

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage VI (Off-Label-Use) – Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, wenn eine Cisplatin-Therapie nicht infrage kommt

Vom 20. Mai 2021

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
3.	Bürokratiekostenermittlung	5
4.	Verfahrensablauf.....	5

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35c Absatz 1 SGB V werden dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) die Empfehlungen der vom BMG berufenen Expertengruppe zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse über die Anwendung von zugelassenen Arzneimitteln für Indikationen oder Indikationsbereiche, für die sie nach dem Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz/AMG) nicht zugelassen sind, zur Beschlussfassung zugeleitet.

Der Gemeinsame Bundesausschuss soll in der Richtlinie nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V (Arzneimittel-Richtlinie) festlegen, welche zugelassenen Arzneimittel in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten verordnungsfähig sind.

Die Regelungen der Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use) sind in Abschnitt K der Arzneimittel Richtlinie (AM-RL) aufgeführt. Zum Zwecke der Konkretisierung dieses Abschnittes K ist eine Anlage VI angefügt.

In § 30 Absatz 1 des Abschnittes K der AM-RL sind die Voraussetzungen für eine Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln im Off-Label-Use aufgeführt. Voraussetzungen sind

1. dass die Expertengruppe mit Zustimmung des pharmazeutischen Unternehmers eine positive Bewertung zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis über die Anwendung dieser Arzneimittel in den nicht zugelassenen Indikationen oder Indikationsbereichen als Empfehlung abgegeben hat,
2. dass der G-BA die Empfehlung in diese Richtlinie übernommen hat (Anlage VI Teil A) und
3. dass das pharmazeutische Unternehmen den bestimmungsgemäßen Gebrauch für die zulassungsüberschreitende Anwendung seines Arzneimittels anerkannt hat und dieses pharmazeutische Unternehmen in Anlage VI Teil A wirkstoff- und indikationsbezogen aufgeführt ist.

In Teil A der Anlage VI werden somit verordnungsfähige Arzneimittel in zulassungsüberschreitenden Anwendungen (Off-Label-Use) aufgelistet (gemäß § 30 Absatz 1 AM-RL), sowie die Angaben zur ggf. notwendigen Verlaufsdokumentation (gemäß § 30 Absatz 4 AM-RL). Notwendige Voraussetzungen dafür sind die Zustimmung des pharmazeutischen Unternehmers sowie eine positive Empfehlung durch die Expertengruppe. Bei der Umsetzung der Empfehlungen der Expertengruppe prüft der Gemeinsame Bundesausschuss, ob die Anwendung des Wirkstoffes in der Off-Label-Indikation medizinisch notwendig und wirtschaftlich ist.

§ 30 Absatz 5 des Abschnittes K der AM-RL regelt, wann eine Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln im Off-Label-Use nicht gegeben ist. Für Arzneimittel, deren Anwendung in nicht zugelassenen Indikationen oder Indikationsbereichen nach Bewertung der Expertengruppe nicht dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis entspricht oder die medizinisch nicht notwendig oder unwirtschaftlich sind, ist eine Verordnungsfähigkeit dementsprechend nicht gegeben. Diese werden in Anlage VI Teil B der AM-RL aufgeführt.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Mit Briefdatum vom 13. Mai 2020 wurde dem G-BA durch die Geschäftsstelle Kommissionen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) eine Bewertung der Expertengruppe Off-Label im Fachbereich Onkologie nach § 35c Absatz 1 SGB V vom 22. Januar 2020 zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis zur Anwendung von „Carboplatin in

Kombination mit Gemcitabin zur Behandlung von Patienten mit inoperablem lokal-fortgeschrittenen oder metastasiertem Urothelkarzinom nach Versagen einer Chemotherapie oder wenn eine Cisplatin-Therapie nicht infrage kommt“ zugeleitet.

Die Expertengruppe kommt zu folgendem Fazit:

A) Patienten mit inoperablem lokal-fortgeschrittenen oder metastasiertem Urothelkarzinom nach Versagen einer Chemotherapie

Die zitierte Studie von Bellmunt legt nahe, bei Progress nach Platin-haltiger Erstlinien-Chemotherapie, insbesondere bei PD-L1-CPS > 10% in der Zweitlinie mit einem PD-L1-Inhibitor zu behandeln, bevorzugt wegen des signifikanten Überlebensvorteils mit Pembrolizumab (in dieser Indikation zugelassen). Neben einer signifikant höheren Überlebensrate ergeben sich zusätzliche Vorteile im Hinblick auf die Toxizität.

B) Patienten mit inoperablem lokal-fortgeschrittenen oder metastasiertem Urothelkarzinom als Erstlinientherapieoption, wenn eine Cisplatin-Therapie nicht infrage kommt:

Die derzeit einzige Phase 3-Studie zu Carboplatin in der Erstlinie ist die von de Santis et al. (EORTC-Studie 30986). Diese Studie belegt, dass bei Patientinnen und Patienten, die für Cisplatin nicht geeignet sind, als Protokoll mit vergleichsweise geringer Toxizität die Kombination Carboplatin / Gemcitabin eingesetzt werden kann. Patientinnen und Patienten, die in der EORTC-Studie 30986 beide Definitionskriterien für "nicht fit" für Cisplatin erfüllten (GFR < 60 ml/min und PS 2) oder die der Risikogruppe 2 nach Bajorin zuzuordnen waren, hatten ein medianes OS von nur ca. 6 Monaten bei überdurchschnittlich hoher Toxizität, so dass der Nutzen der Chemotherapie in dieser Untergruppe sehr fraglich ist. Diese Daten sollten bei einer Entscheidung zur Gabe von Carboplatin / Gemcitabin berücksichtigt werden.

Grundsätzlich ist es wünschenswert für die Erstlinie ein Protokoll mit zytostatischer Chemotherapie einsetzen zu können, um als Option für die Zweitlinie noch PD-L1-Inhibitoren zur Verfügung zu haben.

Daten, die den Einsatz einer Monochemotherapie, z. B. mit Gemcitabin unterstützen, sind nicht verfügbar.

Die PD-L1 Expressionsrate der Tumorzellen spielt in der Erstlinientherapie eine entscheidende klinische Rolle, um das Ansprechen auf die Immuntherapie vorherzusagen und hat unlängst zu einer Zulassungseinschränkung von Pembrolizumab und Atezolizumab nur für Patienten mit hohen PD-L1 Raten in der Erstlinie geführt. Für Patientinnen und Patienten, die beide oben genannte Risikofaktoren für Gemcitabin / Carboplatin (PS nach WHO >2 und GFR < 60 ml/min) und die die laut Zulassung geforderte PD-L1-Expression aufweisen, stellen Pembrolizumab und Atezolizumab deshalb zugelassene Alternativen in der Erstlinie dar.

Die entsprechende Bewertung ist auch auf den Internetseiten des BfArM, www.bfarm.de, veröffentlicht.

Infolge der Veröffentlichung der Bewertung von „Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin zur Behandlung von Patienten mit inoperablem lokal-fortgeschrittenen oder metastasiertem Urothelkarzinom nach Versagen einer Chemotherapie oder wenn eine Cisplatin-Therapie nicht infrage kommt“ hat das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) die betroffenen pharmazeutischen Unternehmer gebeten, eine Erklärung zur Anerkennung der betreffenden Anwendung als bestimmungsgemäßen Gebrauch (§ 84 AMG) abzugeben.

Die vom Unterausschuss Arzneimittel eingesetzte Arbeitsgruppe Off-Label-Use hat die Bewertung der Expertengruppe zur Anwendung von „Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin zur Behandlung von Patienten mit inoperablem lokal-fortgeschrittenen oder metastasiertem Urothelkarzinom nach Versagen einer Chemotherapie oder wenn eine Cisplatin-Therapie nicht infrage kommt“ überprüft.

Der Unterausschuss Arzneimittel ist nach Würdigung der Bewertung der Expertengruppe und der Beratungen der Arbeitsgruppe Off-Label-Use zu dem Ergebnis gekommen, die Empfehlung der Expertengruppe für die Wirkstoffkombination Carboplatin und Gemcitabin durch Ergänzung der Anlage VI in Teil A um eine Ziffer XXXII umzusetzen.

Folgende Änderungen haben sich im Vergleich zum ergänzenden Fazit der Expertengruppe (siehe 4.1 Bewertungsgrundlage) sowie in Buchstabe g) „Behandlungsdauer“ unter Berücksichtigung der im schriftlichen Stellungnahmeverfahren und in der mündlichen Anhörung vorgetragenen Einwände ergeben:

1. Da nur für die Teilfragestellung der Erstlinientherapieoption, wenn eine Cisplatin-Therapie nicht infrage kommt, eine positive Empfehlung der Expertengruppe zum regelmäßigen Einsatz von Carboplatin/Gemcitabin vorliegt, wird im Titel die Angabe „nach Versagen einer Chemotherapie“ gestrichen. Eine Empfehlung in der Therapiesituation „nach Versagen einer Chemotherapie“ wird von der Expertengruppe nur in Einzelfällen gesehen, da in dieser Therapiesituation nach der Bewertung die Behandlung mit einem PD-L1-Inhibitor, bevorzugt Pembrolizumab, angezeigt ist. Insofern wird von einer Regelung in Anlage VI abgesehen. Demzufolge werden auch das nicht zugelassene Anwendungsgebiet in Buchstabe a) unter Berücksichtigung der Ausführungen der Expertengruppen unter d) konkretisiert sowie in Buchstabe c) nur die für diese Indikation zugelassenen Wirkstoffe aufgeführt. In Buchstabe d) „Spezielle Patientengruppe“ wird ebenfalls klargestellt, dass von der Off-Label-Indikation nur die Patientinnen und Patienten umfasst sind, die eine erste systemische Chemotherapie erhalten sollen.
2. In Buchstabe d) „Spezielle Patientengruppe“ wird der Verweis auf die herangezogene Studie gestrichen und stattdessen verdeutlicht, dass ein eingeschränkter Allgemeinzustand (nach WHO > 2) als auch eine eingeschränkte Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min) mit Blick auf den fraglichen Nutzen der Chemotherapie unter Berücksichtigung der Toxizität bei dieser Patientengruppe von der/dem behandelnden Ärztin/Arzt zu berücksichtigen ist.
3. In Buchstabe e) „Patienten, die nicht behandelt werden sollten“ wird auf die in der gültigen Fachinformation genannten Gegenanzeigen und Warnhinweise verwiesen.
4. In Buchstabe f) „Dosierung“ wird mit Blick auf eine bessere Verständlichkeit eine Umformulierung vorgenommen.
5. In Buchstabe g) „Behandlungsdauer“ wird unter Berücksichtigung der im Stellungnahmeverfahren vorgetragenen Einwände der erste Satz zum Abbruch der Behandlung bei Progress oder inakzeptabler Toxizität in Abschnitt h) „Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden“ verschoben. Es wird der Hinweis ergänzt, dass in der

Regel 4 bis 6 Zyklen verabreicht werden. Der zum Stellungnahmeverfahren zunächst gestrichene Satz zur medianen Therapiedauer von 14 Wochen (= ca. 4 Zyklen) in der bewerteten Studie wird wieder aufgenommen.

6. In Buchstabe i) „Nebenwirkungen/Wechselwirkungen, wenn diese über die zugelassene Fachinformation hinausgehen oder dort nicht erwähnt sind“ wird klargestellt, dass die aufgeführten Daten zur Hämatotoxizität die Ergebnisse der Studie Santis et al. sind. Darüber hinaus wird ein Hinweis zur Meldung von Nebenwirkungen ergänzt.
7. In Buchstabe j) „Weitere Besonderheiten“ wird eine Ergänzung um in der Anwendung dieser Arzneimittelkombination erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Urologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen vorgenommen. Dies erfolgt vor dem Hintergrund, dass diese Fachärztinnen und Fachärzte in der Versorgung regelhaft in die Behandlung des Urothelkarzinoms eingebunden sind und auch vor dem Hintergrund der ausgeprägten Hämatotoxizität davon ausgegangen wird, dass diese die erforderlichen Erfahrungswerte vorweisen können.

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

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt.

In der Sitzung am 9. Juni 2020 wurde in der Arbeitsgruppe die Bewertung der Expertengruppe zur Anwendung von „Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit inoperablem lokal-fortgeschrittenen oder metastasiertem Urothelkarzinom, wenn eine Cisplatin-Therapie nicht infrage kommt“ und deren Umsetzung in die Arzneimittel-Richtlinie abschließend beraten und konsentiert.

In der Sitzung am 7. Juli 2020 wurde im Unterausschuss Arzneimittel die Bewertung der Expertengruppe zur Anwendung von „Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin zur Behandlung von Patienten mit inoperablem lokal-fortgeschrittenen oder metastasiertem Urothelkarzinom nach Versagen einer Chemotherapie oder wenn eine Cisplatin-Therapie nicht infrage kommt“ als Empfehlung angenommen und dessen Umsetzung in die Arzneimittel-Richtlinie abschließend beraten und konsentiert.

Der Unterausschuss hat in der Sitzung am 7. Juli 2020 nach § 10 Absatz 1, 1. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Die mündliche Anhörung wurde am 8. Dezember 2020 durchgeführt.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Beschlussvorlage in der Sitzung am 7. April 2021 abschließend beraten und konsentiert.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Schreiben des BfArM vom 13. Mai 2020 und Übermittlung der Bewertung der Off-Label-Anwendung von Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin zur Behandlung von Patienten mit inoperablem lokal-fortgeschrittenen oder metastasiertem Urothelkarzinom nach Versagen einer Chemotherapie oder wenn eine Cisplatin-Therapie nicht infrage kommt		
AG Off-Label-Use	9. Juni 2020	Beratung über die Bewertung der Expertengruppe von „Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin zur Behandlung von Patienten mit inoperablem lokal-fortgeschrittenen oder metastasiertem Urothelkarzinom nach Versagen einer Chemotherapie oder wenn eine Cisplatin-Therapie nicht infrage kommt“
Unterausschuss Arzneimittel	7. Juli 2020	Annahme der Empfehlung, Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage VI
Unterausschuss Arzneimittel	6. Oktober 2020	Information über die eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen
AG Off-Label-Use	6. Oktober 2020	Beratung über die Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen
Unterausschuss Arzneimittel	10. November 2020	Beratung über die Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und Terminierung der mündlichen Anhörung.
Unterausschuss Arzneimittel	8. Dezember 2020	Mündliche Anhörung
AG Off-Label-Use	9. Februar 2021	Beratung über die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
AG Off-Label-Use	10. März 2021	Beratung über die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. April 2021	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage VI Teil A
Plenum	20. Mai 2021	Beschlussfassung

Berlin, den 20. Mai 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken