabler Toxizität oder Widerruf der Einwilligung.

Nach Abbruch der Studienmedikation erhielten in der REACH-Studie 36,1 % bzw. 24,4 % und in der REACH-2-Studie 26,9 % bzw. 28,4 % der Patienten im Prüf- bzw. Kontrollarm eine systemische, nicht radiologische Tumorthapie.

Für die Gesamtpopulation der Studie REACH war die finale Analyse nach 438 Todesfällen geplant und wurde im März 2015 durchgeführt. In der Studie REACH-2 war die finale Analyse nach 221 Todesfällen geplant und erfolgte mit dem Datenschnitt im März 2018.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Für das Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ramucirumab + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC (Hazard Ratio (HR): 0,69 [95 %-Konfidenzintervall (KI): 0,57; 0,84]; p-Wert $<0,001$). Im Median war das Gesamtüberleben im Interventionsarm gegenüber dem Kontrollarm um 3,05 Monate verlängert (8,08 vs. 5,03 Monate im Median). Dies wird als geringe Verlängerung des Gesamtüberlebens bewertet. Somit ergibt sich für diesen Endpunkt ein Zusatznutzen, welcher in seinem Ausmaß als gering gewertet wird.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das PFS war in beiden REACH-Studien definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Krankheitsprogresses oder bis zum Tod durch jegliche Ursache, je nachdem, welches Ereignis früher eintrat. Die Progression wurde mittels bildgebender Verfahren anhand der RECIST-Kriterien beurteilt.

Die Ereigniszeitanalyse zum PFS in der gepoolten Patientenpopulation (Patienten der Teilpopulation AFP \geq 400 ng/ml aus der REACH-Studie und alle Patienten aus der REACH-2 Studie) ergab einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Ramucirumab + BSC gegenüber Placebo + BSC (stratifiziertes HR: 0,572; [95% KI: 0,472; 0,694]; p-Wert $<$ 0,0001). Das PFS war für Patienten im Ramucirumab+BSC-Arm (2,8 Monate) im Vergleich zu Patienten im Placebo+BSC-Arm (1,5 Monate) im Median um 1,3 Monate verlängert.

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 vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren (nach RECIST 1.1). 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.

Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS)

In den Studien REACH und REACH-2 wurde der Gesundheitszustand über den EQ-5D anhand der visuellen Analogskala (VAS) erhoben.

Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung gegenüber dem Ausgangswert vor. Als *minimal important difference* (MID) legt der pharmazeutische Unternehmer eine Veränderung von 7 mm bzw. 10 mm als Sensitivitätsanalyse fest und verweist diesbezüglich auf die Studie von Pickard et al., 2007.

In der Dossierbewertung des IQWiG wurde diese Responderanalyse nicht herangezogen, da die der Herleitung der MID zugrundeliegende Studie (Pickard et al., 2007) vom IQWiG als nicht geeignet eingestuft wird, um die Validität der MID zu belegen. Begründet wird dies zum einen dadurch, dass die genannte Arbeit keine Längsschnittstudie zur Ermittlung der MID beinhaltet, welche in der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion zur Ableitung einer validen MID vorausgesetzt werde. Darüber hinaus werden die in der Studie verwendeten Anker ECOG-PS und FACT-G Summenscore vom IQWiG als ebenfalls nicht zur Ableitung einer MID geeignet erachtet. Vor dem Hintergrund, dass Responderanalysen auf Basis einer MID für eine klinische Bewertung von Effekten gegenüber einer Analyse von standardisierten Mittelwertunterschieden allgemeine Vorteile aufweisen und unter Berücksichtigung dessen, dass die infrage stehende Validierungsstudie in früheren Bewertungen bereits herangezogen worden ist, werden vom G-BA in der vorliegenden Bewertung die Responderanalysen trotzdem zur Beurteilung der Effekte auf die Symptomatik herangezogen.

Die Responderanalysen der gepoolten Auswertungen zeigen auf der Basis einer MID von 7 mm einen statistisch signifikanten, im Ausmaß jedoch geringen Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Ramucirumab + BSC gegenüber Placebo + BSC; auf Basis einer MID von 10 mm zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Diese Ergebnisse werden als nicht hinreichend bewertet, um für den Endpunkt Gesundheitszustand mit der erforderlichen Sicherheit einen Vorteil im Nutzen ableiten zu können.

Der pharmazeutische Unternehmer legte zusätzlich zu den Ereigniszeitanalysen für die Studie REACH-2 Auswertungen auf der Basis von Mittelwertdifferenzen vor. Diese Auswertungen sind aber nicht verwertbar, aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte und stark sinkender Rücklaufquoten mit zum Teil zwischen den Therapiearmen relevanten Unterschieden.

Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8)

Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen mit unterschiedlichen Responsekriterien vor: Verschlechterung um ≥ 3 Punkte (Sensitivitätsanalysen für ≥ 2 und ≥ 4 Punkte) sowie eine im Stellungnahmeverfahren eingereichte Responderanalyse mit einem Responsekriterium von ≥ 5 Punkten. Obgleich zu diesen Responsekriterien keine Validierung vorliegt, wird vor dem Hintergrund der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion zur Anforderung an Responsekriterien das Responsekriterium von ≥ 5 Punkten für die vorliegende Bewertung herangezogen. Für das Responsekriterium von ≥ 5 Punkten zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ramucirumab + BSC gegenüber Placebo + BSC.

Lebensqualität

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in den Studien REACH und REACH-2 nicht mit geeigneten Instrumenten erhoben.

Nebenwirkungen

Aufgrund der unterschiedlich langen Beobachtungszeiten in den Behandlungsarmen werden Ereigniszeitanalysen herangezogen.

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

Die Gesamtrate der UEs wird nur ergänzend dargestellt, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind.

Schwerwiegende UE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse

Für die Nutzenbewertung liegen für die Endpunkte schwerwiegende UEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs Ereigniszeitanalysen vor.

Für die benannten Endpunkte zeigt sich in der Metaanalyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ramucirumab + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Spezifische unerwünschte Ereignisse

Bezüglich spezifischer UE zeigen die jeweiligen Ereignisraten und Kaplan-Meier-Kurven für die spezifischen UE „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, „Hyperbilirubinämie“ und „Untersuchungen“, dass diese UEs im Ramucirumab + BSC-Arm seltener und später auftreten als im Placebo + BSC-Arm. Es ergibt sich jeweils ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Ramucirumab + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC. Die spezifischen UE „Periphere Ödeme“, „Kopfschmerzen“ und „Hypertonie“ treten dagegen im Ramucirumab + BSC-Arm häufiger und früher auf als im Placebo + BSC-Arm. Daraus ergibt sich jeweils ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Ramucirumab + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu Nebenwirkungen liegen statistisch signifikante Unterschiede bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen vor. Bei diesen zeigen sich positive und negative Effekte von Ramucirumab + BSC gegenüber Placebo + BSC. In der Gesamtbetrachtung aller Endpunkte wird in der Kategorie Nebenwirkungen weder ein Vorteil noch ein Nachteil von Ramucirumab + BSC gegenüber Placebo + BSC festgestellt.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens zu Ramucirumab zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulärem Karzinom, die ein Serum-Alpha-Fetoprotein (AFP) von ≥ 400 ng / ml aufweisen und die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden, liegen aus der Metaanalyse (umfasst Teilpopulation der Patienten mit AFP ≥ 400 ng/ml aus der REACH-Studie und Patienten aus der REACH-2-Studie) Ergebnisse zur Mortalität, zur Morbidität und zu Nebenwirkungen vor.

Für das Gesamtüberleben zeigt sich in der Metaanalyse ein Vorteil von Ramucirumab + BSC gegenüber Placebo + BSC, welcher in seinem Ausmaß als gering eingestuft wird.

In der Kategorie Morbidität zeigte sich für den Endpunkt Symptomatik (gemessen über den FHSI-8) ein statistisch signifikanter und als klinisch relevant bewerteter Effekt zugunsten von Ramucirumab + BSC.

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen aus den Studien REACH und REACH-2 keine geeigneten Daten vor. Somit kann nicht beurteilt werden, inwieweit sich die Therapie mit Ramucirumab + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC auf die Lebensqualität der Patienten auswirkt. Aussagen zur Lebensqualität wird insbesondere in der hier vorliegenden fortgeschrittenen, palliativen Therapiesituation ein hoher Stellenwert beigemessen.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu Nebenwirkungen liegen statistisch signifikante Unterschiede bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen vor. Bei diesen zeigen sich positive und negative Effekte von Ramucirumab + BSC gegenüber Placebo + BSC. In der Gesamtbetrachtung aller Endpunkte wird in der Kategorie Nebenwirkungen weder ein Vorteil noch ein Nachteil von Ramucirumab + BSC gegenüber Placebo + BSC festgestellt.

In der Gesamtbewertung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Ramucirumab + BSC in der Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulärem Karzinom, die ein Serum-Alpha-Fetoprotein (AFP) von ≥ 400 ng/ml aufweisen und die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden, ein geringer Zusatznutzen im Vergleich zu Placebo + BSC festgestellt wird.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt mit den Studien REACH und REACH-2 auf Basis von zwei randomisierten, doppelblinden und direktvergleichenden Phase-III-Studien. Aus der Studie REACH war nur die Teilpopulation der Patienten mit einem Serum-AFP-Spiegel ≥ 400 ng/ml für die Nutzenbewertung relevant. Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotential wird für die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben ebenso als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt Symptomatik und für die Endpunkte zu den Nebenwirkungen (SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Abbruch wegen UEs und spezifische UEs) wird als hoch eingestuft. Eine Herabstufung der Aussagesicherheit für die Gesamtbewertung ist jedoch nicht gerechtfertigt.

Somit wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Beleg“ eingestuft.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens zu Ramucirumab zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulärem Karzinom, die ein Serum-Alpha-Fetoprotein (AFP) von ≥ 400 ng / ml aufweisen und die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden, liegen Ergebnisse zur Mortalität, zur Morbidität und zu Nebenwirkungen vor.

Für das Gesamtüberleben zeigt sich in der Metaanalyse ein geringer Vorteil von Ramucirumab + BSC gegenüber Placebo + BSC.

Ein weiterer Vorteil von Ramucirumab im Vergleich zu Best-Supportive-Care zeigt sich in einer Verbesserung der Symptomatik.

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine geeigneten Daten vor, so dass nicht beurteilt werden kann, inwieweit sich die Therapie mit Ramucirumab + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC auf die Lebensqualität der Patienten auswirkt.

In der Gesamtbetrachtung aller Endpunkte wird in der Kategorie Nebenwirkungen weder ein Vorteil noch ein Nachteil von Ramucirumab + BSC gegenüber Placebo + BSC festgestellt.

In der Gesamtschau wird ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen für Ramucirumab + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC in der Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulärem Karzinom, die ein Serum-Alpha-Fetoprotein (AFP) von ≥ 400 ng/ml aufweisen und die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden, abgeleitet.

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).

Zur Berechnung der Patientenzahlen für diesen Beschluss werden die Patientenzahlen aus dem Beschluss von Cabozantinib vom 6. Juni 2019 zugrunde gelegt (1.280 – 4.900 Patienten). Bei diesen handelt es sich um erwachsene Patienten mit Leberzellkarzinom ohne kurative Therapieintention und für die eine lokoregionäre Therapie nicht in Frage kommt und die vorher Sorafenib erhalten haben. Es besteht eine große Unsicherheit in Bezug auf die Berechnung des Anteils der Patienten, welche einen AFP-Wert ≥ 400 ng/ml aufweisen. Dieser beruht auf 2 Publikationen (Ganten 2017 und Hennenfent 2017), aus welchen eine Spanne von 37,61 % bis 45,1 % resultiert.

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: 28. Oktober 2019):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cyramza-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Ramucirumab soll nur durch in der Therapie von Patienten mit hepatozellulärem Karzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärzte für Gastroenterologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

In die Studie wurden ausschließlich Patienten eingeschlossen, welche ein Child-Pugh-Stadium A aufwiesen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Februar 2020).

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Die Therapiekosten für eine Best-Supportive-Care sind patientenindividuell unterschiedlich.

Da Best-Supportive-Care als eine eigenständige zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt worden ist, wird Best-Supportive-Care auch bei dem zu bewertenden Arzneimittel sowie bei der weiteren zweckmäßigen Vergleichstherapie abgebildet.

Dabei kann die Best-Supportive-Care in Art und Umfang bei dem zu bewertenden Arzneimittel und der Vergleichstherapie in einem unterschiedlichen Ausmaß anfallen.

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/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ramucirumab	kontinuierlich, alle 14 Tage	26,1	1	26,1
+ Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Best-Supportive-Care				
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich			
Cabozantinib				
Cabozantinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
+ Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich			

Verbrauch:

Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht: 77,0 kg).²

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ramucirumab	8 mg/kg KG	616 mg	1 x 500 mg + 2 x 100 mg	26,1	26,1 x 500 mg + 52,2 x 100 mg
+ Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Best-Supportive-Care					
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich				
Cabozantinib					
Cabozantinib	60 mg	60 mg	1 x 60 mg	365,0	365 x 60 mg
+ Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich				

Kosten:

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.

² Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenaufgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ramucirumab 500 mg	1 IFK	2.141,07 €	1,77 €	119,00 €	2.020,30 €
Ramucirumab 100 mg	1 IFK	440,91 €	1,77 €	23,80 €	415,34 €
+ Best-Supportive-Care ³	Patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Best-Supportive-Care					
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich				
Cabozantinib					
Cabozantinib 60 mg	30 FTA	5.709,38 €	1,77 €	322,79 €	5.384,82 €
+ Best-Supportive-Care ³	Patientenindividuell unterschiedlich				
Abkürzungen: IFK = Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; FTA = Filmtabletten					

Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2020

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden 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 Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

³ Die Kosten für Best-Supportive-Care werden an dieser Stelle zusätzlich abgebildet, da Best-Supportive-Care auch eine eigenständige zweckmäßige Vergleichstherapie darstellt.

Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: Schiedsspruch zur Festlegung der mg-Preise für parenterale Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln in der Onkologie in der Hilfstaxe nach § 129 Abs. 5c Sätze 2-5 SGB V vom 19. Januar 2018) 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 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, 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

Am 28. August 2019 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 3 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Ramucirumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 29. August 2019 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. November 2019 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Dezember 2019 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Dezember 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 6. Januar 2020 statt.

Mit Schreiben vom 6. Januar 2020 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 31. Januar 2020 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 11. Februar 2020 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. Februar 2020 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	27. August 2019	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	6. Januar 2020	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	14. Januar 2020 21. Januar 2020 4. Februar 2020	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. Februar 2020	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. Februar 2020	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 20. Februar 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken