



**zum Beschluss des Gemeinsamen  
Bundesausschusses  
über einen Antrag auf Verordnungsfähigkeit der  
zulassungsüberschreitenden Anwendung von  
Arzneimitteln zulasten der gesetzlichen Kran-  
kenkassen gemäß § 35c Abs. 2 SGB V i. V. m.  
§§ 31 – 39 Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
„Multicenter, randomized Phase 2 Trial to  
determine the Response Rate of  
Ruxolitinib and Best Available Treatment (BAT)  
versus BAT in Steroidrefractory  
acute Graft-versus-Host Disease (aGvHD)“**

Vom 20. Oktober 2016

## Inhalt

1. Rechtsgrundlage .....	2
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	2
3. Bürokratiekostenermittlung.....	2
4. Verfahrensablauf .....	2
5. Bewertung des Antrags .....	3

## **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35c Absatz 2 SGB V haben Versicherte außerhalb des Anwendungsbereichs des § 35c Absatz 1 SGB V Anspruch auf Versorgung mit zugelassenen Arzneimitteln in klinischen Studien, sofern hierdurch eine therapierelevante Verbesserung der Behandlung einer schwerwiegenden Erkrankung im Vergleich zu bestehenden Behandlungsmöglichkeiten zu erwarten ist, damit verbundene Mehrkosten in einem angemessenen Verhältnis zum erwarteten medizinischen Zusatznutzen stehen, die Behandlung durch einen Arzt erfolgt, der an der vertragsärztlichen Versorgung oder an der ambulanten Versorgung nach den §§ 116b und 117 SGB V teilnimmt und der Gemeinsame Bundesausschuss der Arzneimittelverordnung nicht innerhalb von acht Wochen widerspricht.

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Mit Schreiben vom 1. September 2016, eingegangen am 8. September 2016, hat das Universitätsklinikum Freiburg den Gemeinsamen Bundesausschuss über die geplante Durchführung der Studie „Multicenter, randomized Phase 2 Trial to determine the Response Rate of Ruxolitinib and Best Available Treatment (BAT) versus BAT in Steroidrefractory acute Graft-versus-Host Disease (aGvHD)“ (Prüfplannummer: RIG-P000814, EudraCT-Nummer: 2014-004267-20) nach § 35c Absatz 2 SGB V i. V. m. §§ 31 - 39 Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) informiert.

Laut den Angaben des Antragstellers soll im Rahmen dieser Studie der Wirkstoff Ruxolitinib bei Patienten über 18 Jahren mit steroidrefraktärer akuter Graft-versus-Host-Erkrankung mit Haut-, Darm- oder Leberbeteiligung zulassungsüberschreitend eingesetzt werden.

Die Prüfung der eingereichten Unterlagen hat ergeben, dass die Voraussetzungen für eine Verordnung des Arzneimittels Ruxolitinib gemäß § 35c SGB V i. V. m. §§ 31 - 39 Arzneimittel-Richtlinie in der vorgelegten Studie RIG-P000814 als erfüllt angesehen werden können. Demzufolge ist der Verordnungsfähigkeit der zulassungsüberschreitenden Prüfmedikation zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen gemäß § 35c Absatz 2 SGB V nicht zu widersprechen.

## **3. Bürokratiekostenermittlung**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

## **4. Verfahrensablauf**

Der Antrag ist bei der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses am 8. September 2016 (Briefdatum 1. September 2016) eingegangen. Der Antrag wurde in der Sitzung der AG Nutzenbewertung am 12. September 2016 sowie in der Sitzung des Unterausschusses Arzneimittel am 11. Oktober 2016 beraten. Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. Oktober 2016 beschlossen, dem Antrag auf Verordnungsfähigkeit der zulassungsüberschreitenden Anwendung der Prüfmedikation in der Studie RIG-P000814 nicht zu widersprechen.

### **Zeitlicher Beratungsverlauf:**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
AG Nutzenbewertung	12. September 2016	Beratung des Antrages
UA Arzneimittel	11. Oktober 2016	Beratung des Antrags, Beratung und Konsentierung des Bescheidentwurfes
Plenum	20. Oktober 2016	Beschlussfassung

## **5. Bewertung des Antrags**

Zusammengefasst begründet der Antragsteller die Studie und die Anforderungen der §§ 31 - 39 der Arzneimittel-Richtlinie wie folgt:

In einer multizentrischen, randomisierten Phase-2-Studie soll die Wirksamkeit und Sicherheit von Ruxolitinib und bester verfügbarer Therapie im Vergleich zu bester verfügbarer Therapie alleine bei Patienten mit Steroid-refraktärer akuter GvHD unter Studienbedingungen untersucht werden.

Aufgrund des Studienkonzeptes erwartet der Antragsteller die Erreichung der folgenden Ziele:

1. Bestätigung der klinischen Aktivität von Ruxolitinib und bester verfügbarer Therapie im Vergleich zu bester verfügbarer Therapie alleine bei der behandlungsrefraktären akuten GvHD anhand etablierter Kriterien
2. Verbesserung der Lebensqualität betroffener Patienten unter Behandlung mit Ruxolitinib anhand etablierter Messskalen (EORTC QLQ-C30 und QLQ-HDC29)
3. Einsparung stationärer Behandlungstage durch die Behandlung mit Ruxolitinib
4. Einsparung anderer immunsuppressiver Behandlungen unter Ruxolitinib Studienbehandlung
5. Verbesserung des Gesamtüberlebens durch Behandlung mit Ruxolitinib
6. Messbare Verminderung der entzündlichen Aktivität durch Rückgang der Serumspiegel für entzündliche Zytokine durch Behandlung mit Ruxolitinib

Nach allogener Transplantation hämatopoetischer Stammzellen (allo-HCT) ist die Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD) eine Hauptursache für die Morbidität und kann auch zum Tode führen. Die Erkrankung ist damit lebensbedrohlich und beeinträchtigt die Lebensqualität der betroffenen Patienten nachhaltig. Die betroffenen Patienten leiden unter schweren Entzündungen der Haut, des Darmes, der Leber und anderer Organe. Es handelt sich somit um eine schwerwiegende Erkrankung im Sinne des § 33 AM-RL.

Bei der geplanten Prüfmedikation handelt es sich um eine zulassungsüberschreitende Anwendung. Die Behandlung der Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD) mit dem Wirkstoff Ruxolitinib ist nicht von der Zulassung erfasst.

Um einen Zusatznutzen der Behandlung mit Ruxolitinib bei der Steroid-refraktären akuten GvHD unter Studienbedingungen zu belegen, soll die Ansprechrate der besten verfügbaren, patientenindividuellen Therapie nach der DGHO-Onkopedia Leitlinie für die Behandlung der akuten GvHD (Stand August 2015) alleine im randomisierten Vergleich zur besten verfügbaren Therapie in Kombination mit Ruxolitinib geprüft werden. Die Endpunkte der randomisierten Phase II Studie sind darauf ausgelegt zu zeigen, dass die Behandlung mit Ruxolitinib eine therapeutische Verbesserung gegenüber den bestehenden

Behandlungsmöglichkeiten aufweist im Hinblick auf Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Rezidivrate der Grunderkrankung oder Verringerung therapierelevanter Nebenwirkungen.

Der G-BA geht davon aus, dass die Mehrkosten durch die zusätzliche zulassungsüberschreitende Anwendung von Ruxolitinib mit dem erwarteten medizinischen Zusatznutzen in einem angemessenen Verhältnis stehen.

Die Prüfung des Antrages unter Berücksichtigung der eingereichten Unterlagen hat insgesamt ergeben, dass die Voraussetzungen für eine Verordnung des Arzneimittels Ruxolitinib gemäß § 35c SGB V i. V. m. §§ 31 - 39 AM-RL in der vorgelegten Studie RIG-P000814 ausnahmsweise als erfüllt angesehen werden können, sofern die zur Vervollständigung der Antragsunterlagen nachgeforderten Angaben/Erklärungen nachgereicht werden.

#### Zur Nachforderung der Unterschrift des Leiters der klinischen Prüfung (LKP)

§ 37 Abs. 2 Satz 1 Nr. 3 AM-RL sieht die Vorlage des aktuellen Prüfplans mit der Eudra-CT-Nr., dem vollständigen Titel und, falls vorhanden, des Kurztitels der klinischen Studie des Prüfplancodes des Sponsors, der Version und des Datums der Unterzeichnung durch den Leiter der klinischen Prüfung auf dem Titelblatt vor. Die dem G-BA vorgelegte und vom BfArM genehmigte Protokollversion 3.0 vom 31.05.2016 enthält weder Datum noch Unterschrift des Leiters der klinischen Prüfung. Nach den Vorgaben des § 37 AM-RL ist dieser Nachweis jedoch Voraussetzung dafür, dass die Arzneimittelverordnung zu Lasten der GKV erfolgen kann.

#### Zur Erklärung der Beschaffung, Verordnung und Anwendung sowie zur Abrechnung der Prüfmedikation

Die Abrechnung erfolgt unmittelbar zwischen dem Sponsor und den für die teilnehmenden Versicherten zuständigen Krankenkassen nach Maßgabe des § 37 Abs. 2 Nr. 14; sie ist getrennt von Abrechnungen nach § 300 SGB V und über einen gesonderten Datensatz durchzuführen.

Zudem ist Bestandteil der mit dem Antrag auf Verordnungsfähigkeit der zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln in Studien vorzulegenden Nachweise nach § 37 Abs. 2 Nr. 9, die Offenlegung der Finanzierung der Studie sowie nach § 37 Abs. 2 Nr. 13, die Anzeige des in der klinischen Studie festgelegten Vertriebswegs.

Insoweit beschreibt § 38 AM-RL ein Regelbeispiel zur Beschaffung, Verordnung und Aushändigung oder Anwendung der Arzneimittel sowie deren Abrechnung. Danach ist vorgesehen, dass der Sponsor das in der Studie zu prüfende Arzneimittel/Prüfpräparat beschafft und es als zentrale Verteilungsstelle in der notwendigen Menge an die beteiligten Prüfärztinnen und Prüfärzte weiterleitet. Die an der Studie beteiligten Prüfärztinnen und Prüfärzte händigen das Arzneimittel/Prüfpräparat den teilnehmenden Versicherten aus oder wenden es bei ihnen an; jede Aushändigung oder Anwendung ist unter dem Namen des Versicherten und seiner Krankenkasse auf dem Ordnungsblatt "Muster 16" zu vermerken. In diesem Zusammenhang verpflichtet sich der Sponsor nach Maßgabe des § 37 Abs. 2 Nr. 14 gleichzeitig, den betroffenen Krankenkassen zum Zwecke der Arzneimittelabrechnung i. d. R. monatlich in elektronischer Form die Namen der jeweils Versicherten sowie Namen, Anschrift und Betriebsstättennummer und Art und Menge des zulassungsüberschreitenden Arzneimittels mit PZN zu übermitteln. Nach § 38 Abs. 6 AM-RL ist die Wahl eines abweichenden Verfahrens möglich, wenn nachgewiesen werden kann, dass die Anforderungen nach den §§ 35 und 37, insbesondere in Abgrenzung zur Regelversorgung, in gleicher Weise erfüllt werden.

Dem Antrag waren Angaben, die insbesondere eine Abrechnung der Prüfmedikation getrennt von Abrechnungen nach § 300 SGB V in nachvollziehbarer Weise gewährleisten,

nicht zu entnehmen. Nach den Vorgaben des § 37 AM-RL ist dieser Nachweis jedoch Voraussetzung dafür, dass die Arzneimittelverordnung zu Lasten der GKV erfolgen kann.

Es wird darauf hingewiesen, dass sich aus dem Verzicht auf den Widerspruch nach § 35c Abs. 2 SGB V über die Verordnungsfähigkeit der Prüfmedikation in der Studie RIG-P000814 hinaus keine neuen Leistungspflichten der gesetzlichen Krankenversicherung ergeben.

Berlin, den 20. Oktober 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken