



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Evidenztransfer bei Kindern: Konsequenzen für die frühe Nutzenbewertung

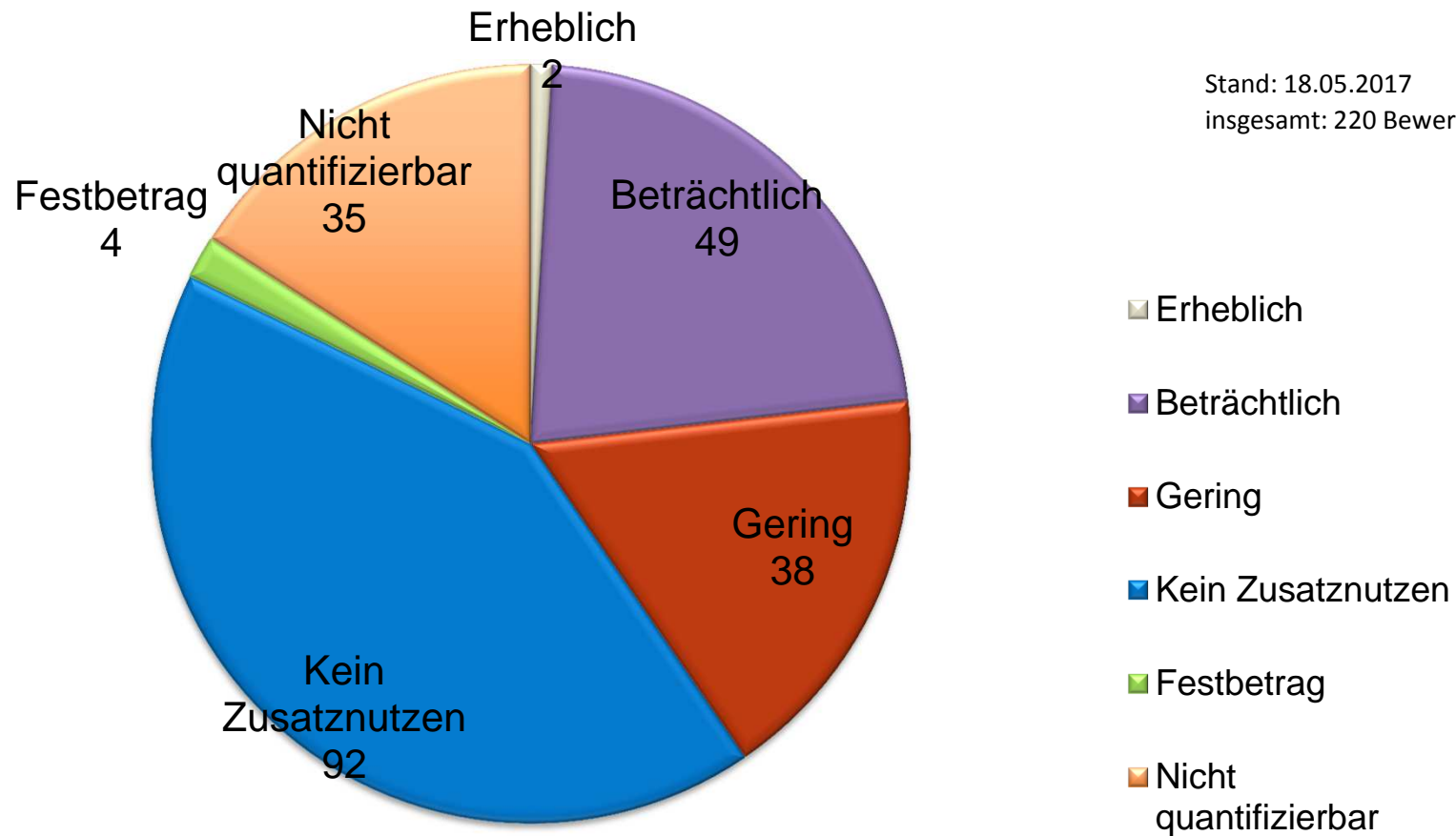
19. DGRA Jahreskongress

Bonn, 23. Mai 2017

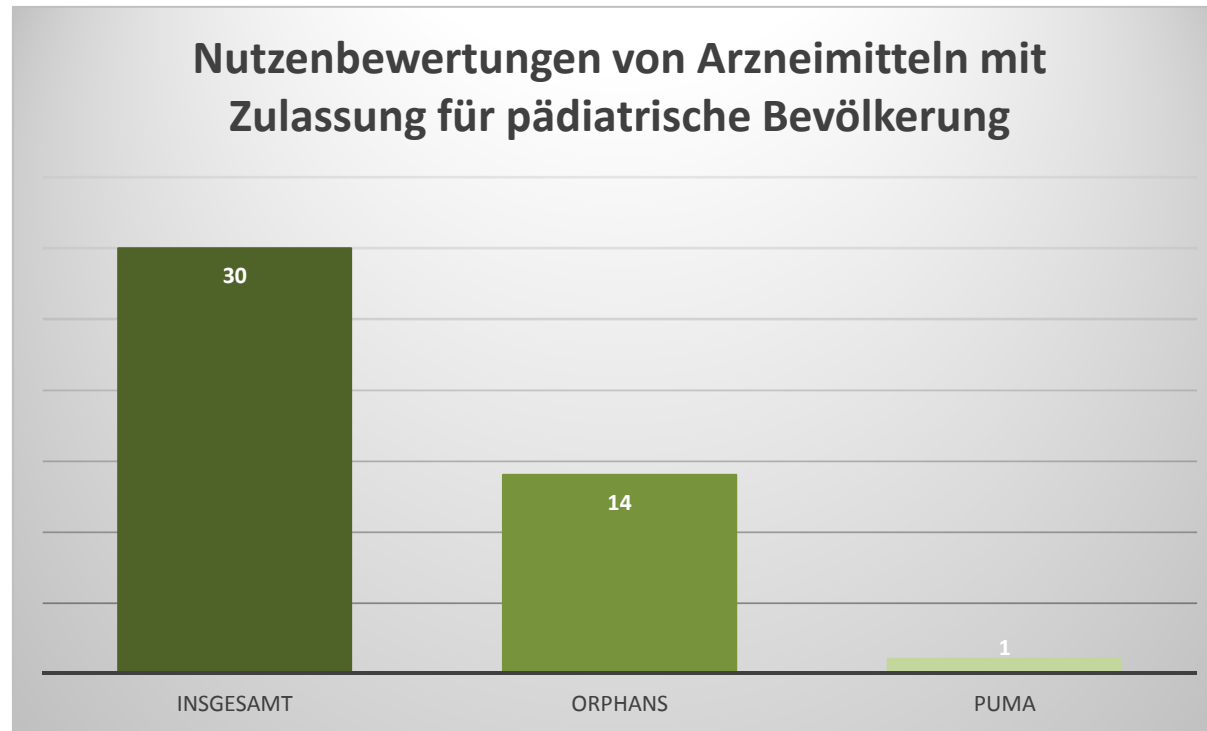
Thomas Müller

**Arzt und Apotheker, Leiter Abteilung Arzneimittel
des Gemeinsamen Bundesausschusses**

Höchste Zusatznutzenkategorie je Verfahren nach § 35a SGB V

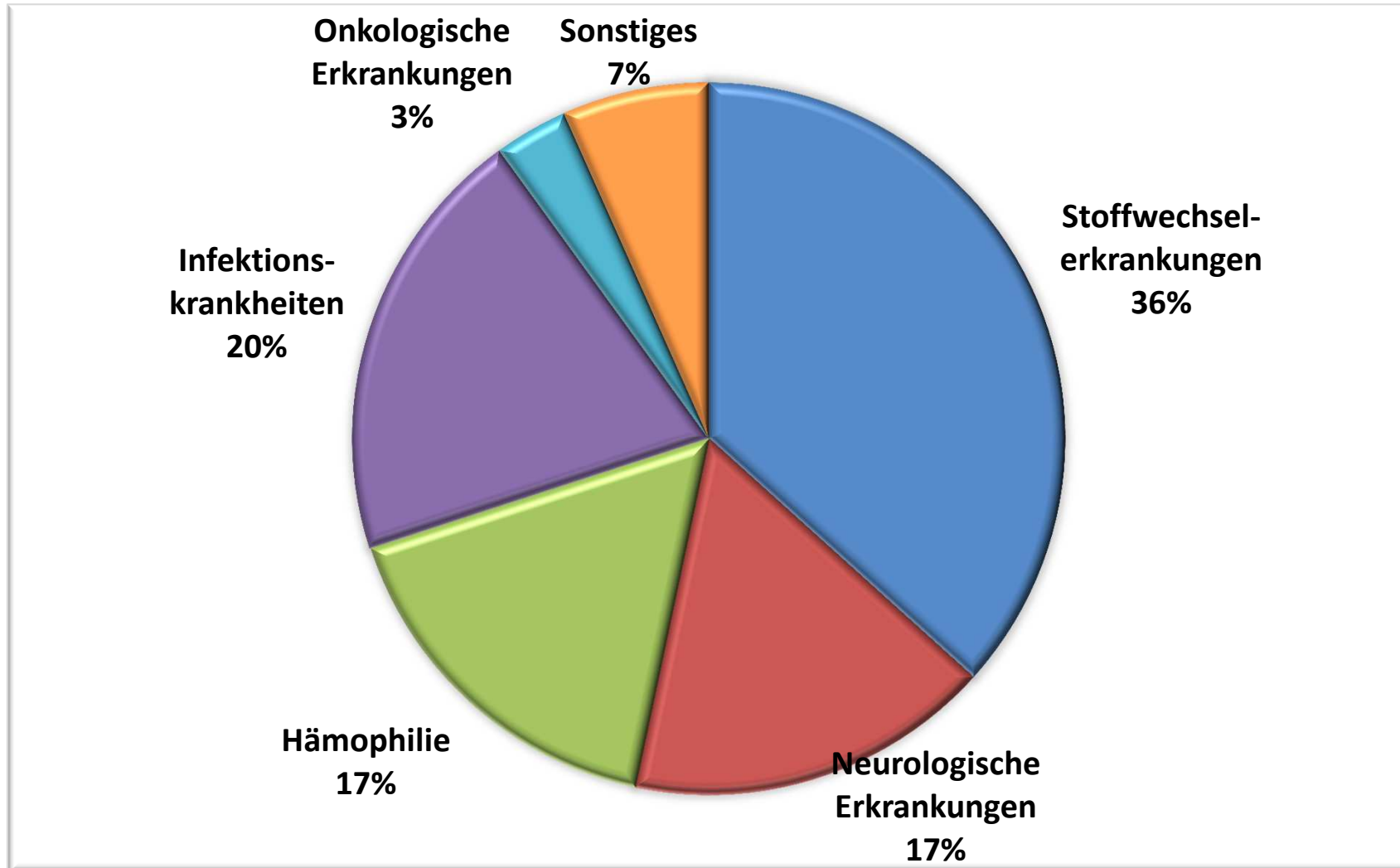


G-BA Beschlüsse zu pädiatrischen Anwendungsgebieten

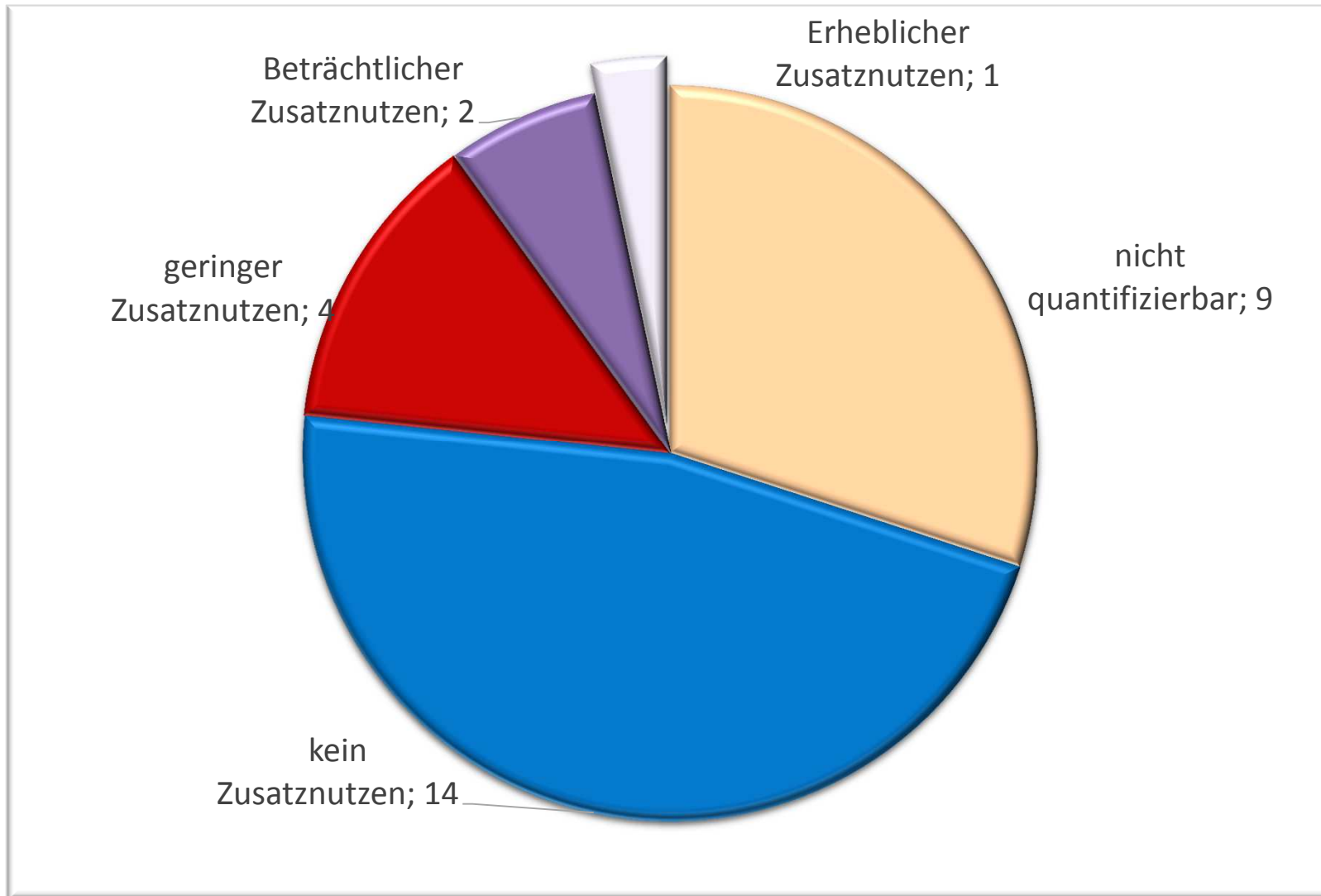


Stand: 05/2017

Anwendungsgebiete pädiatrischer Arzneimittel in der frühen Nutzenbewertung



Zusatznutzen (von 30 pädiatrischen Indikationen)



AM-VSG (Evidenztransfer)

Neuer Artikel (5a) in der AM-Nutzen-V:

„Bei der Bewertung von Arzneimitteln mit einer Genehmigung für die pädiatrische Verwendung im Sinne des Artikel 2 Absatz 4 der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 12 Dezember 2006 über Kinderarzneimittel [...] **prüft der Gemeinsame Bundesausschuss, ob für Patientengruppen oder Teilindikationen, die von der Zulassung umfasst sind, die jedoch in der Studienpopulation nicht oder nicht hinreichend vertreten sind und für die die Zulassung aufgrund eines Evidenztransfers ausgesprochen wurde, ein Zusatznutzen anerkannt werden kann. Er kann in diesen Fällen einen Zusatznutzen anerkennen, sofern die Übertragung der Evidenz nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis zulässig und begründet ist.**“

* “PUMA – Arzneimittel“ – bekannte Wirkstoffe ohne Patentschutz oder ergänzendem Schutzzertifikat, die zur ausschließlichen Verabreichung an die pädiatrische Bevölkerungsgruppe untersucht wurden (neue Dosierung, Applikationsform..)

G-BA Beschlüsse zu pädiatrischen AM

- 30 Verfahren* zu Arzneimitteln, die auch für Kinder/Jugendliche zugelassen sind
- 14 davon waren Orphan Drug Arzneimittel (50%)
 - Z.B. seltene, angeborene Stoffwechselstörungen (Gallensäuresynthesedefekt, Mucopolysaccharidose, Morbus Gaucher, Hypophosphatasie, Morbus Fabry etc.)
zystische Fibrose (4 Verfahren, 1 Wirkstoff), Duchenne-Muskeldystrophie, Kurzdarmsyndrom
- Bislang 3 abgeschlossene separate Verfahren für die pädiatrische Patientenpopulation aufgrund der nachträglichen Anwendungsgebietserweiterung für Kinder & Jugendliche (HIV und Diabetes mellitus Typ I und Typ II), 3 laufende Verfahren (HIV, Schilddrüsenkarzinom, Kurzdarmsyndrom)
- Sofern sich die Vergleichstherapie für erwachsene Patienten und Kinder und Jugendliche unterschied, wurden Subgruppen unterschieden (HIV), ansonsten wurde keine Unterscheidung getroffen (Zystische Fibrose, Hämophilie)

*von 280 Verfahren

Separate G-BA Beschlüsse zu pädiatrischen AM - Beispiele

Insulin degludec: Zusatznutzen nicht belegt

- Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 bei Jugendlichen und Kindern ab 1 Jahr
 - Evidenzbasis offene, aktiv kontrollierte Phase-III-Studie mit Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 17 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 1
- Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Jugendlichen und Kindern ab 1 Jahr
 - keine Studie in der Altersgruppe vorgelegt (Zulassung auf Basis von Extrapolation der Ergebnisse der Erwachsenenstudien und Studien in der Altersgruppe mit Typ-1-Diabetes)

Rilpivirin: Zusatznutzen nicht belegt

- Behandlung der HIV – Infektion bei therapienaiven Pat. von 12-17 Jahren
 - keine Studien gegenüber der Vergleichstherapie (Zulassung auf Basis der einarmigen Studie C213 mit 36 therapienaiven Patienten zwischen ≥ 12 und < 18 Jahren und PK/PD – Studien)

EU-Verordnung: (EG) Nr. 1901/2006

- Regelwerk zur Deckung eines spezifischen therapeutischen Bedarfs in pädiatrischer Bevölkerung, ohne diese unnötigen klinischen oder anderen Prüfungen auszusetzen (Artikel 1)
- verpflichtet Arzneimittelhersteller, Medikamente mit neuen Wirkstoffen, Indikationen, Dosierungen und Darreichungsformen auch in Studien mit Kindern zu prüfen – und zwar immer dann, wenn die Erkrankung im Kindes- und Jugendalter auftritt und die Substanz noch patentgeschützt ist (pädiatrisches Prüfkonzept)
- Anträge auf eine Rück- oder Freistellung von derartigen Studien müssen gegebenenfalls begründet werden.
- Schaffung eines Pädiatrieausschusses
- Einführung der „Genehmigung für die pädiatrische Verwendung“ (PUMA)

G-BA Verfahrensordnung zu PUMA-Arzneimitteln

Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gelten auch: Arzneimittel, für die gemäß Artikel 38 Absatz 1 der Verordnung (EG) Nummer 1901/2006 eine Genehmigung für die pädiatrische Verwendung nach den Artikeln 5 bis 15 der Verordnung (EG) Nummer 726/2004 erteilt worden ist.

= (seit Oktober 2011) Arzneimittel, die nach dem 1. Januar 2011 eine Zulassung für die Kinder- und Jugendheilkunde (pädiatrische Verwendung) erhalten, werden Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gleichgestellt

PUMA in der frühen Nutzenbewertung (I)

Bewertung eines PUMA - Propranolol (Hemangiol®)

Anwendungsgebiet laut Fachinformation	Bewertete Teilpopulationen aufgrund des Anwendungsgebiets
Propranolol (Hemangiol®) ist zur Behandlung proliferativer infantiler Hämangiome, die eine systemische Therapie erfordern, angezeigt:	
<ul style="list-style-type: none">Lebens- oder funktionsbedrohendes Hämangiom	Anhaltspunkt nicht quantifizierbar
<ul style="list-style-type: none">Ulzeriertes Hämangiom, das Schmerzen verursacht und / oder nicht auf einfache Wundpflegemaßnahmen anspricht	Anhaltspunkt nicht quantifizierbar
<ul style="list-style-type: none">Hämangiom, bei dem die Gefahr von bleibenden Narben oder Entstellung besteht	Hinweis erheblich

PUMA in der frühen Nutzenbewertung (II)

Nicht quantifizierbarer ZN: Patienten mit Hämangiom höheren Schweregrades (lebens- oder funktionsbedrohendes / ulzerierendes Hämangiom)

- Ergebnisse aus 1-armiger Studie, Compassionate Use Program, Literaturrecherche (71 Publikationen (364 Patienten) zu Wirksamkeit, 60 (1367 Patienten) zu Sicherheit)
- stützen Daten aus Phase II/III-Studie bei Patienten mit geringerem Schweregrad
- Extrapolation der Ergebnisse zum Rückgang des Hämangioms ausnahmsweise gerechtfertigt unter Berücksichtigung
 - der Schwere der Erkrankung (Hochrisiko-Patienten, Kleinkinder)
 - der Besonderheiten/Limitierungen der Durchführung pädiatrischer klinischer Studien sowie
 - identischem Pathomechanismus / Wirkmechanismus von Propranolol unabhängig von Lokalisation / Schwere des Hämangioms
 - zVT – Glucocorticoide nur für schnell / verdrängend wachsende kavernöse Hämangiome zugelassen

PUMA in der frühen Nutzenbewertung (III)

Aspekte der Bewertung bei PUMA - FAZIT

- Studienanforderungen für PUMA erfüllen ggf. nicht für alle Patientengruppen Anforderungen an Evidenz im Regelungskontext der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V
- Umgang mit Limitationen der verfügbaren Evidenz bei Bewertung – Entscheidung zu Aussagesicherheit und Ausmaß mit erhöhter Unsicherheit verbunden
- *aber:* Berücksichtigung der Anforderungen / Besonderheiten, die für Erteilung einer Genehmigung für Inverkehrbringen von Arzneimitteln für pädiatrische Verwendung gelten
 - Extrapolation ausnahmsweise möglich bei medizinischer Rationale
 - Entscheidung im Einzelfall

↙

Evidenztransfer in der frühen Nutzenbewertung

- Sofern das zugelassene Anwendungsgebiet nur auf einen Teil der untersuchten Studienpopulation zutrifft, wird im Rahmen der Nutzenbewertung geprüft, ob Aussagen zum Zusatznutzen auch für nicht untersuchte Patientengruppen getroffen werden können.
- Dies wurde bereits bei Verfahren der frühen Nutzenbewertung durchgeführt, unabhängig davon, ob es sich um eine PUMA- Zulassung handelte oder nicht.
- Im Einzelfall wurde geprüft inwiefern eine Übertragung von Aussagen zum Zusatznutzen auf andere Patientenpopulationen möglich war.
- Evidenztransfer ggf. möglich bei unterschiedlichen
 - Schweregraden der Erkrankung
 - Therapielinien
 - Altersgruppen
 - Gesundheitsstatus

Evidenztransfer in der Nutzenbewertung

- **Idelalisib**

Chronische lymphatische Leukämie (CLL): Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation

vorbehandelte Patienten → **nicht-vorbehandelte Patienten**

„Besondere Versorgungssituation von Patienten, die an einer CLL leiden und für zugelassene medikamentöse Therapien nicht infrage kommen, ..., der es rechtfertigt, die Daten aus der Studie GS-US-312-0116 ausnahmsweise zur Bewertung des Nutzens von Idelalisib heranzuziehen“

- **Propranolol**

Infantile Hämangiome, die eine systemische Therapie erfordern (Säuglinge zwischen 5 Wochen und 5 Monaten)

geringerer Schweregrad → **höherer Schweregrad**

„Die Ergebnisse aus einarmiger Studie (n=23) und dem Compassionate Use Programm stützen die pivotale Studie und ermöglichen die Extrapolation auf Patienten mit höherem Schweregrad.“



Übertragbarkeit Studienevidenz auf deutsche Versorgungsrealität

Häufige Aspekte in den Nutzenbewertungen:

- Gesundheits-/Allgemeinzustand der Patienten, z.B.
 - Alter der Studienpatienten **vs.** mittleres Erkrankungsalter
 - Onkologische Studien: ECOG-PS 0-1 **vs.** ECOG-PS >1
- Vortherapien / Folgetherapien
 - von regionaler/lokaler Versorgungssituation abhängig (*globale Studien*)
 - Weiterentwicklung der Standardtherapien (*Zeitpunkt Studienbeginn vs. Zeitpunkt Bewertung*)
- Schweregrad / Ausprägung der Erkrankung, z.B.
 - Ausschluss Pat. mit Hirnmetastasen in onkologischen Studien

Mögliche Konsequenzen in der Bewertung:

- Bildung von Teilpopulationen mit unterschiedl. Aussage zum Zusatznutzen
- Herabstufung der Ergebnissicherheit (Anhaltspunkt/Hinweis für Zusatznutzen)
- Befristung des Beschlusses mit Auflagen zur Generierung zusätzl. Evidenz



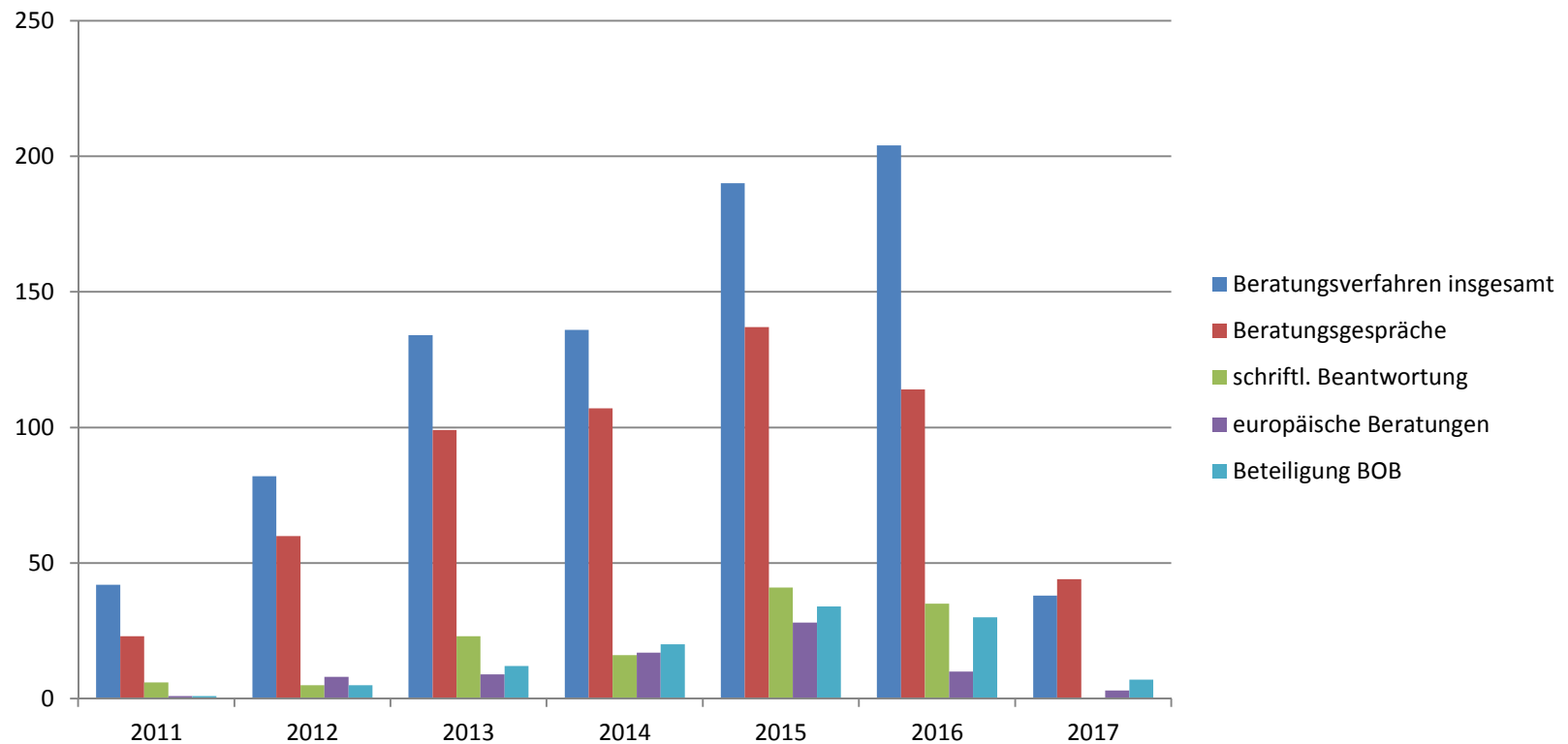


**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Stand Projekt EUnetHTA Early Dialogues

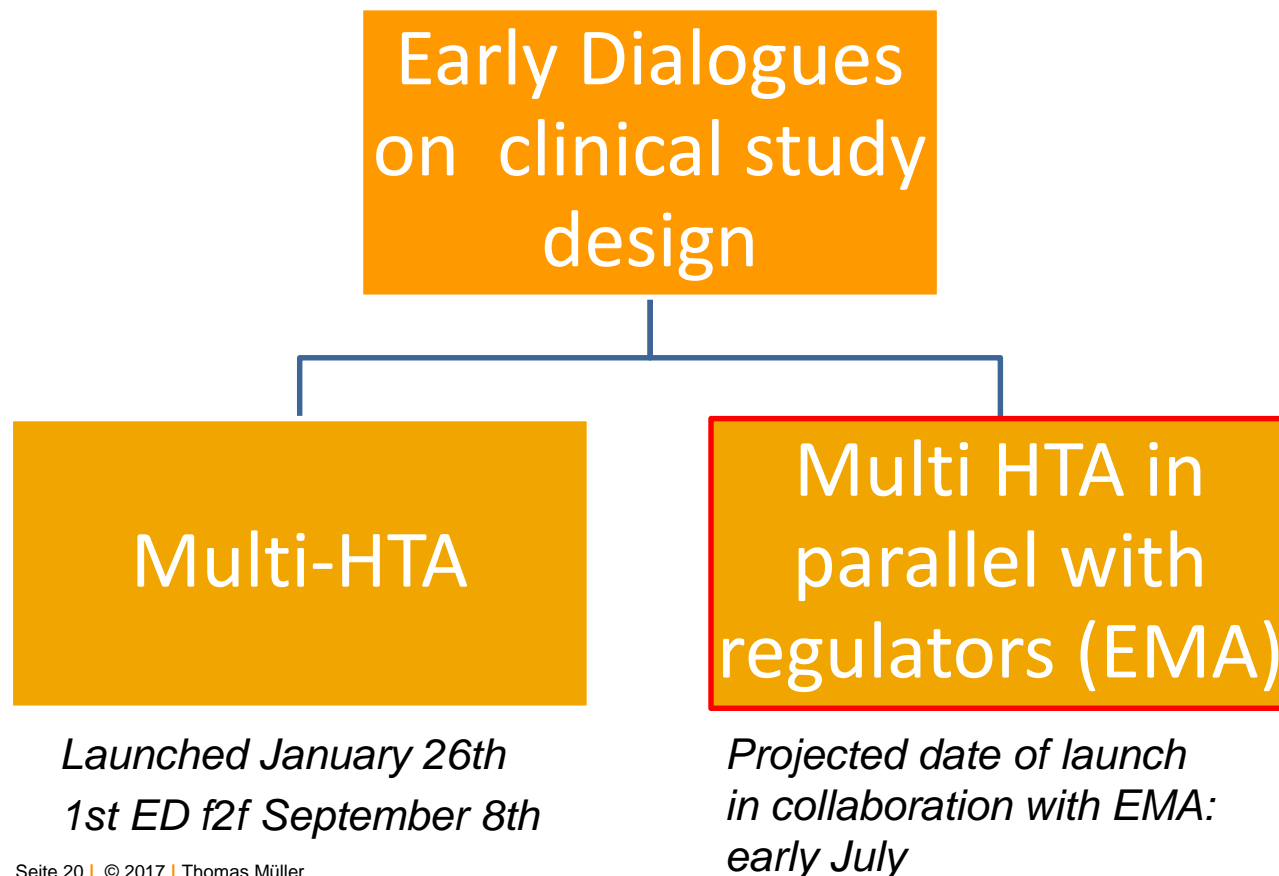
Entwicklung der Beratungen zum Studiendesign Klinischer Studien

Stand: 3.4.2017



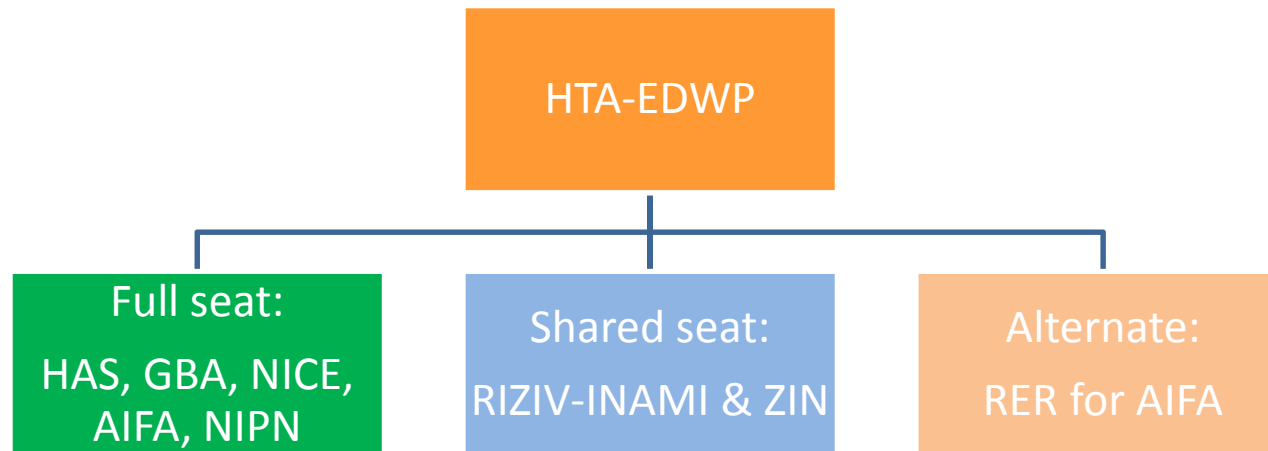
EUnetHTA Early Dialogues for pharmaceuticals

- Collaborative approach of HTABs
- 2 options:



EUnetHTA Early Dialogues for pharmaceuticals

- Build on experiences from JA2, SEED, parallel scientific advice between EMA and select HTABs → **Early Dialogues Working Party (HTA-EDWP)** = stable group of institutions present across all EDs
- → consistency, quality, learning



- HTA EDWP secretariat coordinates HTABs for multi-HTA and parallel EDs



Rapporteur system

Gemeinsamer
Bundesausschuss

Seite 21 | © 2017 | Thomas Müller

EUnetHTA Early Dialogues for pharmaceuticals

Goals for HTA-EMA-Early-Dialogues in the future:

- reach increasing consensus (within limitations) between individual HTABs
- Longer-term: reach consensus with regulators (within limitations)
- permanent ED secretariat
- Fee for service system
- Replace national EDs (requires EU legislative basis)



www.g-ba.de

[✉ arzneimittel@g-ba.de](mailto:arzneimittel@g-ba.de)