

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über einen Abhilfebescheid nach Widerspruch gegen einen ablehnenden Bescheid zum Antrag auf Verordnungsfähigkeit der zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen gemäß § 35c Absatz 2 SGB V i. V. m. §§ 31 – 39 Arzneimittel-Richtlinie: FaR-RMS – An overarching study for children and adults with Frontline and Relapsed RhabdoMyoSarcoma

Vom 20. März 2025

Inhalt

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

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat am 5. Dezember 2024 dem Antrag gemäß § 35c Absatz 2 SGB V i. V. m. §§ 31 - 39 Arzneimittel-Richtlinie auf Verordnungsfähigkeit der zulassungsüberschreitenden Anwendung eines Arzneimittels in der vorgelegten Studie „FaR-RMS – An overarching study for children and adults with Frontline and Relapsed RhabdoMyoSarcoma“ zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen widersprochen, weil die Kriterien der §§ 31 – 39 Arzneimittel-Richtlinie nicht erfüllt waren.

Mit Schreiben vom 12. Dezember 2024 (Posteingang am 16. Dezember 2024) hat die Antragstellerin fristgerecht gegen den Bescheid Widerspruch eingelegt. Die Begründung zu diesem Widerspruch wurde mit Schreiben vom 29. Januar 2025 nachgereicht.

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat die von der Widerspruchsführerin in ihrer Widerspruchsbegründung vom 31. Januar 2025 vorgelegten ergänzenden Unterlagen geprüft und ist dabei zu dem Ergebnis gekommen, dass dem Widerspruch abgeholfen wird, indem dem Antrag auf Verordnungsfähigkeit der Prüfmedikation, im limitierten Umfang der Widerspruchsbegründung, gemäß § 35c Absatz 2 SGB V i. V. m. §§ 31 – 39 Arzneimittel-Richtlinie nicht mehr widersprochen wird.

Laut den Angaben der Antragstellerin sollen im Rahmen der Studie Cyclophosphamid und Vinorelbin bei Patientinnen und Patienten mit Rhabdomyosarkom in der Erhaltungstherapie zulassungsüberschreitend eingesetzt 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. Oktober 2024 eingegangen. Der Antrag wurde in Sitzungen der AG Off-Label-Use sowie im Unterausschuss Arzneimittel beraten.

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG OLU	13.11.2024 20.11.2024	Prüfung und Beratung des Antrags
Nachgang zur Sitzung der AG OLU	22.11.2024	Schriftliche Abstimmung des Beratungsergebnisses
UA Arzneimittel	26.11.2024	Beratung und Konsentierung des Bescheidentwurfs
Plenum	05.12.2024	Beschlussfassung über Bescheidentwurf, Beschluss und Tragende Gründe

Mit Schreiben vom 12. Dezember 2024 (Posteingang am 16. Dezember 2024) hat die Antragstellerin fristgerecht gegen den Bescheid Widerspruch eingelegt. Die Begründung zu diesem Widerspruch wurde mit Schreiben vom 29. Januar 2025 nachgereicht. Der Widerspruch wurde in Sitzungen der AG Off-Label-Use sowie im Unterausschuss Arzneimittel beraten.

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG OLU	08.01.2025 12.02.2025	Prüfung und Beratung über die Widerspruchsbegründung
Nachgang zur Sitzung der AG OLU		Schriftliche Abstimmung des Beratungsergebnisses/ Bescheidentwurfs
UA Arzneimittel	11.03.2025	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlagen
Plenum	20.03.2025	Beschlussfassung über Bescheidentwurf, Beschluss und Tragende Gründe

5. Bewertung des Widerspruchs

I. Sachverhalt

Mit Schreiben vom 14. Oktober 2024, eingegangen am 17. Oktober 2024, hat das Universitätsklinikum Tübingen, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der Eberhard Karls Universität, Tübingen als Nationaler Koordinator die Verordnungsfähigkeit der Prüfmedikation für die Studie „FaR-RMS – An overarching study for children and adults with Frontline and Relapsed RhabdoMyoSarcoma“ (Prüfplannummer: RG_17-247, EudraCT-Nummer: 2018-000515-24) nach § 35c Absatz 2 SGB V i. V. m. §§ 31 – 39 Arzneimittel-Richtlinie beantragt.

Laut den Angaben sollte im Rahmen dieser Studie

- die Kombination der Wirkstoffe Irinotecan, Ifosfamid, Vincristin und ActinomycinD als Intervention im Vergleich mit Ifosfamid, Vincristin und ActinomycinD bzw. Ifosfamid, Vincristin, ActinomycinD und Doxorubicin als Erstlinientherapie,
- die Kombination der Wirkstoffe Cyclophosphamid und Vinorelbin in der Erhaltungstherapie und
- die Kombination der Wirkstoffe Vincristin, Irinotecan und Regorafenib als Intervention im Vergleich mit Vincristin, Irinotecan und Temozolomid in der Rezidivtherapie

bei Patientinnen und Patienten mit Rhabdomyosarkom (RMS) zum Teil zulassungsüberschreitend eingesetzt werden.

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat mit Beschluss vom 5. Dezember 2025 der beantragten Verordnungsfähigkeit der Prüfmedikation widersprochen, weil die Kriterien gemäß §§ 31 – 39 Arzneimittel-Richtlinie nicht erfüllt waren.

Gegen den ablehnenden Bescheid des Gemeinsamen Bundesausschusses zum Antrag auf Verordnungsfähigkeit der Prüfmedikation für die Studie „FaR-RMS – An overarching study for children and adults with Frontline and Relapsed RhabdoMyoSarcoma“ vom 14. Oktober 2024 hat die Antragstellerin mit Schreiben vom 12. Dezember 2024 sowie Widerspruchsbegründung, eingegangen am 31. Januar 2025, Widerspruch eingelegt.

II. Gründe

Der Widerspruch ist zulässig und unter Berücksichtigung der mit dem Widerspruch vorgenommenen Limitierung der Prüfmedikation, für die eine Kostenübernahme nach § 35c Absatz 2 SGB V i. V. m. §§ 31 – 39 Arzneimittel-Richtlinie beantragt wird, begründet.

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat die von der Antragstellerin in ihrer Widerspruchsbegründung vom 31. Januar 2025 vorgelegten Unterlagen geprüft und ist dabei zu dem Ergebnis gekommen, dass dem Widerspruch abgeholfen wird, indem dem Antrag auf Verordnungsfähigkeit der Prüfmedikation, im limitierten Umfang der Widerspruchsbegründung, gemäß § 35c Absatz 2 SGB V i. V. m. §§ 31 – 39 Arzneimittel-Richtlinie nicht mehr widersprochen wird.

Dazu im Einzelnen:

Zusammengefasst äußert sich die Antragstellerin in ihrer Widerspruchsbegründung wie folgt zu dem Umfang der Arzneimittel, für die nunmehr eine Kostenübernahme beantragt wird:

„Wir haben am 12.12.2024 Widerspruch gegen diese Ablehnung eingereicht. Um die Unsicherheiten in Bezug auf die Erwartung einer klinisch relevanten Verbesserung gegenüber den bestehenden Behandlungsmöglichkeiten zu beseitigen reichen wir nun die fehlenden Angaben und Übersichten nach.“

„Mit diesem Schreiben möchten wir den Antrag auf die ambulante Versorgung präzisieren. Versehentlich hatten wir in unserem Antrag vom 14.10.2024 auch die Kostenübernahme der stationären und teilstationären Systemtherapie innerhalb der AMG Studie FaR-RMS fälschlicherweise beantragt. Um dies kurz korrekt darzustellen: Die genannten Regime IVA, IVADo und IrIVA (Randomisierungen CT1A und CT1B), sowie die Regime VlrT und auch die Medikamente Vlr im Rahmen des Regime VlrR werden immer stationär/ teilstationär verabreicht. Daher gehen diese Medikationen/ Prüfmedikationen nicht zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV), sondern werden im Rahmen des Gesetzes über die Entgelte für voll- und teilstationäre Krankenhausleistungen (Krankenhausentgeltgesetz - KHEntgG) § 8 Berechnung der Entgelte abgegolten. Wir gehen daher im Weiteren nicht weiter

auf diese Therapieregime/ Medikamente der Studie FaR-RMS ein und beantragen keine Kostenübernahme dieser Systemtherapie Regime durch die Krankenkassen.

Für die ambulante Versorgung reichen wir nun zwei Abschnitte ein, die die ambulante Verordnung betreffen:

- 1. CT2A: Medikamente Cyclophosphamid und Vinorelbine: Erhaltungstherapieregime mit 12 vs 24 Zyklen als komplett orales Regime in der VHR Gruppe der Patienten. Diese Regime sollte in dieser Gruppe ambulant verordnungsfähig sein. Dieses Therapieregime betrifft die sehr schwer kranke Patientengruppe der very high risk (VHR) Gruppe mit einer Überlebenswahrscheinlichkeit von ca 9-20%^{1,2}.*
- 2. CT2B: Medikament Cyclophosphamid: ein oral einnehmbares Medikament, das ambulant verordnungsfähig ist als Teil des Erhaltungstherapieregimes Cyclophosphamid-Vinorelbine (CYC/VNB) der high risk (HR) Gruppe mit 6 vs 12 Zyklen³. Vinorelbine wird in der HR Gruppe teilstationär verabreicht und ist nicht ambulant verordnungsfähig.“*

Unter Berücksichtigung der in der Widerspruchsbegründung erfolgten einschränkenden Konkretisierung der Arzneimittel, für deren zulassungsüberschreitenden ambulanten Einsatz im Rahmen der klinischen Studie nunmehr eine Kostenübernahme zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung beantragt wird, erfolgt die Prüfung und Bewertung der Voraussetzungen nach den §§ 31 - 39 der Arzneimittel-Richtlinie ausschließlich für den Einsatz von Cyclophosphamid und Vinorelbin in der Erhaltungstherapie.

Zu den im Bescheid vom 5. Dezember 2024 mit Blick auf die Anforderungen der §§ 31 - 39 der Arzneimittel-Richtlinie bemängelten Punkten hinsichtlich des Teils der Studie, für die eine Kostenübernahme gemäß § 35c Absatz 2 SGB V beantragt wird, nimmt die Antragstellerin in der Widerspruchsbegründung wie folgt Stellung:

„Die Studie ist nicht verblindet und es ist keine Verblindung vorgesehen. Die Daten/ Ergebnisse werden bis zur Interimsanalyse nicht kommuniziert/publiziert werden, wie es bei randomisierten Studien Standard ist. Daher können wir keine weiterführende Ausführung bzw. Erläuterungen zur Verblindung geben. Insbesondere zu den nun von uns präzisierten Abschnitten, CT2A und CT2B ist keine Verblindung vorgesehen.“

Zur Klärung der weiteren Unklarheiten in Bezug auf die Studienmethodik hat die Antragstellerin den statistischen Analyseplan sowie Ausführungen der Universität Birmingham beigefügt.

Den Unterlagen ist zu entnehmen, dass die geplante Fallzahl für die Erhaltungstherapie bei sehr hohem Risiko (VHR, Studie CT2A) > 260 Personen und bei hohem Risiko (HR, Studie CT2B) > 240 Personen umfasst. Für die Erhaltungstherapie wurde ein einseitiges $p < 0,2$ für die statistische Auswertung festgelegt, da mit einem strengeren Signifikanzniveau die Fallzahl nicht hätte erreicht werden können. Da es aufgrund des stark relaxierten Signifikanzniveaus zu Interpretationsschwierigkeiten der frequentistischen Analysen kommen kann, ist gemäß statistischem Analyseplan eine weiterführende Interpretation der Ergebnisse mittels bayesscher Statistik vorgesehen.

Durch den Einsatz der Prüfmedikation im beantragten Umfang ist somit, trotz der genannten, erkennbar aus der komplexen Behandlungssituation resultierenden, Limitierungen, eine therapierelevante Verbesserung der Behandlung einer schwerwiegenden Erkrankung im Vergleich zu bestehenden (fehlenden) Behandlungsmöglichkeiten zu erwarten, so dass die Anforderungen aus § 31 Satz 1 Nr. 1 Arzneimittel-Richtlinie als erfüllt anzusehen sind.

Außerdem hat die Antragstellerin die Arzt- und Betriebsstättennummern, die Standortnummern der beteiligten Klinikambulanzen sowie eine Aufstellung der Kosten für die

Arzneimittel, für die eine Kostenübernahme beantragt wird, inklusive einer Stellungnahme zur Angemessenheit entstehender Mehrkosten vorgelegt, aus der sich ergibt, dass die mit der zulassungsüberschreitenden Anwendung der Prüfmedikation verbundenen Mehrkosten in einem angemessenen Verhältnis zum erwarteten medizinischen Zusatznutzen bei einer sehr schwer erkrankten Patientengruppe ohne Behandlungsoptionen stehen (§ 31 Satz 1 Nr. 2, 3 Arzneimittel-Richtlinie).

Im Ergebnis hat die Prüfung der mit der Widerspruchsbegründung ergänzend zum Antrag vom 14. Oktober 2024 vorgelegten Unterlagen ergeben, dass die Voraussetzungen für eine Verordnung der Arzneimittel Cyclophosphamid und Vinorelbin gemäß § 35c SGB V i. V. m. §§ 31 - 39 Arzneimittel-Richtlinie im Rahmen der Studie FaR-RMS unter Berücksichtigung der Besonderheiten der überwiegend pädiatrischen Patientenpopulation sowie der komplexen Behandlungssituation in der Erhaltungstherapie bei high risk und very high risk Patientinnen und Patienten als erfüllt angesehen werden können.

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 FaR-RMS hinaus keine neuen Leistungspflichten der gesetzlichen Krankenversicherung ergeben.

Informationspflichten gegenüber dem Gemeinsamen Bundesausschuss:

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

Berlin, den 20. März 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken