

# Beschluss

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

Anlage VI (Off-Label-Use) - Platinderivate (Cisplatin / Carboplatin) beim triple-negativen Mammakarzinom in frühen und rezidierten/metastasierten Stadien

Vom 8. Juli 2025

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hat in seiner Sitzung am 8. Juli 2025 die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom T. Monat JJJJ (BAnz AT TT.MM.JJJJ BX) geändert worden ist, beschlossen:

- I. In die Anlage VI der AM-RL wird in Teil A folgende Ziffer „XLI. Platinderivate (Cisplatin / Carboplatin) beim triple-negativen Mammakarzinom in frühen und rezidierten/metastasierten Stadien“ eingefügt:

„

1. Hinweise zur Anwendung von Platinderivaten (Cisplatin / Carboplatin) beim triple-negativen Mammakarzinom in frühen und rezidierten/metastasierten Stadien gemäß § 30 Absatz 2 AM-RL:

- a) Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation):

Triple-negatives Mammakarzinom in frühen (eTNBC) und in fortgeschrittenen (mTNBC) Stadien

- b) Behandlungsziel:

eTNBC: Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens.

mTNBC: Verbesserung der Lebensqualität und des Gesamtüberlebens

- c) Welche Wirkstoffe sind für das entsprechende Anwendungsgebiet zugelassen?

eTNBC:

Nicht explizit für das triple-negative Mammakarzinom zugelassene Wirkstoffe:

- Epirubicin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Paclitaxel, Docetaxel, Fluorouracil, Methotrexat, Vincristin

Explizit für das triple-negative Mammakarzinom zugelassene Wirkstoffe:

- Pembrolizumab (eTNBC mit hohem Rezidivrisiko),

- Olaparib (adjuvante Behandlung bei BRCA-Keimbahnmutation mit hohem Rezidivrisiko)

#### mTNBC:

Nicht explizit für das triple-negative Mammakarzinom zugelassene Wirkstoffe:

- Paclitaxel, Docetaxel, nabPaclitaxel, Epirubicin, Doxorubicin, Mitoxantron, Cyclophosphamid, Ifosfamid, Vinorelbin, Vincristin, Vinblastin, Eribulin, Capecitabin, Gemcitabin, Fluorouracil, Methotrexat, Mitomycin, Bevacizumab

Explizit für das triple-negative Mammakarzinom zugelassene Wirkstoffe:

- Sacituzumab-Govitecan,
- Trastuzumab-Deruxtecan (bei HER2-low),
- Olaparib, Talazoparib (bei BRCA-Keimbahnmutation),
- Atezolizumab (bei PD-L1-Expression IC $\geq$ 1%), Pembrolizumab (bei PD-L1-Expression CPS $\geq$ 10%)

#### d) Spezielle Patientengruppe:

eTNBC: Primär systemische Therapie bei bis dahin nicht behandelten Patientinnen (neoadjuvant); der Einsatz kann auch bei bereits operierten Patientinnen erfolgreich sein (adjuvant, keine medikamentöse Vorbehandlung).

mTNBC: Patientinnen mit fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung; die Therapie kann je nach Situation in der ersten Therapielinie (keine Vorbehandlung) oder in späteren Therapielinien erfolgen.

#### e) Patientinnen, die nicht behandelt werden sollten:

Bei Patientinnen mit Nierenfunktionsstörung müssen die Hinweise in der jeweiligen Fachinformation beachtet werden. Vor Cisplatin ist eine Ton-Audiometrie durchzuführen und das Ergebnis ist bei der Indikationsstellung zu berücksichtigen.

#### f) Dosierung:

##### Therapieschemata

#### eTNBC:

Für die adjuvante bzw. neoadjuvante Therapie sollte Carboplatin in Kombination mit einer Standardtherapie (z.B. Paclitaxel / Carboplatin, 12 Wochen, gefolgt von dosisdicht Epirubicin / Cyclophosphamid, 8 Wochen) eingesetzt werden. Eine Gesamttherapiezeit von 20 Wochen sollte angestrebt werden.

Alternativ kann Carboplatin in Kombination mit einem Taxan über 18 Wochen gegeben werden. Als Standard sollte eine Therapiezeit von 18 Wochen (6 Kurse alle 3 Wochen oder 18 wöchentliche Applikationen) eingehalten werden. Kürzere Therapiezeiten (4 Kurse alle 3 Wochen) wurden in Phase 2-Studien mit vielversprechenden Ergebnissen untersucht, könnten aber eine geringere Wirkung (pCR-Rate) bedeuten; die Daten sind somit nicht ausreichend, um dies als Standard zu formulieren.

#### mTNBC:

Platin-Komplexe werden vorwiegend als Monotherapie eingesetzt. Die Kombination mit Gemcitabin hat sich ebenfalls als sehr wirksam gezeigt, ist allerdings mit mehr Nebenwirkungen verbunden.

## Dosierung

Die Einzeldosis von Carboplatin (CBDCA) wird unter Einbeziehung der Nierenfunktion (errechnete Kreatinin-Clearance) der zu behandelnden Person und der erwünschten Wirkdosierung (AUC, Area under the curve des Serumkonzentrationsverlaufes über die Zeit) mittels der Calvert-Formel (Zieldosis [mg] = AUC [mg/ml/min] x (GFR + 25 [ml/min])) berechnet.

### eTNBC:

Übliche Ziel-Dosierungen für Carboplatin in Kombinationsregimen sind AUC 1,2 bis 2,0 mg\*min/ml für wöchentliche Applikationen und 4,0 bis 6,0 mg\*min/ml für drei- bis vierwöchentliche Applikationen. [Loibl S, O'Shaughnessy J et al. 2018, Sharma P et al. 2021, Buisseret L et al. 2023, Pignata S et al. 2014].

### mTNBC:

In der Monotherapie wird Carboplatin mit AUC 6,0 mg\*min/ml alle drei Wochen appliziert. In der Kombination mit Gemcitabin wird Carboplatin mit AUC 2,0 mg\*min/ml, Tag 1+8, alle drei Wochen appliziert.

Cisplatin (CDDP) wird in der Monotherapie in einer Dosierung von 75 mg/m<sup>2</sup> KOF alle drei Wochen intravenös appliziert [Mayer EL et al. 2020]. In der Kombination mit Gemcitabin wird Cisplatin in einer Studie ebenfalls mit 75 mg/m<sup>2</sup> KOF, Tag 1, alle drei Wochen appliziert [Loibl S, Weber KE et al. 2018]. In einer anderen Studie wird Cisplatin vorsichtiger appliziert mit 25 mg/m<sup>2</sup> KOF, Tag 1+8, alle drei Wochen alternativ Tag 1, 8, 15 alle vier Wochen, ebenfalls in Kombination mit Gemcitabin [Shepherd JH et al. 2022]. In einer weiteren Studie wird Cisplatin intensiver eingesetzt mit 25mg/m<sup>2</sup> Tag 1, 2, 3, 4 alle drei Wochen, ebenfalls in Kombination mit Gemcitabin [Gigolaeva L et al. 2018].

## g) Behandlungsdauer:

eTNBC: Die Behandlungsdauer für Carboplatin in Kombination mit einem Anthrazyklin-haltigen Standardschema ist 12 Wochen (Chemotherapie insgesamt 20 Wochen). Bei einem Anthrazyklin-freien Schema sollte eine Therapiezeit von 18 Wochen angestrebt werden.

mTNBC: Die Therapiezeit richtet sich nach der Effektivität und Verträglichkeit der Therapie. Bei Monotherapien wird im Allgemeinen bis zum Eintritt einer Krankheitsprogression oder unzumutbaren Nebenwirkungen therapiert, bei Kombinationstherapien wird die Behandlung meist nach 6 Kursen à 3 Wochen oder à 4 Wochen beendet. Eine Erhaltungstherapie in niedrigerer Dosierung kann erwogen werden.

## h) Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?

eTNBC: Bei nicht tolerablen Nebenwirkungen (insbesondere das Blutbild betreffend).

mTNBC: Bei offensichtlicher Unwirksamkeit, Krankheitsprogression oder nicht tolerablen Nebenwirkungen.

## i) Nebenwirkungen/Wechselwirkungen, wenn diese über die zugelassene Fachinformation hinausgehen oder dort nicht erwähnt sind:

Keine

Nach der Berufsordnung der Ärztinnen und Ärzte sind Verdachtsfälle von Nebenwirkungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

bzw. der zuständigen Bundesoberbehörde zu melden. Dies gilt auch für Arzneimittel, die im Off-Label-Use eingesetzt werden. Auch für Patientinnen und Patienten besteht die Möglichkeit, Nebenwirkungen direkt an die Bundesoberbehörden zu melden.

j) Weitere Besonderheiten:

Die behandelnde Ärztin/der behandelnde Arzt muss über ausreichend Erfahrung in der Anwendung von Zytostatika verfügen.

k) Zustimmung der pharmazeutischen Unternehmer:

Die folgenden pharmazeutischen Unternehmer haben für ihre Carboplatin- und/oder Cisplatin-haltigen Arzneimittel eine Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs abgegeben (Haftung des pharmazeutischen Unternehmers), sodass ihre Arzneimittel für die vorgenannte Off-Label-Indikation verordnungsfähig sind:

*werden ergänzt*

Nicht verordnungsfähig sind in diesem Zusammenhang die Carboplatin- und/oder Cisplatin-haltigen Arzneimittel anderer pharmazeutischer Unternehmer, da diese keine entsprechende Erklärung abgegeben haben.

2. Anforderungen an eine Verlaufsdokumentation gemäß § 30 Absatz 4 AM-RL: entfällt“

II. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 8. Juli 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken