

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

**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)
„International cooperative Phase III trial of the
HIT-HGG study group for the treatment of high
grade glioma, diffuse intrinsic pontine glioma,
and gliomatosis cerebri in children and
adolescents < 18 years”**

Vom 2. November 2017

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 8. September 2017, postalischer Eingang am 13. September 2017, hat die Georg-August-Universität Göttingen den Gemeinsamen Bundesausschuss über die geplante Durchführung der Studie „International cooperative Phase III trial of the HIT-HGG study group for the treatment of high grade glioma, diffuse intrinsic pontine glioma, and gliomatosis cerebri in children and adolescents < 18 years“ (Prüfplancode: HIT-HGG-2013, EudraCT-Nummer: 2013-004187-56) 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 die Kombination einer Temozolomid-Radiochemotherapie mit Valproat oder mit Chloroquin bei Patienten ≥ 3 Jahre und < 18 Jahre mit neu diagnostiziertem (diffusem) und bisher unbehandeltem hochmalignem Gliom (WHO Grad III und IV, neuropathologisch gesichert) zulassungsüberschreitend eingesetzt werden.

Die Prüfung der eingereichten Unterlagen hat ergeben, dass die Voraussetzungen für eine Verordnung der Arzneimittel Temozolomid, Valproat und Chloroquin gemäß § 35c SGB V i. V. m. §§ 31 - 39 Arzneimittel-Richtlinie in der vorgelegten Studie HIT-HGG-2013 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 VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Antrag ist bei der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses am 13. September 2017 (Briefdatum 8. September 2017) eingegangen. Der Antrag wurde in den Sitzungen der AG Nutzenbewertung am 18. September 2017 und 16. Oktober 2017 sowie in der Sitzung des Unterausschusses Arzneimittel am 24. Oktober 2017 beraten. Das Plenum hat in seiner Sitzung am 2. November 2017 beschlossen, dem Antrag auf Verordnungsfähigkeit der zulassungsüberschreitenden Anwendung der Prüfmedikation in der Studie HIT-HGG-2013 nicht zu widersprechen.

Zeitlicher Beratungsverlauf:

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG Nutzenbewertung	18.09.2017 16.10.2017	Beratung des Antrages
UA Arzneimittel	24. 10.2017	Beratung des Antrags, Beratung und Konsentierung des Bescheid- entwurfes
Plenum	02.11.2017	Schriftliche Beschlussfassung gemäß § 9 Abs. 2 Satz 3, 3. Spiegelstrich GO

5. Bewertung des Antrags

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

In einer randomisierten, open label, multizentrischen, prospektiven, nicht verblindeten Phase-III-Studie bei Kindern über 3 Jahren und Jugendlichen unter 18 Jahren mit einem neudiagnostizierten Glioblastom WHO (World Health Organization) Grad IV, diffusen Mittellinien Gliom WHO Grad IV, Anaplastischem Astrozytom WHO Grad III, einem Diffusen Intrinsischen Pongliom (DIPG) oder einer Gliomatosis cerebri soll untersucht werden, ob entweder die Kombination einer Temozolomid-Radiochemotherapie mit Valproat oder die Kombination mit Chloroquin ein besseres ereignisfreies Überleben zeigt.

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

- Verbesserung des ereignisfreien Überlebens („Event-free-Survival (EFS)“), definiert als Zeitdauer vom Datum der jeweiligen Hirntumorerstdiagnose bis zum Auftreten eines Ereignisses, das entweder die per Kernspintomographie dokumentierte Tumorprogression oder das Tumorrezidiv darstellt, die Diagnose eines Zweitmalignoms oder den Tod jeglicher Ursache. Wenn kein solches Ereignis bis zum Erfassungszeitpunkt eintreten sollte, dann wird das EFS definiert als Zeitraum zwischen Datum der Hirntumorerstdiagnose und der dokumentierten letzten "Event-freien" klinischen Beobachtung des Patienten.
- Verbesserung des Gesamtüberlebens ("Overall Survival (OS)"), definiert als Zeitdauer vom Datum der jeweiligen Hirntumorerstdiagnose bis zum Tod jeglicher Ursache oder bis zur dokumentierten letzten klinischen Beobachtung des Patienten.
- Verringerung der Behandlungstoxizität

Die in der klinischen Studie HIT-HGG-2013 zu behandelnden Hirntumorentitäten Glioblastom WHO Grad IV, diffuses Mittellinien Gliom WHO Grad IV, Anaplastisches Astrozytom WHO Grad III, Diffuses Intrinsisches Pongliom (DIPG) oder Gliomatosis cerebri sind bisher unheilbar für die Mehrzahl der Patienten. Die 5 Jahres-Überlebensrate für Glioblastom, Anaplastisches Astrozytom und Pongliom (DIPG) liegen zwischen 1 und unter 20 %; für Gliomatosis cerebri existiert keine Angaben aufgrund der Seltenheit der Tumorerkrankung (weniger als 5 Fälle in Deutschland pro Jahr bei Kindern und Jugendlichen); das diffuse Mittelliniengliom WHO IV ist eine erst 2016 neu definierte Tumorentität, die sich aber in Bezug auf Verlauf und Überleben genauso verhält wie das diffuse intrinsische Pongliom (DIPG). Es handelt sich somit um schwerwiegende Erkrankungen im Sinne des § 33 Arzneimittel-Richtlinie.

Bei der geplanten Prüfmedikation handelt es sich um eine zulassungsüberschreitende Anwendung. Temozolomid-haltige Arzneimittel sind zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit erstmalig diagnostiziertem Glioblastoma multiforme begleitend zur Radiotherapie (RT) und anschließend als Monotherapie sowie zur Behandlung von Kindern ab 3 Jahren, Jugendlichen und erwachsenen Patienten mit einem nach Standardtherapie

rezidivierenden oder progredienten malignen Gliom, wie z. B. Glioblastoma multiforme, oder anaplastischen Astrozytom. Die Behandlung von neu diagnostizierten Gliomen mit dem Wirkstoff Temozolomid ist für die untersuchte Altersgruppe nicht von der Zulassung erfasst. Valproat ist zur Behandlung der Epilepsie; Chloroquin zur Behandlung der Malaria, der chronischen Polyarthrit und des systemischen Lupus erythematoses zugelassen. Die zusätzliche Anwendung sowohl von Valproat- oder Chloroquin-haltigen Arzneimitteln in der Studie erfolgt somit zulassungsüberschreitend.

Um einen Zusatznutzen der Kombination einer Temozolomid-Radiochemotherapie mit Valproat oder Chloroquin bei Kindern über 3 Jahren und Jugendlichen unter 18 Jahren mit einem neudiagnostizierten Glioblastom WHO Grad IV zu belegen, soll untersucht werden, ob entweder die Kombination einer Temozolomid-Radiochemotherapie mit dem Histondeacetylase-Inhibitor Valproat oder die Kombination mit dem Autophagie-Inhibitor Chloroquin im randomisierten Vergleich ein besseres ereignisfreies Überleben zeigt. Dabei wird vom Antragsteller sowohl mit der Valproat- als auch mit der Chloroquin-Kombination schon apriori ein besseres Überleben als mit der alleinigen Temozolomid-Radiochemotherapie erwartet. Dies soll durch einen zusätzlichen Vergleich des jeweiligen ereignisfreien Überlebens der Valproat- und Chloroquin-Kombinationen mit der weltweit größten pädiatrischen Temozolomid-Radiochemotherapie-Kohorte aus der Vorgängerstudie HIT-HGG-2007 (EudraCT-Nr. 2007-000128-42) nachgewiesen werden.

Der Gemeinsame Bundesausschuss geht davon aus, dass die Mehrkosten durch die zusätzliche zulassungsüberschreitende Anwendung von Valproat oder Chloroquin 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 der Arzneimittel Temozolomid, Valproat und Chloroquin gemäß § 35c SGB V i. V. m. §§ 31 - 39 Arzneimittel-Richtlinie in der vorgelegten Studie HIT-HGG-2013 ausnahmsweise als erfüllt angesehen werden können, sofern die zur Vervollständigung der Antragsunterlagen nachgeforderten Angaben/Erklärungen nachgereicht werden.

Zu den vorzulegenden Auswertungen zum Endpunkt „Overall Survival (Gesamtüberleben)“

Dem Antrag waren Angaben, die Auswertungen zum Endpunkt „Overall Survival (Gesamtüberleben)“ in einer Weise zuließen, dass hieraus hinreichend auf eine therapierelevante Verbesserung geschlussfolgert werden können, nicht zu entnehmen. Zwar ist in Bezug auf den patientenrelevanten Endpunkt Mortalität ein Vergleich zwischen den Studienarmen und dem historischen Vergleich geplant ist (vgl. Abschnitt „15.4.2 Secondary objectives“ auf Seite 154 des Studienprotokolls: „To analyse in the Study Population and in the historic HIT-HGG-2007 study sample the relation between Overall Survival (OS)...“). Eine klinisch relevante Verbesserung im Hinblick auf die Beeinflussung des patientenrelevanten Endpunktes Mortalität zeigen zu können, setzt voraus, dass eine Auswertung des sekundären Endpunktes „Overall Survival (Gesamtüberleben)“ sowohl im Vergleich zwischen den beiden Studienarmen als auch jeweils im Vergleich zur historischen Kontrolle vorgenommen wird. Hintergrund ist, dass gerade bei high grade Gliomen vor dem Hintergrund der kurzen mittleren Überlebenszeit der Endpunkt Gesamtüberleben zur Bewertung einer therapierelevanten Verbesserung besonders wichtig ist und zudem der alleinige Vergleich zweier investigativer Studienarme (Valproinsäure und Chloroquin add on zu Temozolomid-Radiochemotherapie) hierfür nicht ausreichend ist. Dass eine entsprechende Auswertung vorgenommen wird, ist deshalb vom Sponsor zuzusichern.

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 Absatz 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 Absatz 2 Nr. 9, die Offenlegung der Finanzierung der Studie sowie nach § 37 Absatz 2 Nr. 13, die Anzeige des in der klinischen Studie festgelegten Vertriebswegs.

Insoweit beschreibt § 38 Arzneimittel-Richtlinie 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 Verordnungsblatt "Muster 16" zu vermerken. In diesem Zusammenhang verpflichtet sich der Sponsor nach Maßgabe des § 37 Absatz 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 Absatz 6 Arzneimittel-Richtlinie 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 Arzneimittel-Richtlinie 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 HIT-HGG-2013 hinaus keine neuen Leistungspflichten der gesetzlichen Krankenversicherung ergeben.

Berlin, den 2. November 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken