

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

**zum Beschluss des Gemeinsamen
Bundesausschusses über einen Antrag auf
Verordnungsfähigkeit der zulassungsüber-
schreitenden Anwendung von Arzneimitteln
zulasten der gesetzlichen Krankenkassen gemäß
§ 35c Absatz 2 SGB V i. V. m. §§ 31 - 39
Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Internationales kooperatives Behandlungspro-
tokoll für Kinder und Jugendliche mit akuter
lymphoblastischer Leukämie**

Vom 7. Februar 2019

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 6. Dezember 2018, eingegangen am 17. Dezember 2018, hat das Universitätsklinikum Schleswig-Holstein den Gemeinsamen Bundesausschuss über die geplante Durchführung der Studie „Internationales kooperatives Behandlungsprotokoll für Kinder und Jugendliche mit akuter lymphoblastischer Leukämie“ (Prüfplannummer: AIEOP-BFM_ALL_2017, EudraCT-Nummer: 2016-001935-12) 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 Bortezomib bei Kindern und Heranwachsenden bis 18 Jahre mit akuter lymphoblastischer Leukämie (ALL) zulassungsüberschreitend eingesetzt werden.

Die Prüfung der eingereichten Unterlagen hat ergeben, dass die Voraussetzungen für eine Verordnung des Arzneimittels Bortezomib gemäß § 35c SGB V i. V. m. §§ 31 - 39 Arzneimittel-Richtlinie in der vorgelegten Studie AIEOP-BFM_ALL_2017 unter der Voraussetzung als erfüllt angesehen werden können, dass über nachzureichende Erklärungen und Unterlagen die Antragsunterlagen vervollständigt werden. Demzufolge ist der Verordnungsfähigkeit der zulassungsüberschreitenden Prüfmedikation zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen gemäß § 35c Absatz 2 SGB V nicht zu widersprechen, sofern die notwendigen Erklärungen bis zum 7 März 2019 oder spätestens vor der erstmaligen Verordnung der Studienmedikation zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung nachgereicht werden.

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 17. Dezember 2018 (Briefdatum 6. Dezember 2018) eingegangen. Der Antrag wurde in den Sitzungen der AG Nutzenbewertung am 17. Dezember 2018 und 14. Januar 2019 sowie in der Sitzung des Unterausschusses Arzneimittel am 29. Januar 2019 beraten und konsentiert. Das Plenum hat in seiner Sitzung am 7. Februar 2019 beschlossen, dem Antrag auf Verordnungsfähigkeit der zulassungsüberschreitenden Anwendung der Prüfmedikation in der Studie AIEOP-BFM_ALL_2017 nicht zu widersprechen.

Zeitlicher Beratungsverlauf:

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG Nutzenbewertung	17.12.2018 14.01.2019	Beratung des Antrages
Nachgang zur Sitzung der AG Nutzenbewertung	23.01.2019	Schriftliche Abstimmung des Beratungsergebnisses
UA Arzneimittel	29.01.2019	Beratung und Konsentierung des Bescheidentwurfs
Plenum	07.02.2019	Beschlussfassung

Anmerkung zum weiteren Verfahrensablauf:

Mit Schreiben vom 4. März 2019 hat der Antragsteller ergänzende Unterlagen eingereicht. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 26. März 2019 festgestellt, dass durch die übermittelten Unterlagen die im Bescheid formulierten Auflagen erfüllt sind.

5. Bewertung des Antrags

Zusammengefasst äußert sich der Antragsteller in seinem Schreiben vom 6. Dezember 2018 wie folgt zu der Studie und den Anforderungen der §§ 31 - 39 der Arzneimittel-Richtlinie:

„Bei der Studie AIEOP-BFM ALL 2017 handelt es sich um eine nicht-kommerzielle, Multizentrische Therapieoptimierungsstudie zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit akuter lymphoblastischer Leukämie (ALL). Diese lebensbedrohliche Erkrankung führt unbehandelt innerhalb weniger Monate zum Tod. Wie auch andere Therapieoptimierungsstudien in der Kinderonkologie repräsentiert die Studie AIEOP-BFM ALL 2017 einen Standard für die Behandlung der ALL im Kindesalter und besteht aus einem qualitätssichernden und einem die Forschung betreffenden Anteil. Der qualitätssichernde Anteil beinhaltet die Bereitstellung eines Behandlungsplanes auf hohem wissenschaftlichen Standard, die ärztlich konsultatorischen Leistungen durch die Studienzentrale als Kompetenzstelle für ALL im Kindesalter sowie die Referenzlaborleistungen für die essentielle Diagnostik. Im Rahmen der mit der Studie verknüpften klinischen Forschung werden mehrere, teils randomisierte Therapiefragen gestellt; weiterhin stellt die Studie und die mit ihr verknüpfte Biomaterialbank eine Plattform für begleitende Forschungsprojekte zur ALL im Kindesalter dar.

Eine der randomisierten Studienfragen (R-eHR) sieht die Anwendung des Proteasom-Inhibitors Bortezomib (PZN 00822831) vor, für welches wir hiermit die Verordnungsfähigkeit für die ambulante Verabreichung beantragen möchten. Die aktuelle Fachinformation zu Bortezomib finden Sie im Anhang.

[...]

In der Studie AIEOP-BFM ALL 2017 ist die randomisierte Anwendung von Bortezomib bei Patienten mit Vorläufer-B-ALL der sogenannten early Hochrisikogruppe (pB-ALL/eHR) vorgesehen ("Randomisierung eHR"). Die Patientengruppe pB-ALL/eHR umfasst ca. 20 % der Gesamtpopulation und hat ein erwartetes EFS von ca. 68 % nach 4 Jahren. Die Patienten qualifizieren sich für die Randomisierung R-eHR durch ungünstige genetische Aberrationen der Leukämiezellen und/oder ein langsames Ansprechen auf die Therapie der Induktion, was für primäre Resistenzen gegenüber der in der Induktion verabreichten Chemotherapie spricht.

Die Kombination der Chemotherapie mit dem Proteasom-Inhibitor Bortezomib hat zum Ziel, solche Resistenzen zu überwinden und die Patienten in eine schnellere und stabilere molekulare Remission zu bringen, insbesondere bevor potentiell genotoxische Substanzen (Cyclophosphamid) zum Einsatz kommen, für die eine leukämische Resterkrankung eine Angriffsfläche für die Entwicklung weiterer Resistenzen bieten könnte.

Die Randomisierung R-eHR ist in die etwa 6- bis 12-monatige Phase der Intensivtherapie eingebettet und findet während der sogenannten Konsolidierungsphase statt. Bortezomib wird in der Therapiephase "extended consolidation" in Kombination mit der Standardchemotherapie Vincristin, Dexamethason und PEG-L-Asparaginase angewandt, mit Medikamenten also, die bereits in früheren pädiatrischen Studien bei rezidivierter ALL mit Bortezomib kombiniert wurden (Kaspers, et al, 2014, Messinger, et al, 2012). Patienten im experimentellen Arm der Randomisierung erhalten 4 Gaben Bortezomib in einer Dosierung von 1,3 mg/m²/Dosis. Patienten der Kontrollgruppe erhalten die gleiche Chemotherapie ohne Bortezomib. Primäres Ziel dieser randomisierten Frage ist die Verbesserung der Ereignis-freien Überlebens der Patienten der Risikogruppe pB/eHR in erster Linie durch die Verhinderung von Leukämierезidiven.

Die zusätzlichen Kosten ergeben sich demnach aus den 4 Gaben Bortezomib in der Dosierung 1,3 mg/m² pro Gabe für jeden im experimentellen Arm behandelten Patienten. Eine Durchstechflasche mit 3,5 mg kostet 1.643,25 € (UVP für Velcade®), vier Gaben kosten entsprechend 6.573 €. In Deutschland wird erwartet, dass pro Jahr ca. 68 Patienten in die Randomisierung R-eHR eingeschlossen werden, d. h. ca. 34 Patienten pro Jahr werden voraussichtlich im experimentellen Arm behandelt und erhalten die zusätzliche Behandlung mit Bortezomib. Die Kombination von Bortezomib mit der Standardchemotherapie wird mit dem Ziel eingesetzt, durch ein verbessertes Therapieansprechen auch die Anzahl der Rückfälle der ALL zu verringern und somit zukünftig die intensive Rezidivtherapie einschließlich der Notwendigkeit einer allogenen Stammzelltransplantation in zweiter kompletter Remission (CR) einzusparen. Weiterhin wird angenommen, dass aufgrund eines besseren Ansprechens auf die Therapie auch in erster CR weniger Patienten eine allogene Stammzelltransplantation erhalten werden. Durch die randomisierte Fragestellung der Studie AIEOP-BFM ALL 2017 wird diese Therapiefrage international multizentrisch bei 800 Patienten in 5 Jahren geprüft.“

Mit dem Antrag auf Verordnungsfähigkeit der zulassungsüberschreitenden Prüfmedikation gemäß § 35c Absatz 2 SGB V zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen wurde u. a. die deutsche Synopsis der Studie AIEOP-BFM_ALL_2017, ein Bescheid des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) vom 2. Juli 2018 und Voten der Ethikkommission vom 7. Juni 2018 und 25. Juli 2018 vorlegt.

Die Prüfung der Unterlagen hat insgesamt ergeben, dass die Voraussetzungen für eine Verordnung des Arzneimittels Bortezomib gemäß § 35c SGB V i. V. m. §§ 31 - 39 Arzneimittel-Richtlinie in der vorgelegten Studie AIEOP-BFM_ALL_201 als erfüllt angesehen werden können, sofern die zur Vervollständigung der Antragsunterlagen nachgeforderten Unterlagen/Erklärungen nachgereicht werden.

Nach § 35c Absatz 2 SGB V i. V. m. § 31 Arzneimittel-Richtlinie haben Versicherte Anspruch auf Versorgung mit zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten 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 und die Behandlung durch einen Arzt erfolgt, der an der vertragsärztlichen Versorgung oder an der ambulanten Versorgung nach den §§ 116b und 117 SGB V teilnimmt. Der Gemeinsame Bundesausschuss kann der Arzneimittelverordnung nach § 35c Absatz 2 SGB V i. V. m. § 37 Absatz 2 Arzneimittel-Richtlinie innerhalb von acht Wochen widersprechen, wenn die Voraussetzungen nach den

§§ 31 - 34 Arzneimittel-Richtlinie nicht erfüllt sind oder mindestens 10 Wochen vor Beginn der Arzneimittelverordnung die Nachweise nach § 37 Absatz 2 Nr. 1 bis 14 nicht vollständig vorliegen.

Nach § 34 Absatz 2 Arzneimittel-Richtlinie erfolgt die Beurteilung, ob eine therapierelevante Verbesserung im Sinne des § 31 Nr. 1 zu erwarten ist, insbesondere auf der Grundlage der in der klinischen Studie konfirmatorisch zu untersuchenden Endpunkte. Maßgeblich 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.

Vor diesem Hintergrund sind die sich aus dem bislang vorliegenden Protokoll ergebenden Unklarheiten aufzuklären und die nachfolgend erläuterten Punkte bei der Erstellung der deutschsprachigen Zusammenfassung des Berichts über die klinische Prüfung zu berücksichtigen.

1. Zu den in der deutschsprachigen Zusammenfassung des Berichts über die klinische Prüfung vorzulegenden Daten bzw. Auswertungen

- a) Bei dem primären Endpunkt der Studie handelt es sich um den zusammengesetzten Endpunkt „EFS (event-free survival) time“. Die „EFS time“ ist definiert als Zeit von Randomisierung bis zum ersten der folgenden Ereignisse: zytomorphologische oder molekulare Non-Response, Rezidiv, sekundäre maligne Erkrankung oder Tod jeglicher Ursache (siehe Studienprotokoll Abschnitt 13.2.1 Primary Endpoint).

Neben den Ergebnissen zum kombinierten Endpunkt sind auch die Ergebnisse zu den Einzelkomponenten darzulegen. Die Patientenrelevanz des kombinierten Endpunktes kann zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht abschließend bewertet werden und wird anhand der Operationalisierung und der Ergebnisse für die einzelnen Komponenten beurteilt.

- b) Eine Komponente des primären Endpunktes „EFS time“ ist die zytomorphologische oder molekulare Non-Response. Entsprechend wurde je nach Einzelparameter der Teilkomponente des primären Endpunktes eine zytomorphologische oder eine molekulare Non-Response als Ereignis definiert. Vor diesem Hintergrund ist eine differenzierte Auswertung des primären Endpunktes in Abhängigkeit von der Art des aufgetretenen Ereignisses - zytomorphologische oder molekulare Non-Response - dieser Endpunktkomponente durchzuführen und darzustellen.
- c) Anhand des Studienprotokolls ist nicht eindeutig nachvollziehbar, inwiefern Daten zum „Survival“ (Gesamtüberleben) auch dann erhoben werden, wenn Patienten im weiteren Behandlungsverlauf eine Stammzelltransplantation im Rahmen einer weiteren klinischen Studie erhalten. Es ist sicherzustellen, dass die deutschsprachige Zusammenfassung des Berichts über die klinische Prüfung eine Auswertung zum „Survival“ (Gesamtüberleben) für alle Patienten, d. h. einschließlich der Patienten, die im weiteren Behandlungsverlauf eine Stammzelltransplantation im Rahmen einer weiteren klinischen Studie erhalten, beinhaltet.
- d) Zur Abschätzung, ob der Einsatz von Bortezomib sich auf die Rate an Stammzelltransplantationen auswirkt, ist sicherzustellen, dass die deutschsprachige Zusammenfassung des Berichts über die klinische Prüfung eine Auswertung der Daten zur Stammzelltransplantationsrate in Abhängigkeit vom Einsatz von Bortezomib beinhaltet.
- e) In der vorliegenden Studie sind aufgrund mehrerer Randomisierungsschritte und der Behandlung der Patienten auf Grundlage einer Einteilung in verschiedene

Risikogruppen unterschiedlichen Folgetherapien möglich. Um sicherzustellen, dass eine „therapierelevante Verbesserung gegenüber bestehenden Behandlungsmöglichkeiten“ auf den Einsatz von Bortezomib und nicht primär auf Folgetherapien an sich zurückgeführt werden können, sind bei der Auswertung der Studienergebnisse mögliche Effektmofifikation durch unterschiedliche Folgetherapien zu prüfen. Gegebenenfalls ist eine anerkannte adäquate Adjustierungsmethodik anzuwenden. Hierbei ist ebenfalls zu diskutieren, inwieweit der Einsatz bestimmter Folgetherapien abhängig vom erreichten Risikostatus nach Therapie mit ±Bortezomib (SR, MR, HR) ist und somit einen Folgeeffekt des Einsatzes von Bortezomib bei Patienten mit early HR im Sinne eines Therapiekonzeptes darstellt.

Dem Gemeinsamen Bundesausschuss ist bis zum 7. März 2019 eine Zusicherung über entsprechend ergänzende Auswertungen durch den Sponsor vorzulegen, die durch entsprechende Abbildung im bzw. Ergänzung des Statistischen Analyseplans (SAP) zu belegen sind.

2. a) Vorlage der Genehmigung der Protokollversion 1.5 durch das BfArM

Nach § 37 Absatz 2 Arzneimittel-Richtlinie kann der Gemeinsame Bundesausschuss dem Antrag innerhalb von 8 Wochen widersprechen, wenn die Genehmigung der Studie durch die zuständige Bundesoberbehörde mindestens 10 Wochen vor Beginn der Arzneimittelverordnung nicht vorliegt. Mit dem Antrag hat der Antragsteller die Genehmigung des BfArM vom 2. Juli 2018 vorgelegt, die sich auf die Protokollversionen 1.3 und 1.4 bezieht. Dem Gemeinsamen Bundesausschuss ist bis zum 7. März 2019 die Genehmigung der aktuellen Protokollversion 1.5 durch das BfArM vorzulegen.

2. b) Informationspflichten gegenüber dem Gemeinsamen Bundesausschuss

Die genannten Informationspflichten gegenüber dem Gemeinsamen Bundesausschuss ergeben sich aus § 37 Absatz 4 Arzneimittel-Richtlinie.

Es wird darauf hingewiesen, dass sich aus dem Verzicht auf den Widerspruch nach § 35c Absatz 2 SGB V über die Verordnungsfähigkeit der Prüfmedikation in der Studie AIEOP-BFM_ALL_2017 hinaus keine neuen Leistungspflichten der gesetzlichen Krankenversicherung ergeben.

Berlin, den 7. Februar 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken