

**Tragende Gründe**  
**zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses**  
**über einen Antrag zur Verordnungsfähigkeit der zulassungsüberschreitenden**  
**Anwendung eines Arzneimittels zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen**  
**gemäß § 35c SGB V i.V.m. §§ 31- 39 Arzneimittel-Richtlinie:**

Vom 28. Mai 2009

**Inhaltsverzeichnis**

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlagen</b>	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung</b>	<b>2</b>
<b>3.</b>	<b>Beratungsverlauf</b>	<b>3</b>
<b>4.</b>	<b>Bewertung des Antrags</b>	<b>3</b>

## **1. Rechtsgrundlagen**

Nach § 35c SGB V i.V.m. §§ 31-39 der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) haben Versicherte außerhalb des Anwendungsbereichs des § 35 b Abs. 3 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. Darüberhinaus sind die Anforderungen und Nachweis- und Informationspflichten, wie in den §§ 31-39 AM-RL geregelt, zu erfüllen.

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Der Unterausschuss „Arzneimittel“ hat in seinen Beratungen am 14. April und 12. Mai den Antrag auf Kostenübernahme der Prüfmedikation durch die gesetzlichen Krankenkassen in der klinischen Studie “A randomised phase-III trial of the Cooperative Weichteilsarkom Studiengruppe for localised high-risk Rhabdomyosarkoma and localised Rhabdomyosarkoma-like Soft Tissue Sarkoma in children, adolescents and young adults“ (Eudra-CT 2007-001478-10) geprüft und ist dabei zu dem Ergebnis gekommen, dass der Antrag die Kriterien des § 35c SGB V i.V.m. §§ 31-39 AM-RL erfüllt. Dementsprechend empfiehlt der Unterausschuss Arzneimittel dem Gemeinsamen Bundesausschuss, dem Antrag nicht zu widersprechen und demgemäß zu entscheiden, dass Etoposid, Idarubicin und Trofosamid zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen in der geplanten klinischen Prüfung zulassungsüberschreitend mit folgenden Maßgaben verordnet werden können:

Der Antragsteller ist verpflichtet den Gemeinsamen Bundesausschuss über

- den tatsächlichen Beginn sowie die Dauer der Arzneimittelverordnung und ggf. die Korrektur der Betriebsstättennummern
- über genehmigungspflichtige Änderungen des Prüfprotokolls oder über die Beendigung oder Unterbrechung der Studie aus jedwedem Grund unverzüglich zu informieren sowie
- ihm eine deutschsprachige Zusammenfassung des Berichts über die klinische Prüfung mit allen wesentlichen Ergebnissen der klinischen Studie innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Studie zur Verfügung zu stellen; der Gemeinsame Bundesausschuss wird eine Kurzfassung der Zusammenfassung auf seiner Homepage veröffentlichen.

Vorbehaltlich der Richtigkeit aller Angaben, insbesondere der Betriebsstättennummern der teilnehmenden Zentren, sind alle Anforderungen erfüllt.

### **3. Beratungsverlauf**

Bei der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschuss ging am 06. April 2009 (mit Briefdatum 02. April 2009) ein Antrag auf Kostenübernahme der Prüfmedikation Etoposid, Idarubicin und Trofosfamid durch die gesetzlichen Krankenkassen in der klinischen Studie "A randomised phase-III trial of the Cooperative Weichteilsarkom Studiengruppe for localised high-risk Rhabdomyosarkoma and localised Rhabdomyosarkoma-like Soft Tissue Sarkoma in children, adolescents and young adults" (Eudra-CT 2007-001478-10). Mit Schreiben vom 4. Mai 2009 hat der Antragsteller seine Ausführungen in einigen Punkten ergänzt. In den Sitzungen am 14. April und 12. Mai 2009 hat der Unterausschuss „Arzneimittel“ den Antrag beraten.

### **4. Bewertung des Antrags**

Der G-BA hat dem Antrag auf Verordnungsfähigkeit der zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln gemäß § 35c SGB V zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen unter Berücksichtigung der eingereichten Unterlagen nicht widersprochen, weil die Voraussetzungen des § 35c SGB V i.V.m §§ 31-39 Am-RL erfüllt sind.

Zusammengefasst äußert sich der Antragsteller in den Schreiben vom 6. April und 4. Mai 2009 wie folgt zu der Studie und den Anforderungen der Arzneimittel-Richtlinie:

Bei der geplanten klinischen Studie "A randomised phase-III trial of the Cooperative Weichteilsarkom Studiengruppe for localised high-risk Rhabdomyosarkoma and localised Rhabdomyosarkoma-like Soft Tissue Sarkoma in children, adolescents and young adults" (Eudra-CT 2007-001478-10) handelt es sich um eine randomisierte, open-label, multizentrische, prospektive, nicht-verblindete Phase-III-Studie für lokalisierte Hochrisiko-Weichteilsarkome (Rhabdomyosarkom oder Rhabdomyosarkomartig) bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen jünger als 21 Jahre.

Bei Kindern und Jugendlichen, die sich nach erfolgreich durchgeführter Behandlung der lokalisierten Hochrisikoweichteilsarkomen in Remission befinden, soll untersucht werden, ob durch eine sechsmonatige orale Erhaltungstherapie mit Etoposid, Idarubicin und Trofosfamid (O-TIE) das ereignisfreie Überleben (EFS) im Vergleich zu einer nicht spezifischen Behandlung verbessert werden kann. Die orale Erhaltungstherapie O-TIE besteht aus 4 Blöcken Trofosfamid und Idarubicin alternierend mit 4 Blöcken Trofosfamid und Etoposid. EFS wird als primärer Endpunkt konfirmatorisch erfasst.

In Deutschland sollen bis 2015 voraussichtlich 288 Kinder und Jugendliche in die Studie eingeschlossen werden, so dass erwartet wird, pro Jahr ca. 20 Kinder mit der Prüfmedikation zu behandeln. Die Follow-Up-Phase wird bis 2019 andauern.

Die Prüfung hat ergeben, die Wirkstoffe Etoposid, Idarubicin und Trofosfamid die Voraussetzungen für eine Verordnung gemäß § 35c SGB V i.V.m. §§ 31 ff. AM-RL erfüllen. Dazu im Einzelnen:

§ 31 AM-RL bestimmt, dass die

*Verordnung der zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln in nicht-kommerziellen klinischen Studien zu Lasten der GKV ist zulässig, wenn*

- 1. hierdurch eine therapierelevante Verbesserung der Behandlung einer schwerwiegenden Erkrankung im Vergleich zu bestehenden Behandlungsmöglichkeiten zu erwarten ist,*
- 2. damit verbundene Mehrkosten in einem angemessenen Verhältnis zum erwarteten medizinischen Zusatznutzen stehen,*
- 3. die Behandlung durch eine Ärztin oder Arzt erfolgt, die bzw. der an der vertragsärztlichen Versorgung oder an der ambulanten Versorgung nach den §§ 116b und 117 SGB V teilnimmt (Prüfärztin bzw. Prüfarzt),*
- 4. der Gemeinsame Bundesausschuss der Arzneimittelverordnung nicht widerspricht und*
- 5. das Arzneimittel aufgrund arzneimittelrechtlicher Vorschriften vom pharmazeutischen Unternehmer nicht kostenlos bereitzustellen ist (§ 47 Abs. 1 Nr. 2 Buchstabe g) AMG).*

#### **Zu § 32 AM-RL Zulassungsüberschreitende Anwendung:**

*„Eine zulassungsüberschreitende Anwendung im Sinne des § 35c SGB V liegt vor, wenn das Arzneimittel in Indikationen oder Indikationsbereichen angewendet wird, für die es nach dem AMG nicht zugelassen ist. Zulassungsüberschreitend ist auch jede Anwendung, die eine Änderung der Zulassung begründet.“*

Bei der geplanten Prüfmedikation handelt es sich um eine zulassungsüberschreitende Anwendung der Prüfmedikation, weil Etoposid, Idarubicin und Trofosfamid (O-TIE) jeweils in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten eingesetzt werden sollen. Die Behandlung von Kindern sowie die Behandlung von Weichteilsarkomen sind nicht von der Zulassung erfasst.

#### **Zu § 33 AM-RL Schwerwiegende Erkrankung:**

*„Eine Krankheit ist schwerwiegend, wenn sie lebensbedrohlich ist oder aufgrund der Schwere der durch sie verursachten Gesundheitsstörung die Lebensqualität auf Dauer nachhaltig beeinträchtigt.“*

Lokalisierte Hochrisiko-Weichteilsarkome im Kindesalter führen unbehandelt zum Tod. Die 5-Jahresüberlebensrate liegt bei 20-30%. Es handelt sich somit um eine schwerwiegende Erkrankung.

### **Zu § 34 AM-RL Therapierelevante Verbesserung gegenüber bestehenden Behandlungsmöglichkeiten:**

- (1) *„Die Untersuchung auf Feststellung einer therapierelevanten Verbesserung erfolgt durch Vergleich mit der jeweiligen zu Lasten der Krankenkassen erbringbaren medikamentösen oder nicht medikamentösen Therapie, die dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.“*
- (2) *„1Die Beurteilung, ob eine therapierelevante Verbesserung im Sinne des § 34 Nr. 1 zu erwarten ist, erfolgt insbesondere auf der Grundlage der in der klinischen Studie confirmatorisch zu untersuchenden Endpunkte. 2Maßgeblich ist, dass die klinische Studie darauf angelegt ist zu untersuchen, ob die zulassungsüberschreitende Anwendung des Arzneimittels eine klinisch relevante Verbesserung gegenüber den bestehenden Behandlungsmöglichkeiten im Hinblick auf die Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte, insbesondere Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder Verringerung therapierelevanter Nebenwirkungen zeigt.“*

Als therapierelevante Verbesserung wird ein längeres EFS erwartet. Die Feststellung dieser therapierelevanten Verbesserung erfolgt im Vergleich mit der zu Lasten der Krankenkassen erbringbaren Standardtherapie – in diesem Fall der nicht spezifischen Behandlung. Der primäre Endpunkt wird in einen Studiendesign erfasst, welches geeignet ist, eine confirmatorische Aussage zu treffen.

### **Zu § 35 AM-RL Anforderungen an die Studienqualität**

*„Die Studie muss den Anforderungen der GCP-Verordnung und der Bekanntmachung zur klinischen Prüfung von Arzneimitteln am Menschen<sup>1</sup> genügen, ggf. sind indikations-spezifische Anforderungen der Zulassungsbehörden (zuständige Bundesoberbehörde oder EMA) zu beachten.“*

Die Studie erfüllt die Anforderungen der zuständigen Bundesoberbehörde und der Ethikkommissionen. Zusätzlich hat sie das Gütesiegel A der Deutschen Krebsgesellschaft erhalten.

### **Zu § 36 AM-RL Mehrkosten**

*„Die Beurteilung, ob die mit der zulassungsüberschreitenden Anwendung eines Arzneimittels verbundenen Mehrkosten der Studienmedikation mit dem erwarteten medizinischen Zusatznutzen in einem angemessenen Verhältnis stehen, erfolgt auf der Grundlage der Abwägung dieser Mehrkosten gegen die Kosten der in der Studie eingesetzten Therapie, die dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.“*

Die erwarteten Mehrkosten liegen bei ca. 2.500€ pro behandeltem Patienten und demnach bei ca. 50.000€ pro Jahr für die innerhalb eines Jahres zu behandelnden Patienten.

---

<sup>1</sup> Gemeinsame Bekanntmachung des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte und des Paul Ehrlich-Instituts in der jeweils gültigen Fassung

Diese Mehrkosten stehen in einem angemessenen Verhältnis zu der erwarteten Verlängerung des EFS.

#### **Zu § 37 AM-RL Nachweis- und Informationspflichten**

Der Antrag auf Verordnungsfähigkeit der zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln in klinischen Studien wurde beim Gemeinsamen Bundesausschuss durch den Sponsor im Sinne des § 4 Abs. 24 AMG schriftlich gestellt (§ 37 Abs.1 AM-RL). Die Prüfung hat ergeben, dass mit den Angaben und Begründungen den in § 37 Abs.2 Nr.1 bis 14 AM-RL geregelten Nachweis- und Informationspflichten mehrheitlich entsprochen wurde. Anhand der vorgelegten Betriebsstättennummern konnte nicht vollständig nachvollzogen werden, dass die Behandlung durch eine Ärztin oder einen Arzt erfolgt, die bzw. der an der vertragsärztlichen oder an der ambulanten Versorgung nach den §§ 116b und 117 SGB V teilnimmt.

#### **Zu § 38 AM-RL Beschaffung, Verordnung und Aushändigung oder Anwendung der Arzneimittel; Abrechnung**

Der vom Antragssteller gewählte Beschaffungsweg, die an der Studie teilnehmenden Versicherten mit den zu prüfenden Arzneimitteln über die Verordnung auf einem Kassenrezept gemäß § 11 Abs.1 Satz 1 AM-RL zu versorgen entspricht zwar nicht den Regelungen in § 38 Absätze 1 bis 4 AM-RL ist jedoch nach Absatz 6 dieser Regelung zulässig. Durch die Verordnung der zu prüfenden Arzneimittel auf Kassenrezept und der Übermittlung einer Kopie dieses Rezepts mit dem Vermerk „Teilnahme im Prüfarm der CWS-2007-HR Studie“ an die zuständige Krankenkasse wird sichergestellt, dass die Anforderungen nach den §§ 35 und 37 AM-RL erfüllt werden.

#### **Zu § 39 AM-RL Bescheidung und Veröffentlichung**

Es wird darauf hingewiesen, dass der Gemeinsame Bundesausschuss das Ergebnis seiner Entscheidung über den vorgelegten Antrag einschließlich der tragenden Gründe im Internet veröffentlicht, sofern der Antragsteller einer Veröffentlichung nicht innerhalb einer Frist von 5 Werktagen nach Zugang des Bescheides widerspricht.

Berlin, den 28. Mai 2009

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hess