

# 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

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. August 2020 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 16. Juli 2020 (BAnz AT 01.09.2020 B2), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Ramucirumab gemäß dem Beschluss vom 20. Februar 2020 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

## Ramucirumab

Beschluss vom: 20. August 2020

In Kraft getreten am: 20. August 2020

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

### Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 23. Januar 2020):

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

### 1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Erwachsene Patienten mit metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R<sup>1</sup> oder del 19<sup>2</sup>; Erstlinientherapie:

#### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Afatinib oder Gefitinib oder Erlotinib oder Osimertinib

#### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ramucirumab in Kombination mit Erlotinib gegenüber Erlotinib:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Erwachsene Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R<sup>1</sup> oder del 19<sup>2</sup>; Erstlinientherapie:

#### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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).

<sup>1</sup> Exon 21-Substitutionsmutation

<sup>2</sup> Exon 19-Deletion

### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ramucirumab in Kombination mit Erlotinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

#### Studienergebnisse nach Endpunkten:

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

Studie RELAY: Ramucirumab + Erlotinib **vs.** Placebo + Erlotinib<sup>3,4</sup>

Studiendesign: randomisiert, doppelblind, zweiarmig

#### Mortalität

Endpunkt	Ramucirumab + Erlotinib		Erlotinib		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Gesamtüberleben</b>					
	224	n. e. 37 (16,5)	225	n. e. 42 (18,7)	0,83 [0,53; 1,30] 0,421

#### Morbidität

Endpunkt	Ramucirumab + Erlotinib		Erlotinib		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Progressionsfreies Überleben (PFS)<sup>b</sup></b>					
	224	19,4 [15,38; 21,55] 122 (54,5)	225	12,4 [10,97; 13,50] 158 (70,2)	0,59 [0,46; 0,76] < 0,0001 7,0 Monate

<sup>3</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A20-13) sofern nicht anders indiziert.

<sup>4</sup> Datenschnitt 23.01.2019

<b>Krankheitssymptomatik</b>					
<b>LCSS ASBI (Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung)<sup>c</sup></b>					
≥ 15 mm	224	28,1 [24,6; n. b.] 75 (33,5)	225	n. e. [16,7; n. b.] 72 (32,0)	0,96 [0,68; 1,34] 0,786
<b>Gesundheitszustand</b>					
<b>EQ-5D VAS (Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung)<sup>d</sup></b>					
≥ 7 mm	224	7,2 [3,8; 15,0] 122 (54,5)	225	5,3 [3,3; 8,8] 126 (56,0)	0,93 [0,72; 1,21] 0,594
≥ 10 mm	224	7,4 [4,2; 15,0] 121 (54,0)	225	5,4 [3,3; 10,6] 124 (55,1)	0,95 [0,74; 1,23] 0,704

Endpunkt	Ramucirumab + Erlotinib			Erlotinib			Intervention vs. Kontrolle
	N <sup>e</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung über die Folgeerhebungen MW (SE)	N <sup>e</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung über die Folgeerhebungen MW (SE)	MD [95 %-KI] p-Wert
<b>Krankheitssymptomatik</b>							
<b>LCSS ASBI<sup>f</sup></b>							
	216	21,1 (15,2)	-4,6 (0,7)	216	18,3 (14,6)	-5,2 (0,7)	0,58 [-1,43; 2,59] 0,572
<b>Gesundheitszustand</b>							
<b>EQ-5D VAS<sup>g</sup></b>							
	218	75,1 (17,1)	2,6 (0,9)	219	77,6 (16,7)	1,6 (0,9)	1,00 [-1,37; 3,38] 0,408

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Endpunkt nicht erhoben

**Nebenwirkungen**

Endpunkt	Ramucirumab + Erlotinib		Erlotinib		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Unerwünschte Ereignisse (UE) (ergänzend dargestellt)</b>					
	221	0,2 [0,1; 0,2] 221 (100)	225	0,2 [0,1; 0,2] 225 (100)	-
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b>					
	221	n. e. [25,8; n. b.] 65 (29,4)	225	n. e. 47 (20,9)	1,40 [0,96; 2,03] 0,081
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</b>					
	221	3,9 [2,5; 4,3] 159 (71,9)	225	12,0 [6,2; 20,9] 121 (53,8)	1,58 [1,25; 2,00] < 0,001 8,1 Monate
<b>Abbruch wegen UEs</b>					
	221	n. e. 28 (12,7)	225	n. e. 24 (10,7)	1,13 [0,66; 1,96] 0,650
<b>Spezifische unerwünschte Ereignisse</b>					
Ödem peripher (PT, UEs)	221	33,1 [33,1; n. b.] 50 (22,6)	225	n. e. 10 (4,4)	5,24 [2,65; k. A <sup>h</sup> ] < 0,001
Diarrhö (PT, schwere UEs mit CTCAE-Grad ≥ 3)	221	n. e. 16 (7,2)	225	n. e. 3 (1,3)	5,36 [1,56; k. A <sup>h</sup> ] 0,003
Hypertonie (PT, schwere UEs mit CTCAE-Grad ≥ 3)	221	n. e. 52 (23,5)	225	n. e. 12 (5,3)	4,56 [2,43; 8,54] < 0,001
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs mit CTCAE-Grad ≥ 3)	221	33,4 [33,4; n. b.] 38 (17,2)	225	n. e. 15 (6,7)	2,52 [1,39; 4,59] 0,002

- <sup>a</sup> Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung
- <sup>b</sup> Daten aus: Dossier zu Ramucirumab Modul 4A vom 14.02.2020, Datenschnitt vom 23.01.2019
- <sup>c</sup> Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung; definiert als eine Zunahme des Scores um  $\geq 15$  mm im Vergleich zum Ausgangswert
- <sup>d</sup> Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung; definiert als eine Abnahme des Scores um  $\geq 7$  bzw.  $\geq 10$  mm im Vergleich zum Ausgangswert
- <sup>e</sup> Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.
- <sup>f</sup> Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; negative Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für Intervention
- <sup>g</sup> Höhere (zunehmende) Werte bedeuten besseren Gesundheitszustand; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für Intervention
- <sup>h</sup> laut Angaben des pharmazeutischen Unternehmers  $> 9,99$

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; ASBI = Average Symptom Burden Index; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; LCSS = Lung Cancer Symptom Scale; MD = Mittelwertdifferenz; MMRM = gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PT = Bevorzugter Begriff; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SOC = Systemorganklasse; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus

### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effekttrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied
Morbidität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	↓↓	Nachteil in dem Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) sowie im Detail bei spezifischen UE

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n.b.: nicht bewertbar

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

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅ : Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n.b.: nicht bewertbar		

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

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

ca. 690 bis 1560 Patienten

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

ca. 90 bis 250 Patienten

## 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.

#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ramucirumab	82.971,64 €
Erlotinib	15.087,40 €
Gesamt:	98.059,04 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Afatinib	30.105,59 €
Erlotinib	15.087,40 €
Gefitinib	9.952,09 €
Osimertinib	68.749,82 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Juli 2020)

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ramucirumab	82.971,64 €
Erlotinib	15.087,40 €
Gesamt:	98.059,04 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zweckmäßige Vergleichstherapie: eine patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit von der aktivierenden EGFR-Mutation unter Auswahl von:	
<i>Afatinib, Gefitinib, Erlotinib, Osimertinib</i>	
Afatinib	30.105,59 €
Erlotinib	15.087,40 €
Gefitinib	9.952,09 €
Osimertinib	68.749,82 €
<i>Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed)</i>	
<i>Cisplatin plus Docetaxel</i>	
Cisplatin	1.953,32 €
Docetaxel	20.617,61 €
Gesamt:	22.570,93 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	319,71 € - 410,31 €
<i>Cisplatin plus Gemcitabin</i>	
Cisplatin	1.953,32 € - 2.419,30 €
Gemcitabin	7.973,38 €
Gesamt:	9.926,70 € - 10.392,68 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	319,71 € - 410,31 €
<i>Cisplatin plus Paclitaxel</i>	
Cisplatin	2.209,97 €
Paclitaxel	19.915,34 €
Gesamt:	22.125,31 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	543,93 € - 634,53 €
<i>Cisplatin plus Pemetrexed</i>	
Cisplatin	1.953,32 €
Pemetrexed	67.146,25 €
Gesamt:	69.099,57 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	442,51 € - 578,80 €
<i>Cisplatin plus Vinorelbin</i>	
Cisplatin	1.953,32 € - 2.419,30 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Vinorelbin	4.592,00 € - 5.535,57 €
Gesamt:	6.545,32 € - 7.954,87 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	319,71 € - 410,31 €
Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed)	
<i>Carboplatin plus Docetaxel</i>	
Carboplatin	8.484,94 €
Docetaxel	20.617,61 €
Gesamt:	29.102,55 €
<i>Carboplatin plus Gemcitabin</i>	
Carboplatin	8.484,94 €
Gemcitabin	7.973,38 €
Gesamt:	16.458,32 €
<i>Carboplatin plus Paclitaxel</i>	
Carboplatin	8.484,94 €
Paclitaxel	19.915,34 €
Gesamt:	28.400,28 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	224,22 €
<i>Carboplatin plus Pemetrexed</i>	
Carboplatin	8.484,94 €
Pemetrexed	67.146,25 €
Gesamt:	75.631,19 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	122,80 € - 168,50 €
<i>Carboplatin plus Vinorelbin</i>	
Carboplatin	8.484,94 €
Vinorelbin	4.592,00 € - 5.535,57 €
Gesamt:	13.076,94 € - 14.020,51 €
<i>Carboplatin plus nab-Paclitaxel</i>	
Carboplatin	8.484,94 €
nab-Paclitaxel	37.958,80 €
Gesamt:	46.443,74 €
<i>Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patienten mit ECOG-Performance-</i>	

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
<i>Status 2 als Alternative zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung).</i>	
Gemcitabin	6.966,18 €
Vinorelbin	6.874,80 € - 8.287,44 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Juli 2020)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr <sup>5</sup>	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Ramucirumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	26,1	1.853,10 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1.409,40 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1.409,40 €
Vinorelbin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	34,8	2.818,80 €
Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	34,8	2.818,80 €
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1.409,40 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1.409,40 €
nab-Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	3	52,2	4.228,20 €

<sup>5</sup> rechnerisch auf ein Jahr standardisiert

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr <sup>5</sup>	Kosten pro Patient pro Jahr
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1.409,40 €
Gemcitabin (Monotherapie)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	3	39	3.159,00 €
Vinorelbin (Monotherapie)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	52,1	4.220,10 €

**II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 20. August 2020 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 20. August 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken