

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage VI (Off-Label-Use) - Bisphosphonate bei Patientinnen
mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, postmenopausalem
Mammakarzinom

Vom 18. April 2024

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 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.

Aus dem schriftlichen Stellungnahmeverfahren haben sich keine Änderungen ergeben.

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>

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

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.

Im schriftlichen Stellungnahmeverfahren ist ausschließlich eine Stellungnahme des Kompetenz-Centrums Onkologie der Medizinischen Dienste eingegangen. Da das Kompetenz-Centrum Onkologie der Medizinischen Dienste nicht zu den Stellungnahmeberechtigten nach § 92 Absatz 3a SGB V gehört, war keine mündliche Anhörung durchzuführen.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Beschlussfassung in der Sitzung am 12. März 2024 abschließend beraten und konsentiert.

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Schreiben des BfArM vom 6. September 2023 mit Übermittlung der Bewertung zur Off-Label-Anwendung einer 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
Unterausschuss Arzneimittel	9. Januar 2024	Eingegangene Stellungnahmen zur Kenntnis
AG Off-Lable-Use	6. Februar 2024	Auswertung der eingegangenen Stellungnahme und Beratung über das weitere Vorgehen
Unterausschuss Arzneimittel	12. März 2024	Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	18. April 2024	Beschlussfassung

Berlin, den 18. April 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken