

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung
der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage VI (Off-Label-Use) - Bisphosphonate bei Patientinnen
mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, postmenopausalem
Mammakarzinom

Vom 7. November 2023

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
3.	Verfahrensablauf	4
3.1	Stellungnahmeberechtigte nach § 92 Absatz 3a SGB V.....	6
4.	Bewertungsverfahren.....	8
4.1	Bewertungsgrundlage	8
4.2	Bewertungsentscheidung	10

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 Expertengruppen 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 haben,
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 6. September 2023 wurde dem G-BA durch die Geschäftsstelle Kommissionen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) eine Bewertung der Expertengruppe Off-Label nach § 35c Absatz 1 SGB V vom 26. Juni 2023 zum

Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis einer „Bisphosphonat-Therapie bei Patientinnen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, postmenopausalem Mammakarzinom“ zugeleitet.

Die Expertengruppe kommt zu folgendem Fazit:

„Trotz zahlreicher Untersuchungen lassen sich aufgrund der Einschränkung der Zielpopulation auf „frühes Mammakarzinom“, „Hormonrezeptor-Positivität“ und „postmenopausalen Status“, keine randomisiert kontrollierten Studien identifizieren, die genau das beauftragte Kollektiv mit entsprechender Größe und den Zielgrößen als primäres Studienziel untersucht haben. Unter Einbezug der vorgenannten Einschränkungen sowie der Effektgröße basiert die Empfehlung auf Meta-Analysen.

Die Überlegenheit der Bisphosphonate (BPPs) wurde in zwei unabhängigen Meta-Analysen, die sich im Einbezug der Studien weitgehend überschneiden, gegen eine Kontrolle ohne BPPs untersucht.

Der Einsatz der BPPs zeigt in der Meta-Analyse der EBCTCG [Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, 2015] eine signifikante Reduktion der Fernmetastasierung und Verbesserung des brustkrebspezifischen Überlebens (BC-OS) bei allen Patientinnen mit einem frühen Mammakarzinom, mit Hazard-Ratio(HR)-Werten von jeweils 0,92 (95% CI 0,85 – 0,99) und 0,91 (95% CI 0,83 – 0,99). Dieser Effekt ist in der beauftragten Population der postmenopausalen und hormonrezeptor-positiven Patientinnen in allen drei primären Endpunkten, wie Rezidiv, Fernmetastasierung und BC-OS mit HR-Werten von jeweils 0,81 (95% CI 0,70-0,95), 0,79 (95%-CI 0,66- 0,93) und 0,80 (95%-CI 0,64-0,98) noch deutlicher ausgeprägt.

In der zweiten Meta-Analyse, durchgeführt von der Cochrane Collaboration, wurde der Effekt der BPPs im Vergleich zur Kontrolle in der Gesamtpopulation der Frauen mit einem frühen Mammakarzinom untersucht. Hierbei konnte zum primären Endziel „Auftreten von Knochenmetastasen“ eine signifikante Reduktion des relativen Risikos von 0,86 (95% CI 0,75 0,99) belegt werden. Ebenso wurde in dieser Gruppe die Verbesserung des Gesamtüberlebens mit einem HR-Wert von 0,91 (95% CI 0,83 0,99) nachgewiesen. Die Verbesserung des Gesamtüberlebens in der beauftragten Subgruppe der postmenopausalen Patientinnen ist mit einem HR-Wert von 0,77 (95%-CI 0,66 0,90) noch deutlicher ausgeprägt, während prämenopausale Patientinnen in dieser Analyse keinen Benefit aufweisen. Eine explizite Auswertung für Patientinnen mit einem Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinom liegt in dieser Untersuchung nicht vor. Da diese Gruppe jedoch einen Überwiegenden Teil der untersuchten Population stellt und damit inkludiert ist, und die verfügbare Evidenz allenfalls für einen größeren Effekt in dieser Subpopulation spricht, ist dieser Umstand unwesentlich für die Gesamtbeurteilung der Effektivität in der beauftragten Population.

Die Datenlage zur Patientensicherheit unter Bisphosphonaten ist insofern eingeschränkt, als nicht alle einzelnen RCTs unerwünschte Ereignisse nach gängigen Standards auswerteten und berichteten. Ein quantitativer Vergleich zwischen Bisphosphonaten und einer Kontrolle war eingeschränkt für wenige RCTs möglich. In der AZURE-Studie (N=3360) waren die Unterschiede zur Kontrolle bei relevanten unerwünschten Ereignissen unter 1% (bzw. weniger als 15 Fälle). In der letzten Auswertung von 2018 sind dort Kiefernekrosen bei 30 Patientinnen (1.8%) berichtet, alle unter Zoledronat i.v.. Die GAIN- Studie (N=3023) berichtet unter Ibandronat 2 Fälle von Kiefernekrosen und die NATAN- Studie (N=693) 5 Fälle unter Zoledronat. Soweit Daten vorliegen werden unter Bisphosphonaten mehr unerwünschte Ereignisse insgesamt und eine erhöhte Toxizität in weiteren Organen berichtet. Nierenfunktionsstörungen wurden in den ausgewählten Studien nicht hervorgehoben oder berichtet. Insgesamt kann so aus den vorliegenden Daten zur Sicherheit auf eine für Bisphosphonate günstige Wirkungs-Nebenwirkungsrelation geschlossen werden.

Zusammenfassend ist der adjuvante Off-Label-Einsatz für die Bisphosphonate für den Zeitraum von maximal 5 Jahren bei postmenopausalen Patientinnen mit einem hormonrezeptor-positiven Mammakarzinom gerechtfertigt.“

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 durch Ergänzung der Anlage VI Teil A um eine Ziffer XXXVII umzusetzen.

Die unter Abschnitt d) beschriebene, spezielle Patientengruppe der Patientinnen mit Mammakarzinom im Frühstadium umfasst auch das inflammatorische Mammakarzinom sowie das lokal fortgeschrittene, kurativ behandelbare Stadium des Mammakarzinoms.

Folgende Änderungen haben sich im Vergleich zum ergänzenden Fazit der Expertengruppe (siehe 4.1 Bewertungsgrundlage) ergeben:

- In Abschnitt b) „Behandlungsziel“ wird die Formulierung „des Tumorthapie-induzierten Knochenverlustes“ durch die Angabe „ossäre Komplikationen“ ersetzt. Davon umfasst sind sowohl therapiebezogene als auch krankheitsbezogene ossäre Ereignisse.
- In Abschnitt c) „Welche Wirkstoffe sind für das entsprechende Anwendungsgebiet zugelassen“ werden neben der Anpassung analog zu Abschnitt b) die Angaben hinsichtlich der in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete der Bisphosphonate bzw. von Denosumab gestrichen, da nur das vorliegende nicht zugelassene Anwendungsgebiet für die Regelung relevant ist.
- In Abschnitt f) „Dosierung“ wird der Verweis speziell auf die Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) gegen eine allgemeine Formulierung bezogen auf aktuelle Leitlinienempfehlungen ersetzt. Dies erfolgt vor dem Hintergrund, dass auch in der S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms¹ die Empfehlungen für die Dosierungen der genannten Wirkstoffe zu finden sind.
- In Abschnitt g) „Behandlungsdauer“ wird die Empfehlung aus dem Fazit der Expertengruppe für einen Behandlungszeitraum von maximal fünf Jahren ergänzt.
- In Abschnitt i) „Nebenwirkungen/Wechselwirkungen, wenn diese über die zugelassene Fachinformation hinausgehen oder dort nicht erwähnt sind“ wird ein Hinweis zur Meldung von Nebenwirkungen ergänzt und damit eine Anpassung an die aktuelle Beschlusspraxis des G-BA vorgenommen.

Darüber hinaus wurden sprachliche und redaktionelle Änderungen vorgenommen.

3. 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, den vom GKV-Spitzenverband benannten Mitgliedern sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt.

1 AWMF (2021). Leitlinienprogramm Onkologie: Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.4, AWMF Registernummer: 032-045OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom>

In der Sitzung der AG Off-Label-Use am 10. Oktober 2023 wurde über die Plausibilitätsprüfung der Bewertung der Expertengruppe Off-Label beraten und eine Beschlussvorlage zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens vorbereitet.

In der Sitzung des Unterausschusses Arzneimittel am 7. November 2023 wurde die Bewertung der Expertengruppe gemäß 4. Kapitel § 47 Verfahrensordnung des G-BA angenommen und die Beschlussvorlage zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage VI Teil A abschließend beraten und konsentiert. Der Unterausschuss hat in der Sitzung am 7. November 2023 nach § 10 Absatz 1, 1. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Schreiben des BfArM vom 6. September 2023 mit Übermittlung der Bewertung zur Off-Label-Anwendung von Bisphosphonat-Therapie bei Patientinnen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, postmenopausalem Mammakarzinom		
AG Off-Label-Use	10 Oktober 2023	Beratung und Plausibilitätsprüfung der Bewertung der Expertengruppe zur Bisphosphonat-Therapie bei Patientinnen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, postmenopausalem Mammakarzinom
Unterausschuss Arzneimittel	7. November 2023	Annahme der Bewertung, Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage VI Teil A

Zum Zeitpunkt der Einleitung des Stellungnahmeverfahrens stellen die vorliegenden Tragenden Gründe den aktuellen Stand der Zusammenfassenden Dokumentation dar, welche den stellungnahmeberechtigten Organisationen zur Verfügung zu stellen sind (1. Kapitel § 10 Absatz 2 VerFO).

Als Frist zur Stellungnahme ist ein Zeitraum von 4 Wochen vorgesehen.

Eine Stellungnahme zur Richtlinienänderung ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive einem standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, kann berücksichtigt werden.

Mit Abgabe einer Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in den Tragenden Gründen bzw. in der Zusammenfassenden Dokumentation wiedergegeben werden kann. Diese Dokumente werden jeweils mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

3.1 Stellungnahmeberechtigte nach § 92 Absatz 3a SGB V

Gemäß § 92 Absatz 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Der maßgeblichen Spitzenorganisation der Medizinprodukte-Hersteller wird beschränkt auf Richtlinienänderungen bezogen auf sonstige in die Arzneimittelversorgung einbezogene Leistungen nach § 31 SGB V Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben.

Folgende Organisationen werden angeschrieben:

Organisation	Straße	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e. V. (BAI)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)	Friedrichstr. 134	10117 Berlin
Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e. V. (BIO Deutschland e. V.)	Schützenstraße 6a	10117 Berlin
Verband der Arzneimittelimporteure Deutschlands e. V. (VAD)	Im Holzhau 8	66663 Merzig
Pro Generika e. V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Bundesverband Medizintechnologie e.V. (BVMed)	Reinhardtstraße 29b	10117 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e.V. (ABDA)	Heidestr. 7	10557 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e. V.	Axel-Springer-Str. 54b	10117 Berlin

Organisation	Straße	Ort
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e. V.	Herzog-Heinrich-Str. 18	80336 München
Gesellschaft für Phytotherapie e. V.	Postfach 10 08 88	18055 Rostock

Gemäß § 91 Absatz 5 SGB V i. V. m. 1. Kapitel § 11 Absatz 2 der Verfahrensordnung des G-BA wird zudem der Bundesärztekammer Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben, da ein allgemeiner Hinweis zur Meldung von Nebenwirkungen aufgenommen werden soll.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens wird auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 7. November 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

4. Bewertungsverfahren

Der Gemeinsame Bundesausschuss soll in der Arzneimittel-Richtlinie festlegen, welche zugelassenen Arzneimittel in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten verordnungsfähig sind. Hierzu werden dem G-BA die Empfehlungen der Expertengruppen Off-Label zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis 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.

4.1 Bewertungsgrundlage

Die Expertengruppe Off-Label kommt in ihrer Bewertung zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis einer „Bisphosphonat-Therapie bei Patientinnen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, postmenopausalem Mammakarzinom“ in der Fassung vom Stand 26. Juni 2023 zu folgendem ergänzenden Fazit als Empfehlung an den G-BA:

13.1 Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation)

Adjuvante Bisphosphonat-Therapie bei Patientinnen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, postmenopausalem Mammakarzinom

13.2 Behandlungsziel

Therapie und Prävention des Tumortherapie-induzierten Knochenverlustes bzw. Verbesserung der Prognose hinsichtlich der Tumorerkrankung und rezidivfreiem Überleben, sowie Gesamtüberleben

13.3 Welche Wirkstoffe sind für das entsprechende Anwendungsgebiet zugelassen?

Für die Prävention des Tumortherapie-induzierten Knochenverlustes bzw. die Verbesserung der Prognose hinsichtlich des Überlebens haben bei der Indikation keine Wirkstoffe der Familie der Bisphosphonate in Deutschland eine arzneimittelrechtliche Zulassung

Die Bisphosphonate

Clodronat

Ibandronat

Pamidronat

Zoledronat

sind in Deutschland als Arzneimittel für die unter Punkt 2 aufgeführten Anwendungsgebiete zugelassen.

Für diese Indikation sind in Deutschland ebenfalls zugelassen die Bisphosphonate

Alendronat

Risedronat

die jedoch in den einbezogenen Studien nicht eingesetzt wurden und somit nicht bewertet wurden.

Für Denosumab (Xgeva) liegt eine Zulassung für die Prävention skelettbezogener Komplikationen bei Patientinnen mit ossär metastasiertem Mammakarzinom vor, nicht jedoch bei Patientinnen mit Mammakarzinom ohne Knochenmetastasen.

- 13.4 Spezielle Patientengruppe ((z.B. vorbehandelt - nicht vorbehandelt) und Voraussetzungen der Anwendung (z.B. guter Allgemeinzustand))

Voraussetzung für die Anwendung:

Patientinnen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, postmenopausalem Mammakarzinom im Frühstadium

- 13.5 Patienten, die nicht behandelt werden sollen

Verwiesen wird auf die in den Fachinformationen von

Clodronat

Ibandronat

Pamidronat

Zoledronat

genannten jeweiligen Kontraindikationen.

- 13.6 Dosierung (z.B. Mono- oder Kombinationstherapie)

Aus den ausgewerteten Studien lassen sich folgende

Dosierungsempfehlungen (siehe auch Tabelle 11.4) ableiten:

- Clodronat p.o. 1600 mg/d
- Zoledronat i.v. 4 mg/6 m
- Ibandronat p.o. 50 mg/d
- Pamidronat p.o. (in oraler Form in Deutschland nicht verfügbar)

Die Dosierung sollte jedoch patientenspezifisch unter Berücksichtigung aller relevanten medizinischen Aspekte und unter Berücksichtigung der aktuellen AGO-Empfehlungen festgelegt werden

- 13.7 siehe 13.6

- 13.8 Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?

Die Behandlung ist beim Auftreten schwerwiegender Nebenwirkungen abubrechen.

- 13.9 Nebenwirkungen/Wechselwirkungen, wenn diese über die zugelassene Fachinformation hinausgehen oder dort nicht erwähnt sind.

Keine, die nicht in der Fachinformation erwähnt sind

- 13.10 Weitere Besonderheiten

Keine

4.2 Bewertungsentscheidung

Die Umsetzung der Empfehlung erfolgt durch Ergänzung der Anlage VI in Teil A um

„XXXVII. Bisphosphonate bei Patientinnen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, postmenopausalem Mammakarzinom“

Vorgenommene Änderungen im Vergleich zum ergänzenden Fazit der Expertengruppe werden unter „2. Eckpunkte der Entscheidung“ dargestellt.