

# 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: NSCLC, 1. Linie, EGFR-Mutation, Kombination mit Erlotinib)**

Vom 20. August 2020

### **Inhalt**

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage .....</b>	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung.....</b>	<b>2</b>
	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 .....	7
	2.1.4 Kurzfassung der Bewertung.....	12
	2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....	15
	2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	16
	2.4 Therapiekosten .....	16
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekosten .....</b>	<b>16</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf .....</b>	<b>23</b>

## **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 23. Januar 2020 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 14. Februar 2020, 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 „Cyramza ist in Kombination mit Erlotinib indiziert zur Erstlinien-Therapie von erwachsenen Patienten mit einem metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit aktivierenden epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor- (epidermal growth factor receptor = EGFR-) Mutationen“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Mai 2020 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://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. 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 Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Ramucirumab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Ramucirumab (Cyramza®) gemäß Fachinformation**

Cyramza ist in Kombination mit Erlotinib indiziert zur Erstlinien-Therapie von erwachsenen Patienten mit einem metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit aktivierenden epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor-(epidermal growth factor receptor = EGFR-) Mutationen

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

a) Erwachsene Patienten mit metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R<sup>2</sup> oder del 19<sup>3</sup>; Erstlinientherapie:

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Ramucirumab in Kombination mit Erlotinib:  
Afatinib oder Gefitinib oder Erlotinib oder Osimertinib

b) Erwachsene Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R<sup>2</sup> oder del 19<sup>3</sup>; Erstlinientherapie:

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Ramucirumab in Kombination mit Erlotinib:  
eine patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit von der aktivierenden EGFR-Mutation unter Auswahl von:

- Afatinib, Gefitinib, Erlotinib, Osimertinib
- Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed)

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

<sup>2</sup> Exon 21-Substitutionsmutation

<sup>3</sup> Exon 19-Deletion

- Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) (vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie)
  - Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel
- und
- Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patienten mit ECOG-Performance-Status 2 als Alternative zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung).

#### 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.
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 zur Erstlinienbehandlung des EGFR-positiven nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) Cisplatin, Docetaxel, Etoposid, Gemcitabin, Ifosfamid, Mitomycin, Paclitaxel, nab-Paclitaxel, Pemetrexed, Vindesin, Vinorelbin, Afatinib, Dacomitinib, Erlotinib, Gefitinib, Osimertinib, Bevacizumab und Necitumumab zugelassen, wobei im vorliegenden Anwendungsgebiet zusätzlich Carboplatin im Off-label-Use verordnungsfähig ist.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht. Die Durchführung einer Operation oder Strahlentherapie als palliative Therapieoptionen bleibt davon unberührt.
- zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse und Richtlinien des G-BA zu Arzneimitteltherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet vor:
- Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:
- Afatinib: Beschluss vom 5. November 2015
- Osimertinib: Beschluss vom 15. September 2016
- Necitumumab: Beschluss vom 15. September 2016
- Osimertinib: Beschluss vom 17. Januar 2019

Dacomitinib: Beschluss vom 17. Oktober 2019

Richtlinien:

Carboplatin: Beschluss vom 18. Oktober 2018 über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI – Off-Label-Use Teil A Ziffer III: Carboplatin bei fortgeschrittenem nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) – Kombinationstherapie

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde in der vorliegenden Indikation durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet.

a) Erwachsene Patienten mit metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del 19; Erstlinientherapie:

Es wird vorliegend davon ausgegangen, dass sich die Patienten im Krankheitsstadium IV befinden ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie.

Die häufigen aktivierenden EGFR-Mutationen Exon 21-Substitutionsmutation (L858R) und Exon 19-Deletion umfassen mit ca. 86 % bis 89 % den Großteil des vorliegenden Anwendungsgebietes<sup>4,5</sup>.

Für Patienten mit diesen aktivierenden EGFR-Mutationen empfehlen aktuelle Leitlinien übereinstimmend eine Therapie mit den Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) Erlotinib, Gefitinib, Afatinib oder Osimertinib, wobei kein Wirkstoff bevorzugt empfohlen wird. Der Einsatz von Tyrosinkinase-Inhibitoren bei Patienten mit EGFR-positivem NSCLC erfolgt dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse nach insbesondere aufgrund der Vorteile bei gesundheitsbezogener Lebensqualität, Symptomatik und bestimmten Nebenwirkungen und hat sich in der klinischen Behandlungspraxis etabliert.

Für Afatinib wurde im Rahmen der Nutzenbewertung mit Beschluss vom 5. November 2015 bei Patienten mit der EGFR-Mutation Exon 19-Deletion ein erheblicher Überlebensvorteil gegenüber Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed festgestellt, wohingegen für Patienten mit der EGFR-Mutation Exon 21-Substitutionsmutation (L858R) und weiteren seltenen Mutationen vom G-BA kein Zusatznutzen abgeleitet wurde.

Osimertinib stellt in der Versorgung in dieser Indikation eine noch relativ neue Behandlungsoption dar. Im Rahmen der Nutzenbewertung wurde für diesen Wirkstoff vom G-BA bei Patienten mit Exon 21-Substitutionsmutation und Exon 19-Deletion im EGFR in der Erstlinienbehandlung ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Gefitinib oder Erlotinib festgestellt (Beschluss vom 17. Januar 2019). In den Stellungnahmen zu zurückliegenden Nutzenbewertungen wurde von klinischen Experten der Stellenwert von Osimertinib in der aktuellen Versorgung betont. Der optimale Zeitpunkt für den Einsatz von Osimertinib in der Therapiesequenz bei der Behandlung des EGFR-positiven NSCLC ist Gegenstand laufender Diskussionen. So hat Osimertinib auch einen hohen Stellenwert bei Nachweis einer erworbenen EGFR-TKI-Resistenz infolge einer EGFR-T790M-Mutation, d.h. in der Zweitlinienbehandlung nach einer EGFR-TKI Vorbehandlung. Vor diesem Hintergrund wird Osimertinib nicht als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen.

---

<sup>4</sup> Gahr S, Stoehr R, Geissinger E, Ficker JH, Brueckl WM, Gschwendtner A et al. EGFR mutational status in a large series of Caucasian European NSCLC patients: data from daily practice. Br J Cancer 2013; 109(7): 1821-1828

<sup>5</sup> Faehling, M., Schwenk, B., Kramberg, S., Eckert, R., Volckmar, A. L. et al. Oncogenic driver mutations, treatment, and EGFR-TKI resistance in a Caucasian population with non-small cell lung cancer: survival in clinical practice. Oncotarget 2017; 8(44): 77897-77914.

Der EGFR-TKI Dacomitinib wurde am 2. April 2019 für die Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen zugelassen. Mit Beschluss vom 17. Oktober 2019 stellte der G-BA in der Nutzenbewertung zu Dacomitinib bei Patienten mit Exon 21-Substitutionsmutation und Exon 19-Deletion im EGFR in der Erstlinienbehandlung keinen Zusatznutzen gegenüber Gefitinib fest. Dacomitinib stellt eine weitere, für das vorliegende Anwendungsgebiet zugelassene, in der Versorgung noch relativ neue Behandlungsoptionen dar. Der Wirkstoff kommt derzeit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.

Zusammenfassend bilden daher die Tyrosinkinase-Inhibitoren Afatinib oder Erlotinib oder Gefitinib oder Osimertinib gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen in der Erstlinienbehandlung des NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del 19.

b) Erwachsene Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del 19; Erstlinientherapie:

Es wird vorliegend davon ausgegangen, dass sich die Patienten im Krankheitsstadium IV befinden ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie.

Andere aktivierende EGFR-Mutationen als L858R oder del 19 umfassen mit ca. 11 % bis 14 % einen relevant großen Teil der aktivierenden EGFR-Mutationen, die vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst sind<sup>4,5</sup>.

Die Gruppe der anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del 19 ist eine sehr heterogene Gruppe, wobei zu den einzelnen von dieser Gruppe umfassten Mutationen teilweise nur sehr begrenzt Evidenz zur Verfügung steht. Allgemein wird in den Leitlinien zwischen Mutationen unterschieden, die Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI)-sensitiv sind und solchen, die nicht auf eine TKI-Therapie ansprechen. Für TKI-sensitive Mutationen empfehlen aktuelle Leitlinien im Sinne einer molekular stratifizierten Therapie im vorliegenden Krankheitsstadium eine TKI-Therapie mit Erlotinib, Gefitinib, Afatinib bzw Osimertinib.

Auch für Patienten mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del 19 steht mit Osimertinib eine weitere zugelassene Behandlungsoption zur Verfügung. In der Nutzenbewertung von Osimertinib wurde vom G-BA für diese Patienten kein Zusatznutzen festgestellt (Beschluss vom 17. Januar 2019: Patienten mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del 19 (außer *de novo* T790M); Beschluss vom 15. September 2016: Patienten mit einer *de novo* positiven T790M-Mutation), da jeweils keine geeigneten Daten zu diesen Patientengruppen vorlagen. Angesichts der insgesamt limitierten Evidenz zu den TKI in dieser Patientengruppe und unter Berücksichtigung, dass Osimertinib zur Behandlung der T790M-Mutation explizit zugelassen ist, wird Osimertinib trotz des Ergebnisses der Nutzenbewertung als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Weiterhin steht auch für Patienten mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del 19 Dacomitinib als eine weitere zugelassene, in dieser Indikation noch relativ neue Behandlungsoption zur Verfügung. Mit Beschluss vom 17. Oktober 2019 wurde vom G-BA im Rahmen der Nutzenbewertung für Dacomitinib bei dieser Patientengruppe ebenfalls kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt. Dacomitinib kommt derzeit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.

Die aktivierende Exon 20-Insertionsmutation ist dagegen nicht TKI-sensibel. Für Patienten mit der aktivierenden Exon 20-Insertionsmutation empfehlen aktuelle Leitlinien daher eine Behandlung analog zu EGFR-Wildtyp-Patienten. Demnach werden diese Patienten mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie mit einem

Drittgenerationszytostatikum behandelt. Carboplatin ist gemäß Arzneimittel-Richtlinie (Stand: 18. Oktober 2018): Anlage VI – Off-Label-Use Teil A Ziffer III: „Carboplatin bei fortgeschrittenem nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) – Kombinationstherapie“ verordnungsfähig, wobei sich die Auswahl der Platinkomponente (Carboplatin oder Cisplatin) im Einzelfall am unterschiedlichen Toxizitätsprofil der beiden Substanzen und an den bestehenden Komorbiditäten orientieren sollte.

Weiterhin wird nab-Paclitaxel in Kombination mit Carboplatin als weitere zweckmäßige Therapieoption für diese Patienten eingestuft.

Für Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand ist jedoch das Toxizitätsprofil einer Platin-basierten Kombinationschemotherapie gegenüber dem zu erwartenden Nutzen unter Berücksichtigung von patientenindividuellen Kriterien abzuwägen. Daher kommt alternativ für Patienten mit ECOG-Performance-Status 2 eine Monochemotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin in Betracht, die für diese Patientengruppe, neben der Platin-basierten Kombinationschemotherapie, als zweckmäßig angesehen wird.

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 Erlotinib wie folgt bewertet:

- a) Erwachsene Patienten mit metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del 19; Erstlinientherapie:

Für die Behandlung erwachsener Patienten mit Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del 19 ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Ramucirumab in Kombination mit Erlotinib zur Erstlinientherapie des metastasierten nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit aktivierenden Mutationen des EGFR hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Studie RELAY vorgelegt.

RELAY ist eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte kontrollierte Studie, in der Ramucirumab in Kombination mit Erlotinib mit Erlotinib verglichen wird. In die derzeit noch laufende globale Studie, die im Januar 2016 startete, wurden erwachsene Patienten ohne Vorbehandlung für das metastasierte Stadium des NSCLC mit einem Leistungsstatus nach dem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 eingeschlossen. Bei Vorliegen einer rezidivierenden metastasierten Erkrankung musste die (neo-)adjuvante Therapie mindestens 12 Monate vor der Metastasierung abgeschlossen worden sein. Gemäß Einschlusskriterien der Studie RELAY wurden nur Patienten mit Tumoren mit der EGFR-Mutation Exon 21-Substitutionsmutation (L858R) oder Exon 19-Deletion (del 19) eingeschlossen. Der Einschluss von Patienten mit zusätzlicher bekannter T790M-Mutation im Exon 20 aufwies war nicht zulässig. Patienten mit ZNS-Metastasen waren von der Studie RELAY ausgeschlossen.

Die 449 eingeschlossenen Patienten wurden 1:1 in den Interventionsarm (Ramucirumab + Erlotinib; N=224) und in den Vergleichsarm (Placebo + Erlotinib; N=225) randomisiert, wobei

nach Geschlecht (männlich vs. weiblich), Region (Ostasien vs. Rest der Welt), aktivierender EGFR-Mutation (Exon 19-Deletion vs. Exon 21-Substitutionsmutation) und EGFR-Testmethode (therascreen bzw. cobas vs. anderes PCR- und sequenzbasiertes Verfahren) stratifiziert wurde.

Die Behandlung mit der Studienmedikation sollte bis zur Krankheitsprogression oder dem Abbruch aus anderen Gründen, z.B. aufgrund von UE oder der Patientenentscheidung, erfolgen.

RELAY wird in 100 Studienzentren in Nordamerika, Asien und Europa durchgeführt. Dabei werden mit einem Anteil von ca. 3/4 der Studienpopulation überwiegend asiatische Patienten untersucht.

Aus der Studie RELAY liegt derzeit zum einen die geplante Analyse für den primären Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) vom 23. Januar 2019 vor. Diese war nach 270 Ereignissen im Endpunkt PFS geplant und wurde nach 280 PFS-Ereignissen durchgeführt. Für diesen Datenschnitt liegen Ergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten vor. Nur für den Endpunkt PFS wurde zudem auf Anfrage der EMA eine zusätzliche Interimsanalyse am 25. September 2019 durchgeführt. Die finale Analyse zum Gesamtüberleben wird beim Eintreten von etwa 300 Todesfällen durchgeführt. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der Datenschnitt vom 23. Januar 2019 herangezogen.

## Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

### Mortalität

Das Gesamtüberleben war in der Studie RELAY als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache, definiert.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ramucirumab in Kombination mit Erlotinib und Erlotinib (HR: 0,83 [95%-KI: 0,53; 1,30];  $p=0,421$ ). In der Studie RELAY wurde das mediane Überleben aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen noch nicht erreicht, finale Analysen zum Endpunkt Gesamtüberleben stehen aus.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben wird kein Zusatznutzen festgestellt.

### Morbidität

#### *Progressionsfreies Überleben (PFS)*

Das progressionsfreie Überleben war in der Studie RELAY der primäre Endpunkt und laut Studienprotokoll/Studienbericht definiert als Zeit zwischen Randomisierung und Krankheitsprogression (festgestellt anhand der RECIST-Kriterien Version 1.1) oder Tod ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache.

Das PFS war im Interventionsarm gegenüber dem Kontrollarm statistisch signifikant um 7,0 Monate im Median verlängert (19,4 vs. 12,4 Monate im Median; HR: 0,59 [95%-KI: 0,46; 0,76];  $p < 0,0001$ ).

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 vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebenden Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST-Kriterien). Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.

Für die Interpretation der PFS-Ergebnisse werden die vorliegenden Daten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen. Daten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind diesbezüglich potenziell von Relevanz, insbesondere wenn, wie im vorliegenden Fall, eine radiologisch bestimmte Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und/oder Lebensqualität assoziiert wird.

Die vorliegenden Daten aus der Studie RELAY zeigen insgesamt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Interventionsarm und Kontrollarm bezüglich der Symptomatik und des Gesundheitszustandes. Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie RELAY nicht erhoben. Demnach war das verlängerte PFS unter Ramucirumab plus Erlotinib nicht mit einem Vorteil hinsichtlich der Morbidität oder Lebensqualität verbunden.

Zusammengefasst geht aus den vorliegenden Daten nicht hervor, dass die unter Ramucirumab plus Erlotinib statistisch signifikant verlängerte Zeit des progressionsfreien Überlebens – radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST-Kriterien – mit einer Verbesserung der Morbidität oder gesundheitsbezogenen Lebensqualität verbunden ist.

Die Ergebnisse zum Endpunkt progressionsfreies Überleben werden in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.

#### *Zeit bis zur Diagnose von ZNS-Metastasen*

In der Studie RELAY wurde die Zeit bis zur Diagnose von ZNS-Metastasen als explorativer Endpunkt erhoben. Sie war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur radiologischen Feststellung von ZNS-Metastasen.

Da sich die Prognose der Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet durch das erstmalige Auftreten von ZNS-Metastasen in Verbindung mit einer neuauftretenden Symptomatik signifikant verschlechtert, hat der Endpunkt „Zeit bis zur Diagnose von ZNS-Metastasen“ für die vorliegende Patientenpopulation klinische Relevanz. Dies begründet sich auch angesichts der limitierten Therapiemöglichkeiten.

Entsprechend wird der präventiven Vermeidung der Entstehung von Hirnmetastasen ein relevanter Stellenwert beigemessen. Diese Sichtweise wurde auch im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur vorliegenden Nutzenbewertung von Seiten klinischer Experten gestützt.

In der Studie RELAY ergab sich auf Basis der Ereigniszeitanalyse ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Ramucirumab in Kombination mit Erlotinib im Vergleich zu Erlotinib. Jedoch fallen bei der Interpretation dieses Effekts bedeutende Unsicherheiten ins Gewicht, die im Folgenden erläutert werden.

Zum einen ist zu berücksichtigen, dass die betreffende Auswertung auf sehr geringen Ereigniszahlen basiert. So lagen im Interventionsarm 2 Ereignisse (0,9 %) vor und im Vergleichsarm 8 Ereignisse (3,6 %).

Zum anderen liegen keine ausreichenden Informationen darüber vor, inwieweit die Erhebung des Endpunktes symptombezogen erfolgte und welche Kriterien die Grundlage der Erhebung darstellten. Laut vorliegenden Angaben im Studienprotokoll sollte eine Erhebung mittels radiologischer Untersuchung durchgeführt werden, sofern es klinisch angezeigt war. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur vorliegenden Nutzenbewertung wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers diesbezüglich ausgeführt, dass der Endpunkt vom Arzt auf Verdacht erhoben wurde und somit von symptomatischen Fällen auszugehen sei.

Weiter liegen dem G-BA keine Angaben darüber vor, ob für die Erhebung die RECIST- oder die RANO-Kriterien, welche im Vergleich zu den RECIST-Kriterien spezifisch für die Evaluierung von Hirnmetastasen sind, herangezogen wurden.

Vor dem Hintergrund der beschriebenen relevanten Unsicherheiten bezüglich der Interpretation und Aussagesicherheit der vorliegenden Ergebnisse wird für den Endpunkt „Zeit bis zur Diagnose von ZNS-Metastasen“ auf Basis der verfügbaren Daten kein Zusatznutzen abgeleitet.

### *Symptomatik*

Die Symptomatik wurde in der Studie RELAY mit Hilfe des Fragebogens LCSS ASBI (Lung Cancer Symptom Scale Average Symptom Burden Index) erhoben.

Die Erhebung erfolgte während der Behandlung regelmäßig (2-wöchentlich ab dem zweiten Behandlungszyklus) und 30 Tage nach Behandlungsende.

Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer im Dossier Responderanalysen für die Zeit bis erstmaligen Verschlechterung und stetige Auswertungen (Analysen von Mittelwertunterschieden) vor. Dabei war die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung definiert als Anstieg des Scores um mindestens 15 mm gegenüber dem Ausgangswert.

In Rahmen beider Analysevarianten zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

### *Gesundheitszustand (EQ-5D Visuelle Analogskala)*

Der allgemeine Gesundheitszustand wurde mittels der visuellen Analogskala des EQ-5D erhoben. Die Erhebung erfolgte während der Behandlung regelmäßig (2-wöchentlich ab dem zweiten Behandlungszyklus) und 30 Tage nach Behandlungsende.

Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen für die Zeit bis erstmaligen Verschlechterung um  $\geq 7$  bzw. 10 Punkte des VAS-Scores gegenüber dem Ausgangswert und stetige Auswertungen (Analysen von Mittelwertunterschieden) vor.

In der Dossierbewertung des IQWiG wurden die Analysen von Mittelwertunterschieden herangezogen. Zusätzlich wurden die Responderanalysen im Anhang der Dossierbewertung dargestellt. Es liegen keine Ausführungen zur Entscheidungsfindung bezüglich der Einbeziehung von stetigen Analysen bzw. Responderanalysen vor.

In der jüngeren Vergangenheit wurden vom IQWiG die Responderanalysen nicht herangezogen, da die der Herleitung der Minimal important difference MID zugrundeliegende Studie (Pickard et al., 2007) vom IQWiG als nicht mehr geeignet eingestuft wird, um die Validität der MID zu belegen. Begründet wird dies 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.

Anstelle der Responderanalysen wurden vom IQWiG die Analysen von Mittelwertunterschieden herangezogen.

Vor dem Hintergrund, dass Responderanalysen auf Basis einer MID für eine klinische Bewertung von Effekten gegenüber einer Analyse von standardisierten Mittelwertunterschieden allgemein 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 den Gesundheitszustand herangezogen.

In Rahmen beider Analysevarianten zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

### Lebensqualität

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie RELAY nicht erhoben.

### Nebenwirkungen

#### *Unerwünschte Ereignisse (UE)*

Die Erhebung der UE erfolgte bis 30 Tage nach Behandlungsende.

In RELAY traten sowohl im Interventions- als auch im Vergleichsarm bei 100 % der Patienten ein unerwünschtes Ereignis auf.

#### *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)*

Die Erhebung der SUE erfolgte bis 30 Tage nach Behandlungsende.

Für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

#### *Schwere UE (CTCAE Grad $\geq 3$ )*

Es zeigte sich hinsichtlich der schweren unerwünschten Ereignisse mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  ein statistisch signifikanter Nachteil von Ramucirumab in Kombination mit Erlotinib gegenüber Erlotinib.

#### *Abbruch wegen UE*

Für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund eines UE zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

#### *Spezifische UE*

Es ergab sich für Ramucirumab in Kombination mit Erlotinib ein statistisch signifikanter Nachteil gegenüber Erlotinib hinsichtlich des spezifischen UE Ödem peripher (PT) sowie der spezifischen schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) Diarrhö (PT), Hypertonie (PT) und Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC).

### Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ramucirumab in Kombination mit Erlotinib liegen aus der doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Studie RELAY Ergebnisse im Vergleich zu Erlotinib zur Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität (Symptomatik und Gesundheitszustand) und zu Nebenwirkungen vor.

In der Endpunktkategorie Mortalität zeigen die vorliegenden Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen. Das mediane Überleben wurde aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen noch nicht erreicht, finale Analysen zum Endpunkt Gesamtüberleben stehen aus. Für den Endpunkt Gesamtüberleben wird kein Zusatznutzen festgestellt.

In der Kategorie Morbidität ergeben sich weder hinsichtlich der Symptomatik (erhoben mittels LCSS ASBI) noch für den Endpunkt allgemeiner Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Für den Endpunkt „Zeit bis zur Diagnose von ZNS-Metastasen“ wird auf Basis der verfügbaren Daten vor dem Hintergrund relevanter Unsicherheiten bezüglich der Interpretation und Aussagesicherheit der Ergebnisse insbesondere angesichts der sehr geringen Ereigniszahlen kein Zusatznutzen festgestellt.

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie RELAY nicht erhoben.

Bei den Nebenwirkungen zeigt sich hinsichtlich der Endpunkte schwerwiegende UE sowie Abbruch wegen UE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Bei den schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) ergibt sich ein moderater Nachteil von Ramucirumab in Kombination mit Erlotinib im Vergleich zu Erlotinib. Im Detail zeigen sich negative Effekte von Ramucirumab in Kombination mit Erlotinib im Bereich der spezifischen UE.

Der Nachteil bei den Nebenwirkungen erreicht unter Berücksichtigung der klinischen Relevanz angesichts der Tatsache, dass sich moderate Nachteile nur bei dem Endpunkt schwere UE (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) sowie im Detail bei den spezifischen UE gezeigt haben, jedoch nicht ein Ausmaß, das in der Gesamtbewertung einen geringeren Nutzen rechtfertigen würde.

In der Gesamtschau kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass ein Zusatznutzen von Ramucirumab in Kombination mit Erlotinib gegenüber Erlotinib in der Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del 19 nicht belegt ist.

b) Erwachsene Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del 19; Erstlinientherapie:

Für die Behandlung erwachsener Patienten mit Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del 19 ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Für erwachsene Patienten mit Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del 19 wurden keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Ramucirumab in Kombination mit Erlotinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. In der vorgelegten Studie RELAY wurden ausschließlich Patienten mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del 19 untersucht.

#### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Ramucirumab. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: „Cyramza ist in Kombination mit Erlotinib indiziert zur Erstlinien-Therapie von erwachsenen Patienten mit einem metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit aktivierenden epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor-(epidermal growth factor receptor = EGFR-) Mutationen.“

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden folgende Patientengruppen unterschieden:

- a) Erwachsene Patienten mit metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del 19; Erstlinientherapie
- b) Erwachsene Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del 19; Erstlinientherapie:

#### Zu Patientengruppe a)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt vom G-BA bestimmt:

Afatinib oder Gefitinib oder Erlotinib oder Osimertinib

Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse aus der doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Studie RELAY vor, in der Ramucirumab in Kombination mit Erlotinib mit Erlotinib verglichen wird. In RELAY wurden erwachsene Patienten ohne Vorbehandlung für das metastasierte NSCLC mit den EGFR-Mutationen L858R oder del 19 eingeschlossen.

In der Endpunktkategorie Mortalität zeigte sich für den Endpunkt Gesamtüberleben kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Finale Analysen zum Endpunkt Gesamtüberleben stehen aus. Für den Endpunkt Gesamtüberleben wird kein Zusatznutzen festgestellt.

Für die Endpunkte der Kategorie Morbidität (Symptomatik und allgemeiner Gesundheitszustand) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität lagen keine Daten vor.

Bei den Nebenwirkungen zeigte sich hinsichtlich der Endpunkte schwerwiegende UE sowie Abbruch wegen UE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Bei den schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) ergab sich ein moderater Nachteil von Ramucirumab in Kombination mit Erlotinib. Im Detail zeigten sich negative Effekte von Ramucirumab in Kombination mit Erlotinib im Bereich der spezifischen UE.

Der Nachteil bei den Nebenwirkungen erreicht unter Berücksichtigung der klinischen Relevanz angesichts der Tatsache, dass sich moderate Nachteile nur bei dem Endpunkt schwere UE (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) sowie im Detail bei den spezifischen UE gezeigt haben, jedoch nicht ein Ausmaß, das in der Gesamtbewertung einen geringeren Nutzen rechtfertigen würde.

In der Gesamtschau kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass ein Zusatznutzen von Ramucirumab in Kombination mit Erlotinib gegenüber Erlotinib in der Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del 19 nicht belegt ist.

#### Zu Patientengruppe b)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt vom G-BA bestimmt:

eine patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit von der aktivierenden EGFR-Mutation unter Auswahl von:

- Afatinib, Gefitinib, Erlotinib, Osimertinib
- Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed)
- Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) (vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie)
- Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel

und

- Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patienten mit ECOG-Performance-Status 2 als Alternative zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung).

Für Patienten mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del 19 wurden keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Ramucirumab in Kombination mit Erlotinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. In der vorgelegten Studie RELAY wurden ausschließlich Patienten mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del 19 untersucht.

Für die Behandlung erwachsener Patienten mit Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del 19 ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

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

Um eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen unter Berücksichtigung der zuletzt getroffenen Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet zu ermöglichen (Dacomitinib: 17. Oktober 2019, Pembrolizumab: 19. September 2019, Osimertinib: 17. Januar 2019, Atezolizumab, 16. März 2018, Pembrolizumab: 3. August 2017), wird vom G-BA folgende Herleitung der Patientenzahlen verwendet:

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

Für die Anzahl der deutschen Patienten mit Lungenkarzinom wird die Inzidenz für 2020 mit 62 380 Patienten<sup>6</sup> als Grundlage für die Berechnungen herangezogen.

Über 7 Rechenschritte wird diese Patientengruppe auf die Zielpopulation eingegrenzt:

1. Der Anteil der Lungenkrebspatienten mit NSCLC liegt bei ungefähr 80,3 bis 82 %.<sup>7</sup>
2. Davon befinden sich 49,2 % der Patienten im Stadium IV.<sup>8</sup>
3. Eine Erstlinientherapie wird in 76,9 bis 78,5 % der Fälle durchgeführt.<sup>8</sup>
4. Der Anteil von aktivierenden EGFR-Mutationen liegt bei ungefähr 4,9 bis 10,3 %.<sup>7</sup>
5. Patientengruppe a: Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del 19: Summe der Anteile aus L858R (23,7 bis 27,3 % ) und del 19 (61,3 % bis 61,9 % ) = ca. 86 % bis 89 %<sup>9</sup>
6. Patientengruppe b: Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del 19 = 11 % bis 14 %
7. Anteil der GKV-Patienten: 85,9%<sup>10</sup>

Daraus ergeben sich für

- Patientengruppe a: Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del 19: 690 bis 1560 Patienten
- Patientengruppe b: Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit seltenen aktivierenden EGFR-Mutationen: 90 bis 250 Patienten

<sup>6</sup> Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2015/2016; 12. Ausgabe. 2019

<sup>7</sup> Beschluss zu Osimertinib vom 17.01.2019

<sup>8</sup> Beschluss zu Pembrolizumab vom 03.08.2017

<sup>9</sup> Beschluss zu Dacomitinib vom 17.10.2019

<sup>10</sup> Beschluss zu Pembrolizumab vom 19.09.2019

## 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: 7. Mai 2020):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/cyramza-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/cyramza-epar-product-information_de.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.

Wird die Anwendung von Ramucirumab in Betracht gezogen, muss der EGFR-Mutationsstatus mittels eines validierten Testverfahrens bestimmt werden.

## 2.4 Therapiekosten

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

Laut Fachinformation (Cisplatin Accord (Stand: 04/2015)) wird Cisplatin je nach Kombinationspartner unterschiedlich dosiert. Den Fachinformationen der Kombinationspartner entsprechend beträgt die Einzeldosis von Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin oder Gemcitabin 75 - 100 mg/m<sup>2</sup>, in Kombination mit Docetaxel oder Pemetrexed 75 mg/m<sup>2</sup> und in Kombination mit Paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup>.

Für Carboplatin wird eine Zyklusdauer von 3 Wochen zugrunde gelegt. Für die Anwendung von Carboplatin in der Off-Label-Indikation „Kombinationstherapie bei fortgeschrittenem NSCLC“ wird in Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie als Dosierung angegeben: bis 500 mg/m<sup>2</sup> bzw. AUC 6.0 (Area Under the Curve). Für die Anwendung von Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel wird laut Fachinformation ebenfalls auf eine Dosierung von AUC 6.0 abgestellt.

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

### Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Ramucirumab	kontinuierlich, 1 x pro 14-Tage-Zyklus	26,1	1	26,1
Erlotinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>a) <u>Erwachsene Patienten mit metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del 19; Erstlinientherapie:</u></b>				
Afatinib	1 x täglich	365	1	365
Erlotinib	1 x täglich	365	1	365
Gefitinib	1 x täglich	365	1	365
Osimertinib	1 x täglich	365	1	365
<b>b) <u>Erwachsene Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del 19; Erstlinientherapie:</u></b>				
<i>Afatinib, Gefitinib, Erlotinib, Osimertinib</i>				
Afatinib	1 x täglich	365	1	365
Erlotinib	1 x täglich	365	1	365
Gefitinib	1 x täglich	365	1	365
Osimertinib	1 x täglich	365	1	365
<b><i>Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum</i></b>				
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1	17,4
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1	17,4
+ Vinorelbin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	2	34,8
+ Gemcitabin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	2	34,8
+ Docetaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1	17,4

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
+ Paclitaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1	17,4
+ Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1	17,4
<i>Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel</i>				
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1	17,4
+ nab-Paclitaxel	3 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	3	52,2
<i>Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patienten mit ECOG-Performance-Status 2 als Alternative zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung)</i>				
Gemcitabin	3 x pro 28-Tage-Zyklus	13 Zyklen	3	39
Vinorelbin	1 x pro 7-Tage-Zyklus	52,1 Zyklen	1	52,1

#### Verbrauch:

Die Körperoberfläche wird mittels der Du Bois-Formel unter Verwendung eines durchschnittlichen Körpergewichts von 77,0 kg und einer durchschnittlichen Körpergröße von 1,72 m laut Mikrozensus 2017 = 1,90 m<sup>2</sup> (Rechnen mit 2 Nachkommastellen) errechnet. Unterschiede zwischen Frauen und Männern waren aufgrund des Anwendungsgebietes nicht zu berücksichtigen.<sup>11</sup>

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Ramucirumab	10 mg/kg = 770 mg	770 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	26,1	26,1 x 500 mg + 78,3 x 100 mg

<sup>11</sup>

[https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse/5239003179004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse/5239003179004.pdf?__blob=publicationFile)

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Erlotinib	150 mg	150 mg	1 x 150 mg	365	365 x 150 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
a) <u>Erwachsene Patienten mit metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del 19; Erstlinientherapie:</u>					
<i>Afatinib oder Gefitinib oder Erlotinib oder Osimertinib</i>					
Afatinib	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	365	365 x 40 mg
Erlotinib	150 mg	150 mg	1 x 150 mg	365	365 x 150 mg
Gefitinib	250 mg	250 mg	1 x 250 mg	365	365 x 250 mg
Osimertinib	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	365	365 x 80 mg
b) <u>Erwachsene Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del 19; Erstlinientherapie:</u>					
<i>Afatinib, Gefitinib, Erlotinib, Osimertinib</i>					
Afatinib	40 mg	40 mg	1 x 40 mg bzw.	365	365 x 40 mg
Erlotinib	150 mg	150 mg	1 x 150 mg	365	365 x 150 mg
Gefitinib	250 mg	250 mg	1 x 250 mg	365	365 x 250 mg
Osimertinib	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	365	365 x 80 mg
<i>Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum</i>					
Cisplatin	75 mg/m <sup>2</sup> = 142,5 mg	142,5 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg	17,4	17,4 x 100 mg + 17,4 x 50 mg
	80 mg/m <sup>2</sup> = 152 mg	152 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg + 1 x 10 mg	17,4	17,4 x 100 mg + 17,4 x 50 mg + 17,4 x 10 mg
	100 mg/m <sup>2</sup> = 190 mg	190 mg	2 x 100 mg	17,4	34,8 x 100 mg
Carboplatin	500 mg/m <sup>2</sup> = 950 mg	950 mg	1 x 600 mg + 1 x 450 mg	17,4	17,4 x 600 mg + 17,4 x 450 mg
+ Vinorelbin	25 mg/m <sup>2</sup> = 47,5 mg	47,5 mg	1 x 50 mg	34,8	34,8 x 50 mg
	30 mg/m <sup>2</sup> = 57 mg	57 mg	1 x 50 mg + 1 x 10 mg	34,8	34,8 x 50 mg + 34,8 x 10 mg
+ Gemcitabin	1250 mg/m <sup>2</sup> = 2375 mg	2375 mg	1 x 2000 mg + 2 x 200 mg	34,8	34,8 x 2000 mg + 69,6 x 200 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
+ Docetaxel	75 mg/m <sup>2</sup> = 142,5 mg	142,5 mg	1 x 160 mg	17,4	17,4 x 160 mg
+ Paclitaxel	175 mg/m <sup>2</sup> = 332,5 mg	332,5 mg	2 x 100 mg + 1 x 150 mg	17,4	34,8 x 100 mg + 17,4 x 150 mg
+ Pemetrexed	500 mg/m <sup>2</sup> = 950 mg	950 mg	2 x 500 mg	17,4	34,8 x 500 mg
<i>Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel</i>					
Carboplatin	500 mg/m <sup>2</sup> = 950 mg	950 mg	1 x 600 mg + 1 x 450 mg	17,4	17,4 x 600 mg + 17,4 x 450 mg
+ nab-Paclitaxel	100 mg/m <sup>2</sup> = 190 mg	190 mg	2 x 100 mg	52,2	104,4 x 100 mg
<i>Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patienten mit ECOG-Performance-Status 2 als Alternative zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung)</i>					
Gemcitabin	1000 mg/m <sup>2</sup> = 1900 mg	1900 mg	1 x 2000 mg	39	39 x 2000 mg
Vinorelbin	25 mg/m <sup>2</sup> = 47,5 mg	47,5 mg	1 x 50 mg	52,1	52,1 x 50 mg -
	30 mg/m <sup>2</sup> = 57 mg	57 mg	1 x 50 mg + 1 x 10 mg	52,1	52,1 x 50 mg + 52,1 x 10 mg

#### 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	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Ramucirumab 500 mg	1 IFK	2.087,10 €	1,77 €	119,00 €	1.966,33 €
Ramucirumab 100 mg	1 IFK	429,79 €	1,77 €	23,80 €	404,22 €
Erlotinib 150 mg	30 FTA	1.304,83 €	1,77 €	63,00 €	1.240,06 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Afatinib 40 mg	28 FTA	2.451,59 €	1,77 €	140,35 €	2.309,47 €
Carboplatin 600 mg	1 IFK	292,99 €	1,77 €	13,74 €	277,48 €
Carboplatin 450 mg	1 IFK	222,22 €	1,77 €	10,29 €	210,16 €
Cisplatin 100 mg	1 IFK	74,39 €	1,77 €	3,10 €	69,52 €
Cisplatin 50 mg	1 IFK	46,24 €	1,77 €	1,73 €	42,74 €
Cisplatin 10 mg	1 IFK	16,82 €	1,77 €	0,30 €	14,75 €
Docetaxel 160 mg	1 IFK	1.362,13 €	1,77 €	175,44 €	1.184,92 €
Erlotinib 150 mg	30 FTA	1.304,83 €	1,77 €	63,00 €	1.240,06 €
Gefitinib 250 mg	30 FTA	861,15 €	1,77 €	41,40 €	817,98 €
Gemcitabin 2.000 mg	1 IFK	189,07 €	1,77 €	8,68 €	178,62 €
Gemcitabin 200 mg	1 IFK	27,85 €	1,77 €	0,83 €	25,25 €
nab-Paclitaxel	1 PIS	418,27 €	1,77 €	52,91 €	363,59 €
Osimertinib	30 FTA	6.000,73 €	1,77 €	348,29 €	5.650,67 €
Paclitaxel 100 mg	1 IFK	346,28 €	1,77 €	16,33 €	328,18 €
Paclitaxel 150 mg	1 IFK	514,49 €	1,77 €	24,52 €	488,20 €
Pemetrexed	1 PIK	2.469,43 €	1,77 €	538,17 €	1.929,49 €
Vinorelbin 50 mg	10 IFK	1.388,38 €	1,77 €	67,07 €	1.319,54 €
Vinorelbin 10 mg	10 IFK	286,33 €	1,77 €	13,42 €	271,14 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; IFK = Infusionslösungskonzentrat; PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats; PIS = Pulver zur Herstellung einer Infusionssuspension					

Stand Lauer-Taxe: 1. Juli 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

regelmäßig 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. regelmäßige Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel unterliegen den Regelungen zur Verordnungsfähigkeit von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln (so genannte OTC-Arzneimittel) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung. Diese Arzneimittel unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel-Preisverordnung, sondern gemäß § 129 Absatz 5a SGB V gilt bei Abgabe eines nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittels bei Abrechnung nach § 300 SGB V ein für die Versicherten maßgeblicher Arzneimittelpreis in Höhe des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens zuzüglich der Zuschläge nach den §§ 2 und 3 der Arzneimittelpreisverordnung in der am 31. Dezember 2003 gültigen Fassung.

Kosten pro Packung	Kosten nach Abzug gesetzl. vorg. Rabatte <sup>12</sup>	Kosten pro Leistung <sup>13</sup>	Behandlungstage pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
<b>Cisplatin</b>				
<b>Antiemetische Behandlung</b>				
In der klinischen Praxis ist vor und/oder nach einer Cisplatin-Gabe eine angemessene antiemetische Behandlung etabliert. In der Fachinformation von Cisplatin werden hierzu keine konkretisierenden Angaben gemacht, weshalb die dafür notwendigen Kosten nicht zu beziffern sind.				
<b>Forcierte Diurese mit Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag</b>				
10 x 500 ml: 103,54 €	88,55 € (5,18 €; 9,81 €)	8,86 €	17,4	154,08 €
<b>Hydrierung: Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 - 4,4 l/Tag</b>				
10 x 1 000 ml: 34,58 €	31,73 € (1,73 €; 1,12 €)	9,52 € - 14,73 €	17,4	165,63 € - 256,23 €
10 x 500 ml: 22,14 €	20,34 € (1,11 €; 0,69 €)			
<b>Pemetrexed</b>				
<b>Prämedikation: Dexamethason 2 x 4 mg/Tag, oral</b>				
100 x 4 mg: 77,27 € (FB)	70,10 € (1,77 €; 5,40 €)	1,40 €	52,2	73,18 €
<b>Folsäure: 350 - 1 000 µg/Tag<sup>14</sup>, oral</b>				
100 x 400 µg: 15,56 €	12,52 € (0,78 €; 2,26 €)	0,13 € - 0,25 €	365	45,70 € - 91,40 €
<b>Vitamin B12: 1 000 µg/Tag, i.m.</b>				
10 x 1 000 µg: 7,22 € (FB)	6,53 € (0,36 €; 0,33 €)	0,65 €	6	3,92 €

<sup>12</sup> §130 SGB V und § 130a SGB V

<sup>13</sup> Anteilige Kosten an den Kosten pro Packung für den Verbrauch pro Behandlungstag.  
Gerundetes Zwischenergebnis.

<sup>14</sup> Die Kostenberechnung für Folsäure erfolgt aufgrund der Einzeldosis von 400 µg der für die Kostenberechnung zur Verfügung stehenden, nicht teilbaren Tabletten bezogen auf eine Dosisspanne von 400 - 800 µg pro Tag, auch wenn in der Fachinformation eine Dosisspanne von 350 - 1000 µg angegeben ist.

<b>Paclitaxel</b>				
Prämedikation: Dexamethason 2 x 20 mg/Tag, oral				
50 x 20 mg: 115,62 € (FB)	113,85 € (1,77 €, 0,00€)	4,55 €	17,4	79,24 €
Antihistaminikum: Dimetinden 1 mg pro 10 kg KG, i.v.				
5 x 4 mg: 18,15 €	14,46 € (1,77€, 1,92 €)	5,78 € <sup>15</sup>	17,4	100,64 €
Ranitidin: 50 mg/Tag, i.v.				
5 x 50 mg: 14,70 €	12,74 € (1,77€, 0,19 €)	2,55 €	17,4	44,34 €

### 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: 11. Ergänzungsvereinbarung vom 1. März 2020 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) 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**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 26. Juni 2018 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion fand eine Überprüfung der durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 28. Januar 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu festgelegt.

<sup>15</sup> Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg).  
Quelle: Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018:  
[https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?__blob=publicationFile)

Am 14. Februar 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Ramucirumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 17. Februar 2020 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 13. Mai 2020 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Mai 2020 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. Juni 2020.

Die mündliche Anhörung fand am 22. Juni 2020 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 28. Juli 2020 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

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

### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	26. Juni 2018	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	28. Januar 2020	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	17. Juni 2020	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	22. Juni 2020	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	1. Juli 2020 14. Juli 2020	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	28. Juli 2020	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. August 2020	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 20. August 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken