



Zusammenfassende Dokumentation

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

A.	Tragende Gründe und Beschluss	2
B.	Bewertungsverfahren.....	3
1.	Bewertungsgrundlagen	3
2.	Bewertungsentscheidung	4
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	5
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	7
1.1	Schriftliches Stellungnahmeverfahren	7
1.2	Mündliche Anhörung.....	7
2.	Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen.....	7
2.1	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	7
3.	Auswertung der Stellungnahmen.....	8
D.	Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation	17

A. Tragende Gründe und Beschluss

werden ergänzt

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Die Expertengruppe Off-Label 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 auswerten 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 hormonrezeptorpositiven Mammakarzinom gerechtfertigt.“

2. Bewertungsentscheidung

Siehe Tragende Gründe, 2. Eckpunkte der Entscheidung.

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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 Ärztesellschaften 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 wurden 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 Holzau 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
Gesellschaft Anthroposophischer	Herzog-Heinrich-Str. 18	80336 München

Organisation	Straße	Ort
Ärzte e. V.		
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 wurde zudem der Bundesärztekammer Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben, da ein allgemeiner Hinweis zur Meldung von Nebenwirkungen aufgenommen werden soll.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens wurde auf den Internetseiten des G-BA unter <https://www.g-ba.de/beschluesse/6269/> veröffentlicht.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

1.1 Schriftliches Stellungnahmeverfahren

(siehe D. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation)

1.2 Mündliche Anhörung

Da das Kompetenz-Centrum Onkologie der Medizinischen Dienste nicht zu den Stellungnahmeberechtigten nach § 92 Absatz 3a SGB V gehört, war keine mündliche Anhörung durchzuführen.

2. Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen

2.1 Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Kompetenz-Centrum Onkologie der Medizinischen Dienste	04.12.2023

3. Auswertung der Stellungnahmen

1. Einwand:

Angabe des Behandlungsziels

Gemäß G-BA-Beschluss intendiert die „*Adjuvante Bisphosphonat-Therapie bei Patientinnen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, postmenopausalem Mammakarzinom*“ das Behandlungsziel „*Therapie und Prävention von ossären Komplikationen bzw. Verbesserung der Prognose hinsichtlich der Tumorerkrankung und rezidivfreiem Überleben sowie Gesamtüberleben*“.

Die Tragenden Gründe erläutern: „*Davon umfasst sind sowohl therapiebezogene als auch krankheitsbezogene ossäre Ereignisse.*“

Das krankheitsbezogen relevante ossäre Ereignis ist der Eintritt einer Knochenmetastasierung. Der Beschluss adressiert somit offenbar auch die „*Therapie*“ von Knochenmetastasen. Eine solche Therapie ist nicht als „*adjuvant*“ zu bezeichnen.

Zur Therapie in dieser Indikation sind u. a. zugelassene Bisphosphonat-Anwendungen verfügbar.

Die angeführten Meta-Analysen (EBCTCG, Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, 2015¹ und Cochrane Database Systematic Reviews, CD003474, O' Carrigan et al., 2017²) befassen sich nicht mit der „*Therapie*“ von Knochenmetastasen beim nicht-metastasierten Mammakarzinom (M0).

Weiter stehen zur Therapie und Prävention von ossären Komplikationen (z. B. Fraktur) bei Osteoporose postmenopausalen Patientinnen verschiedene Bisphosphonat-Präparate zur Verfügung.

DIE EBCTCG-Meta-Analyse untersucht in Auswertungen Raten der Knochenmetastasierung, enthält allerdings keine Auswertungen zu ossären Komplikationen, wie Frakturen.

Die Meta-Analyse der Cochrane Database Systematic Reviews hält u. a. zum Vergleich der Bisphosphonate gegenüber Kontrollen (Placebo/Beobachtung) zum frühen Mammakarzinom u. a. fest: „*Overall, bisphosphonates did not significantly reduce the incidence of fractures when compared to placebo/observation with a RR of 0.77 (95% CI 0.54 to 1.08; P = 0.13; 6 studies; Analysis 1.19 (subtotal 1.19.1); moderate-quality evidence due to wide confidence intervals). There were 385 events in 7602 women randomised. There was moderate heterogeneity (I² = 48%, P = 0.10).*“

Die positiven Effekte, die die Cochrane-Meta-Analyse bei fortgeschrittenem Mammakarzinom bzw. zur Reduktion von Skelett-bedingten Ereignissen durch

1 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials. *www.thelancet.com* Published online July 24, 2015 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60908-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60908-4).

2 O' Carrigan B, Wong MHF, Willson ML, Stockler MR, Pavlakis N, Goodwin A. Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 10. Art. No.: CD003474. DOI: 10.1002/14651858.CD003474.pub4.

Bisphosphonate darlegt, beziehen sich nicht auf nachgenannte Studien, sondern auf andere Studien (vgl. Details im Cochrane Review).

Eine zusätzliche Regelung der Arzneimittelrichtlinie, die über die zugelassenen Anwendungsgebiete der Bisphosphonate zu Indikationen der Knochen-bedingten Komplikationen (wie Frakturen bei Osteoporose) oder Behandlung von Knochenmetastasen) hinausgeht, ist nicht plausibel.

Das genannte Anwendungsindikation im Beschluss ist unpräzise bzw. zu weitreichend gefasst.

Bewertung:

Das Behandlungsziel adressiert die Therapie und Prävention von ossären Komplikationen. Darunter fällt insofern auch die Prävention von Fernmetastasen. Im Abschnitt a) „Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet“ ist die Eingrenzung auf die adjuvante Therapie hinreichend klar beschrieben, insofern ist das metastasierte Krankheitsstadium nicht umfasst.

Die Expertengruppe Off-Label kommt in ihrer Bewertung zu folgendem Fazit:

„[...] Der Einsatz der BPPs zeigt in der Meta-Analyse der EBCTCG 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.[...]“

Insofern sind die Vorteile der Bisphosphonate hinsichtlich einer Reduktion des Auftretens von Knochenmetastasen in der Bewertung der Expertengruppe Off-Label in der adjuvanten Therapiesituation festgestellt worden.

Die Empfehlung der Expertengruppe für das Behandlungsziel „Therapie und Prävention des Tumortherapie-induzierten Knochenverlustes“ ist von der im Beschluss geänderten Formulierung „Therapie und Prävention von ossären Komplikationen“ mit umfasst und wurde insofern inhaltlich nicht verändert.

2. Einwand:

Erkenntnisgrundlagen

Die Tragenden Gründe zum Beschluss weisen auf Auswertungen in klinischen Studien und insbesondere die genannten Meta-Analysen hin.

Dazu wird in den Bewertungen der Expertenkommission Off-label vom 26.06.2023 adressiert (vgl. Hinweise in den Tragenden Gründen): *„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.“

Es handelt sich hierbei um die vorgenannten Meta-Analysen der EBCTCG und der Cochrane Collaboration.

Die Expertengruppe weist zutreffender Weise aus, dass keine randomisiert kontrollierten Studien zu Bisphosphonaten vorliegen, die das Kollektiv des G-BA-Auftrags *„Patientinnen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, postmenopausalem Mammakarzinom“* mit entsprechenden Zielgrößen untersucht haben.

Die Expertengruppe stellt einen relevanten Mangel an Erkenntnisgrundlagen fest. Es wird hinsichtlich einer Effektgröße auf Meta-Analysen Bezug genommen.

Zu beachten ist, dass im Rahmen einer patientenbezogenen Arzneimittelverordnung einer Wirksubstanz in angegebener Dosierung, Applikationsweise und -dauer jeweils konkret aussagefähige Erkenntnisse vorliegen müssen, damit für Versicherte durch Einsatz des jeweils im Beschluss adressierten Regimes ein patientenrelevanter Nutzen bei vertretbaren Risiken hinsichtlich der Zielgrößen des im Beschluss genannten Anwendungsgebietes erwartet werden kann.

Eine *„rein summarische“* Betrachtung der Erkenntnisse auf der Ebene der Meta-Analysen für eine konkrete Arzneimittelverordnung eines bestimmten Regimes ist allein nicht ausreichend.

Bewertung:

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.

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.

Die Expertengruppe Off-Label ist in ihrer Bewertung zu einer positiven Empfehlung des zulassungsüberschreitenden Einsatzes von Bisphosphonaten bei Patientinnen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, postmenopausalem Mammakarzinom gekommen. Im Fazit der Bewertung wird abschließend ausgeführt: *„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.“*

In der beim G-BA zuständigen Arbeitsgruppe wurde die Bewertung der Expertengruppe beraten und die gemäß § 47 4. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA vorgegebene Plausibilitätsprüfung hinsichtlich der sachgerechten Bearbeitung des erteilten Auftrages durchgeführt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Bewertung angenommen.

Im Ergebnis sind auf Basis der positiven Empfehlung der Expertengruppe hinsichtlich der Off-Label-Anwendung von Bisphosphonaten in der genannten Indikation die Voraussetzungen zur Umsetzung in einer Regelung in Anlage VI Teil A der Arzneimittel-Richtlinie erfüllt.

Nach den gesetzlichen Regelungen in § 35c SGB V ist es die Aufgabe der Expertengruppe Off-Label, den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis über die Anwendung von zugelassenen Arzneimitteln für Indikationen und Indikationsbereiche, für die sie nach dem Arzneimittelgesetz nicht zugelassen sind, zu bewerten. Ob und inwieweit auf Basis von Metaanalysen, welche als systematische Übersichtsarbeiten bei sachgerechter Ausführung grundsätzlich im Rang oberhalb von Einzelstudien anzusiedeln sind, hinreichend aussagekräftige Schlussfolgerungen auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis des untersuchten Off-Label-Einsatzes gezogen werden können, ist demnach vorrangig der dafür beim BfArM eingerichteten Expertengruppe vorbehalten. Unter diesen Umständen besteht kein Anlass, die Bewertung der Expertengruppe in Zweifel zu ziehen. Die Bewertung nach Maßgabe des § 35c SGB V erfolgt grundsätzlich auch unabhängig von der leistungsrechtlichen Bewertung im Rahmen der Verordnung eines Off-Label-Einsatzes aufgrund der Rechtsprechung des Bundessozialgerichts zur Verordnungsfähigkeit im Einzelfall.

Einzelne Änderungen, die im ergänzenden Fazit der Expertengruppe als Empfehlung an den G-BA im Rahmen der Umsetzung in die Arzneimittel-Richtlinie vorgenommen werden, sind in den Tragenden Gründen begründet.

3. Einwand:

Zu Clodronat p.o. 1600 mg/d

Die Meta-Analyse der EBCTCG berücksichtigt zu Analysen zu postmenopausalen Patientinnen die Studien: BCCA Vancouver (vernachlässigbar, da nur 2 Patientinnen hierzu angegeben), RM NHST London (2 Jahre Clodronat p.o.), GABG Germany (2 Jahre Clodronat p.o.), Helsinki (2 Jahre Clodronat p.o.), NSABP B-34 (3 Jahre Clodronat p.o.).

Die Meta-analytischen Auswertungen für das Kollektiv der postmenopausalen Frauen zu Rezidiven (im Supplement P27, P35), Fernmetastasen (P28, P36), Knochenmetastasen (P29, P37), Mammakarzinom-bedingte Sterblichkeit (P31, P38), Tod jeglicher Ursache (P34) weisen Vorteile zugunsten der eingesetzten adjuvanten Clodronat-Gaben auf (Konfidenzintervall nicht die 1 umschließend).

Die Cochrane-Analyse berücksichtigt insbesondere die Studien (unabhängig vom Menopausenstatus): Powles 2006 (2 Jahre Clodronat p.o.), NSABP-34 (3 Jahre Clodronat p.o.), Diel et al., 1998 (2 Jahre Clodronat p.o.), Saarto et al., 2004 (3 Jahre Clodronat p.o.), sowie ergänzend SWOG0307 (3 Jahre Clodronat p.o.).

Keine dieser Studien prüfte in einem aussagefähigen Kollektiv mit postmenopausalen Patientinnen mit HR-positivem Mammakarzinom eine adjuvante Clodronat-Gabe über die Dauer von 3 Jahren hinaus.

Zum Beschluss liegt keine belastbare Evidenz vor, die eine adjuvante Clodronat-Gabe für die Dauer von > 3 – 5 Jahren begründet.

Die Angabe im Beschluss „*Behandlungsdauer von maximal 5 Jahren*“ bezogen auf Clodronat-Gaben ist nicht sachgerecht.

Bewertung:

In der Bewertung der Expertengruppe wird auf S. 23ff. Folgendes ausgeführt:

„Für die umfassendere Population der postmenopausalen Patientinnen (unabhängig vom Hormonrezeptorstatus) war die Datenlage für die Bewertung der tumorgerichteten und/oder knochengerichteten Wirksamkeit von Bisphosphonaten (BPP) sowohl aus Meta-Analysen als auch aus einigen RCT von hoher Qualität und ausreichend für die Entdeckung von relevanten klinischen Unterschieden für Ereignisraten im Bereich von unter 5% zwischen Intervention und Kontrolle nach 2-5 Jahren, vgl. dazu Brufsky & Mathew (2020).

Die vorliegende Bewertung konzentriert sich somit auf Studien, die als primäre oder sekundäre Zielparameter sowohl klinisch-onkologische (tumorgerichtete) als auch knochengerichtete Ergebnisse für das frühe postmenopausale Mammakarzinom und Hormonrezeptor-positiv Patientinnen als relevante Untergruppe berichten. Da nur in wenigen Studien, Ergebnisse beschränkt auf die Zielgruppe der Patientinnen mit Hormonrezeptor (HR) positivem (HR+) postmenopausalem Mammakarzinom berichtet wurden, wurden auch Ergebnisse in der Gesamtgruppe der postmenopausalen Patientinnen in die Bewertung mit einbezogen, da die Patientinnen mit positivem Hormonrezeptorstatus einen substantiellen Anteil in dieser Gruppe darstellen.

Zur Beurteilung der tumorgerichteten und knochengerichteten Wirksamkeit der BPP wurden Ergebnisse aus folgenden Analysen betrachtet:

a) für postmenopausale Patientinnen in Meta-Analysen soweit als möglich auch zusätzlich eingeschränkt auf HR+ der Vergleich gegen eine Kontrolle ohne BPP Behandlung.

b) für postmenopausalen Patientinnen in den ausgewählten RCTs soweit als möglich auch zusätzlich eingeschränkt auf HR+ der Vergleich gegen eine Kontrolle ohne BPP Behandlung.

c) für postmenopausale Hormonrezeptor-positiv Patientinnen in ausgewählten RCTs mit einem abweichenden Studienplan mit für den Auftrag relevanter zusätzlicher Information zur Behandlung der Zielgruppe mit BPPs.

[...]

Unter diesen Gesichtspunkten ist nachstehend der Off-Label Use von BPPs bei postmenopausalen Patientinnen mit einem primären, hormonrezeptor-positiven Mammakarzinom analysiert; fokussiert auf einen Zeitraum von 5 Jahren.“

Im Fazit auf S. 55 heißt es: „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.“

Insofern hat die Expertengruppe die positive Empfehlung eines Off-Label-Einsatzes für eine Behandlungsdauer von maximal 5 Jahren auf alle in die Bewertung einbezogenen Wirkstoffe bezogen. Sie geht von keinen relevanten Unterschieden zwischen den Wirkstoffen auf Basis der einbezogenen Studien und Metaanalysen aus (vgl. S. 43 der Bewertung der Expertengruppe; siehe auch Bewertung zu Einwand 4).

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Bewertung auf ihre Plausibilität geprüft und ist zu dem Ergebnis gekommen, dass der erteilte Auftrag sachgerecht bearbeitet wurde. Die Empfehlung einer Behandlungsdauer von maximal 5 Jahren für die alle betreffenden Bisphosphonate wurde insofern in den Richtlinientext in Anlage VI übernommen.

4. Einwand:

Zu Zoledronat i.v. 4 mg/6 m

Die in die EBCTCG-Meta-Analyse eingegangenen Studien mit Auswertungen zum postmenopausalem Kollektiv und adjuvanter Anwendung von Zoledronat i. v. 4 mg/6 m sind: KCSG BR 06-01 (für die Behandlungsdauer von 1 Jahr), NCCTG N03CC (für die

Behandlungsdauer von 5 Jahren), Tel Aviv-Studie (für die Behandlungsdauer von 2 Jahren), HOBOE (für die Behandlungsdauer von 5 Jahren), ZO-FAST (für die Behandlungsdauer von 5 Jahren), E-ZO-FAST (für die Behandlungsdauer von 5 Jahren), Z-FAST (für die Behandlungsdauer von 5 Jahren).

Die Cochrane-Analyse berücksichtigt ebenso für das postmenopausale Kollektiv mit dem genannten Anwendungsregime die Studien ZO-FAST, E-ZO-FAST und Z-FAST sowie weitere.

Andere in die Meta-Analysen eingegangene Studien (wie z. B. SUCCESS, AZURE, SWOG0307) untersuchten Zoledronat-Regime, die von den Angaben im G-BA-Beschluss abweichen. Daher können sie nicht als Begründung zum Beschluss herangezogen werden.

Dies betrifft u. a. die Ergebnisse der (primär negativen) AZURE-Studie (mit Einsatz von Zoledronat 4 mg i.v., initial q3 – 4w für 6 Gaben, dann q3m für 8 Gaben, dann q6m für 5 Gaben) oder jene zur (primär negativen) NATAN-Studie (mit Einsatz von 4 mg i.v., q4w für 6 Gaben, dann q3m für 8 Gaben, dann q3m für 5 Gaben) (im Supplement P5 – P15, P27 – 34 (AZURE) bzw. P5 – P15, P27 – P31, P33, P34 (NATAN)). Diese Studien sind von der Expertenkommission als negativ dargelegt.

Zudem sind methodische Einschränkungen der Studien relevant, z. B. der ZO-FAST-Studie, die als primären Endpunkt lediglich Änderungen der Knochendichte und nicht krankheitsspezifische Parameter prüfte.

Die ABCTCG12-Studie ist nicht heran zu ziehen, u. a. da sie prämenopausale Patientinnen einschloss.

Die EBCTCG-Meta-Analysen zu Studien mit Anwendung von Zoledronat zum Kollektiv der postmenopausalen Patientinnen dokumentieren zu Rezidiven (im Supplement P35), Fernmetastasen (P36), Knochenmetastasen (P37), Mammakarzinom-bedingter Sterblichkeit (P38) jeweils ein Konfidenzintervall, welches die 1 umschließt.

D. h. die von der Expertengruppe abgeleitete Betrachtung der Effektgrößen auf Meta-Analysen-Ebene lässt keinen signifikanten Nachweis des Nutzens zum adjuvanten Einsatz von Zoledronat zu den vorgenannten Endpunkten bezogen auf das postmenopausale Kollektiv ableiten.

Das spiegelt sich auch bei Einzelstudienbetrachtung zum postmenopausalen Kollektiv in den Darstellungen der EBCTCG-Meta-Analyse wieder, z. B. zu den Studien ZO-FAST, Z-FAST und E-ZO-FAST (im Supplement u. a. P27 - P29, P31).

Der Stellenwert der adjuvanten Zoledronat-Gabe des Beschlusses bei postmenopausalen Patientinnen (hier begrenzt auf das HR-positivem Mammakarzinom) zur Verbesserung Krankheits-bedingter Parameter ist daher evidenzbasiert nicht ausreichend gesichert.

Berücksichtigt werden muss weiter, dass diese Zoledronat-Studien (die vor mehr als 15 – 20 Jahren rekrutierten) nachfolgend evidenzbasiert ermittelte und wesentliche Weiterentwicklungen in der neu-/adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms (z. B. hinsichtlich der endokrinen oder zielgerichteten Therapie), die bei postmenopausalen Patientinnen einsetzbar und verfügbar sind, nicht inkludiert hatten.

Die Frage, welchen Nutzen eine zusätzliche adjuvante Zoledronat-Gabe bei postmenopausalen Patientinnen, die mit den aktuellen neo-/adjuvanten Therapiestrategien bei HR-positivem Mammakarzinom behandelt wird, hat, ist daher unklar.

Bewertung:

Wie bereits ausgeführt bezieht sich die positive Empfehlung der Expertengruppe für den Off-Label-Einsatz der Bisphosphonate bei postmenopausalen Patientinnen mit einem hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom auf die Gruppe der in die Bewertung einbezogenen Wirkstoffe und umfasst folglich auch Zoledronat. Die Expertengruppe Off-

Label ist in der Gesamtschau der bewerteten Metaanalysen sowie Einzelstudien zu diesem Ergebnis gekommen.

Speziell zur EBCTCG Metaanalyse wird hinsichtlich der einzelnen Bisphosphonate auf S. 30 ausgeführt: *„Ein Vergleich der Wirksamkeit verschiedener BPPs in der EBCTCG Meta-Analyse ist auf der Basis der beschreibenden statistischen Auswertung schwierig und wegen geringerer Fallzahlen für die Parallelgruppenvergleiche einzelner BPPs gegen Kontrollen statistisch nicht belastbar. Am aussagekräftigsten sind noch die Vergleiche von Clodronat (N= 5 053, postmenopausal N= 2 564) und von Zoledronat (N= 9 290; postmenopausal N= 7 090) gegen die jeweilige Kontrolle. Die Effekte sind für Clodronat, Zoledronat und auch Ibandronat am größten bei der Reduktion des Auftretens von Skelettrezidiven und da wiederum in der Untergruppe der postmenopausalen Patientinnen.“*

Zur Meta-Analyse der Cochrane Collaboration ergaben sich für den Vergleich verschiedener BPPs nach den Ausführungen der Expertengruppe ähnliche Ergebnisse wie in der Metaanalyse der EBCTCG.

Auf S. 31 kommt die Expertengruppe zu folgendem Ergebnis: *„Insgesamt lassen die Ergebnisse der beiden Meta-Analysen die Ableitung eines statistisch signifikanten relevanten Vorteils der BPP für die Zielpopulation des Auftrags, die HR+ postmenopausalen Patientinnen zu, auch wenn diese separate Analyse nur in der Meta-Analyse der EBCTCG dargestellt war. Der Einschluss von mehreren Datensätzen aus Deutschland zu Clodronat, Zoledronat und Ibandronat unterstützt eine Verallgemeinerung der Ergebnisse auf das Bundesgebiet [...]“*

Im Übrigen wird auf die Bewertung zu Einwand 2 verwiesen.

5. Einwand:

Zu Ibandronat p.o. 50 mg/d für eine Behandlungsdauer von maximal 5 Jahren

Die Meta-Analyse der EBCTCG erwähnt zu Ibandronat die Studien GAIN, Aribon und SWOG0307, wobei die GAIN-Studie aussagefähige Ergebnisse liefert. Die Cochrane-Meta-Analyse, die weitere Studien zu Ibandronat prüfte, bezieht sich in der Evidenzdarstellung insbesondere auch auf die GAIN-Studie.

Die Auswertungen der Meta-Analyse zum Einsatz von Ibandronat bei postmenopausalen Patientinnen bezogen auf Rezidive (im Supplement P35), Fernmetastasen (P36), Knochenmetastasen (P37), Mammakarzinom-bedingte Sterblichkeit (P39) zeigen breite Konfidenzintervalle auf, die die 1 umschließen.

Die GAIN-Studie verglich in einem 2 x 2-faktoriellen Design bei Patientinnen mit einem nodal-positiven Mammakarzinom als eine Strategie zwei verschiedene adjuvante Chemotherapieregime und als weitere Strategie den adjuvanten Einsatz von Ibandronat 50 mg p.o. (für 2 Jahre) versus Placebo (für 2 Jahre).

Der Vergleich Ibandronat versus Placebo war hinsichtlich der Endpunkte krankheitsfreies Überleben und Gesamtüberleben negativ; es konnte keine signifikante Verbesserung durch die Ibandronat-Gabe beobachtet werden (im Supplement P5 – P12, P14 – P15 bzw. P27 – P31, P33 – P34).

Die vorliegende Evidenz aus klinischen Studien zum zweijährigen adjuvanten Einsatz von Ibandronat oral zur Verbesserung Krankheits-spezifischer Parameter zeigt somit negative bzw. nicht signifikante Ergebnisse für die Endpunkte ereignisfreies Überleben und Gesamtüberleben.

Es liegt auch keine Evidenz vor, die belegt, dass eine adjuvante Ibandronat-Gabe 50 mg p.o., gemäß G-BA-Beschluss, für die Behandlungsdauer von bis zu 5 Jahren patientenrelevante Parameter bezogen auf die Mammakarzinomerkrankung verbessert.

Die konkreten Angaben im Beschluss zu Ibandronat oral für eine Anwendung außerhalb der bereits bestehenden Zulassung sind nicht plausibel.

Bewertung:

Wie bereits ausgeführt bezieht sich die positive Empfehlung der Expertengruppe für den Off-Label-Einsatz der Bisphosphonate bei postmenopausalen Patientinnen mit einem hormonrezeptor-positiven Mammakarzinom auf die Gruppe der in die Bewertung einbezogenen Wirkstoffe und umfasst folglich auch Ibandronat. Die Expertengruppe Off-Label ist in der Gesamtschau der bewerteten Metaanalysen sowie Einzelstudien zu diesem Ergebnis gekommen.

Im Übrigen wird auf die Bewertung zu vorherigen Einwänden verwiesen.

6. Einwand:

Zu Pamidronat p.o. (in oraler Form in Deutschland nicht verfügbar)

Es ist nicht plausibel, im Rahmen der Arzneimittelrichtlinie/Anlage VI gemäß G-BA- Beschluss eine Aussage zu Pamidronat p.o. zu treffen, wenn dazu die Verfügbarkeit in Deutschland fehlt.

Auf eine weitere Kommentierung der diesbezüglich nicht-signifikanten Ergebnisse der EBCTCG-Meta-Analyse wird hier verzichtet.

Bewertung:

Die Tatsache, dass der Wirkstoff Pamidronat derzeit in oraler Form in Deutschland nicht verfügbar ist, steht einer Aufnahme in Anlage VI der AM-RL nicht per se entgegen. Die positive Empfehlung der Expertengruppe Off-Label schließt Pamidronat p.o. mit ein. Sowohl Auftrag als auch Bewertung beziehen sich auf die Wirkstoffgruppe der Bisphosphonate, wobei sich bei der Umsetzung der zugrunde zu legenden Bewertung durch die Expertengruppe in die Arzneimittel-Richtlinie keine relevanten Unterschiede zwischen den Wirkstoffen auf Basis der einbezogenen Studien und Metaanalysen ergaben (vgl. S. 43 der Bewertung der Expertengruppe; siehe auch Bewertung zu Einwand 4).

7. Einwand:

Aus sozialmedizinischer Sicht sind - angesichts der zugrundeliegenden Evidenzlage und der dazu hier skizzierten Einwände – die im Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschuss vom 07.11.2023 genannten adjuvanten Bisphosphonat-Anwendungen bei postmenopausalen Patientinnen mit einem HR-positiven Mammakarzinom zu den jeweils konkret genannten Wirkstoffen, Dosierungen, Anwendungsdauern und Indikationen, die über bereits bestehende Zulassungen hinausgehen, nicht ausreichend begründet.

Dass zu den Vorgaben dieses Beschlusses die Anforderungen der BSG-Entscheidung vom 19.03.2002 (B1 KR 37/10 R) für patientenbezogene Arzneimittelverordnungen erfüllt sind, kann nicht bestätigt werden.

Es entspricht nicht den methodischen Vorgaben aufgrund einer Meta-Analyse zu einer gesamten Substanzgruppe (mit unterschiedlichen Wirkstoffen und unterschiedlichen Regimen) den Off-label-Use zur Anwendung eines bestimmten Medikamentes zu bewerten. Es ist vielmehr geboten, die Studienergebnisse für jeden Wirkstoff einzeln zu bewerten.

Einzig für Clodronat zeigt sich in der Meta-Analyse eine signifikante Verringerung der Raten an Rezidiven, Fernmetastasen, Knochenmetastasen, Mammakarzinom-bedingter Sterblichkeit und Tod jeglicher Ursache. Dies könnte als Grundlage für eine positive Empfehlung für einen zulassungsüberschreitenden Medikamenteneinsatz für eine adjuvante

Therapie akzeptiert werden, allerdings nur – wie in den klinischen Studien geprüft - für eine Therapiedauer von 2 bis maximal 3 Jahren. Die Frage, ob für postmenopausale Patientinnen eine Einschränkung des Beschlusses auf den Hormonrezeptor-positiven Status des Mammakarzinoms aufrecht erhalten bliebe, wäre anhand der Datenlage in den einzelnen Clodronat-Studien weiter zu prüfen.

Zu den anderen Bisphosphonatpräparaten Zolendronat, Ibandronat und Pamidronat fehlt eine ausreichend gesicherte wissenschaftliche Grundlage für eine positive Empfehlung.

Zudem sollte klargestellt werden, dass es in der Empfehlung zum zulassungsüberschreitenden Medikamenteneinsatz ausschließlich um eine adjuvante Therapie geht. Für die Therapie von Knochenmetastasen sind zugelassene Bisphosphonatpräparate verfügbar.

Bewertung:

Siehe Bewertung zu den vorherigen Einwänden.

Die Einbeziehung der beiden Metaanalysen in die Bewertung wird vom G-BA als sachgerecht erachtet. Systematische Übersichtsarbeiten von Studien der Evidenzstufe Ib sind der Evidenzstufe Ia zuzuordnen.

D. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation

Bekanntmachung des Beschlusses im Internet

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

1.1 Schriftliches Stellungnahmeverfahren

Bekanntmachung

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

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hat in seiner Sitzung am 7. November 2023 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) gemäß § 92 Absatz 3a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) einzuleiten.

Der Beschluss und die Tragenden Gründe können auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de eingesehen werden.

Stellungnahmen zu diesem Entwurf einschließlich Literatur sowie Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis sind in elektronischer Form (z. B. per CD/DVD oder per E-Mail) als Word-Datei bzw. die Literatur als PDF-Dateien

bis zum 11. Dezember 2023

zu richten an:

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Arzneimittel
Gutenbergstraße 13
10587 Berlin

E-Mail: off-label-use@g-ba.de mit Betreffzeile: „Stellungnahmeverfahren AM-RL - Anlage VI - Bisphosphonate“

Der entsprechende Entwurf zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie wird zu diesem Zweck mit der Bitte um Abgabe sachverständiger Stellungnahmen mit Schreiben vom 13. November 2023 an den Stellungnehmerkreis gemäß § 92 Absatz 3a SGB V versendet.

Berlin, den 7. November 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

An die
Stellungnahmeberechtigten
nach § 92 Abs. 3a SGB V

per E-Mail

**gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
Arzneimittel**

Besuchsadresse:
Gutenbergstr. 13
10587 Berlin

Ansprechpartner/in:
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838210

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
arzneimittel@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
hn/uh

Datum:
13. November 2023

Stellungnahmeverfahren über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage VI (Off-Label-Use) – Bisphosphonate bei Patientinnen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, postmenopausalem Mammakarzinom

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 7. November 2023 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung einzuleiten.

Anlage VI der AM-RL soll wie folgt geändert werden:

– Bisphosphonate bei Patientinnen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, postmenopausalem Mammakarzinom

Im Rahmen Ihres Stellungnahmerechts nach § 92 Absatz 3a SGB V erhalten Sie bis zum

11. Dezember 2023

Gelegenheit zur Abgabe Ihrer Stellungnahme. Später bei uns eingegangene Stellungnahmen können nicht berücksichtigt werden.

Bitte begründen Sie Ihre Stellungnahme zum Richtlinienentwurf durch Literatur (z. B. relevante Studien). Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive einem standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis der Stellungnahme beizufügen. Anbei erhalten Sie das Begleitblatt „Literaturverzeichnis“. Wir weisen darauf hin, dass nur Literatur, die im Volltext vorliegt, berücksichtigt werden kann.

Mit Abgabe einer Stellungnahme erklären Sie sich 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.

Ihre Stellungnahme einschließlich Literatur sowie Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis richten Sie bitte in elektronischer Form (z. B. per CD/DVD oder per E-Mail) als Word-Datei bzw. die Literatur als PDF-Datei an:

**Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss Arzneimittel
Gutenbergstraße 13
10587 Berlin
off-label-use@g-ba.de**

Bitte formulieren Sie die Betreffzeile Ihrer E-Mail möglichst wie folgt „Stellungnahmeverfahren AM-RL - Anlage VI – Bisphosphonate“.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gern zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

Herrn

Leiter Dezernat 3 –
Qualitätsmanagement, Qualitätssicherung und Patientensicherheit
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

per E-Mail

**gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
Arzneimittel**

Besuchsadresse:
Gutenbergstr. 13
10587 Berlin

Ansprechpartner/in:
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838210

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
arzneimittel@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
hn/uh

Datum:
13. November 2023

Stellungnahmemöglichkeit der Bundesärztekammer nach § 91 Absatz 5 SGB V zu einer Änderung der Arzneimittel-Richtlinie

Sehr geehrter [REDACTED],

gemäß § 91 Absatz 5 SGB V ist bei Beschlüssen des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), deren Gegenstand die Berufsausübung der Ärzte berührt, der Bundesärztekammer Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 7. November 2023 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL) einzuleiten.

Anlage VI der AM-RL soll wie folgt geändert werden:

– Bisphosphonate bei Patientinnen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, postmenopausalem Mammakarzinom

Der G-BA soll in der AM-RL 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 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 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 Verlaufsdocumentation (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 G-BA, ob die Anwendung des Wirkstoffes in der Off Label Indikation medizinisch notwendig und wirtschaftlich ist.

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

Im Rahmen Ihres Stellungnahmerechts nach § 91 Absatz 5 SGB V erhalten Sie bis zum

11. Dezember 2023

Gelegenheit zur Abgabe Ihrer Stellungnahme. Später bei uns eingegangene Stellungnahmen können nicht berücksichtigt werden.

Mit Abgabe einer Stellungnahme erklären Sie sich 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.

Ihre Stellungnahme einschließlich Literatur sowie Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis richten Sie bitte in elektronischer Form (z. B. per CD/DVD oder per E-Mail) als Word-Datei bzw. die Literatur als PDF-Datei an:

**Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss Arzneimittel
Gutenbergstraße 13
10587 Berlin
off-label-use@g-ba.de**

Bitte begründen Sie Ihre Stellungnahme zum Richtlinienentwurf durch Literatur (z. B. relevante Studien). Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Anbei erhalten Sie das Begleitblatt „Literaturverzeichnis“. Wir weisen darauf hin, dass nur Literatur, die im Volltext vorliegt, berücksichtigt werden kann.

Bitte formulieren Sie die Betreffzeile Ihrer E-Mail möglichst wie folgt „Stellungnahmeverfahren AM-RL - Anlage VI – Bisphosphonate“.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gern zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

-

-

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

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hat in seiner Sitzung am 7. November 2023 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. Der Anlage VI der AM-RL wird in Teil A folgende Ziffer „XXXVII. Bisphosphonate bei Patientinnen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, postmenopausalem Mammakarzinom“ angefügt:

”

1. Hinweise zur Anwendung von Bisphosphonaten bei Patientinnen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, postmenopausalem Mammakarzinom gemäß § 30 Absatz 2 AM-RL:

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

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

- b) Behandlungsziel:

Therapie und Prävention von ossären Komplikationen bzw. Verbesserung der Prognose hinsichtlich der Tumorerkrankung und rezidivfreiem Überleben sowie Gesamtüberleben

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

Für die Prävention von ossären Komplikationen bzw. die Verbesserung der Prognose hinsichtlich des Überlebens haben bei der vorliegenden Indikation keine Wirkstoffe aus der Gruppe der Bisphosphonate in Deutschland eine arzneimittelrechtliche Zulassung.

Für Denosumab (Xgeva) liegt bei Patientinnen mit Mammakarzinom ohne Knochenmetastasen ebenfalls keine Zulassung vor.

- d) Spezielle Patientengruppe:

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

e) Patientinnen, die nicht behandelt werden sollen:

Es sind die in den gültigen Fachinformationen von

Clodronat

Ibandronat

Pamidronat

Zoledronat

genannten jeweiligen Kontraindikationen und Warnhinweise zu beachten.

f) Dosierung:

Aus den ausgewerteten Studien lassen sich folgende Dosierungsempfehlungen 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 der genannten Wirkstoffe sollte jedoch patientenspezifisch unter Berücksichtigung aller relevanten medizinischen Aspekte und unter Berücksichtigung der aktuellen Leitlinien-Empfehlungen festgelegt werden.

g) Behandlungsdauer:

Es ist eine Behandlungsdauer von maximal 5 Jahren angezeigt. Abschnitt f) ist entsprechend zu beachten.

h) Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?

Die Behandlung ist beim Auftreten schwerwiegender Nebenwirkungen abubrechen.

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

Keine

k) Zustimmung der pharmazeutischen Unternehmer:

Die folgenden pharmazeutischen Unternehmer haben für ihre Bisphosphonat-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 Bisphosphonat-haltigen Arzneimittel anderer pharmazeutischer Unternehmer, da diese keine entsprechende Erklärung abgegeben haben.

2. Anforderungen an eine Verlaufsdocumentation 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 veröffentlicht.

Berlin, den 7. November 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

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 Verlaufsdocumentation (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.

Erläuterungen zur Erstellung von Literaturlisten als Anlage Ihrer Stellungnahme

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur die beigefügte Tabellen-Vorlage „Literaturverzeichnis“.

Für jede Literaturstelle sind immer 3 Felder (Zeilen) vorgegeben. Bitte tragen Sie Autoren, Titel und Quellenangabe in die dafür vorgesehenen Zeilen entsprechend des u.a. Musters ein.

Nr.	Feldbezeichnung	Text
1.	AU:	(Autoren, Körperschaft, Herausgeber: getrennt durch Semikolon)
	TI:	(Titel)
	SO:	(Quelle: Zeitschrift, Internetadresse, Ort/Verlag/Jahr)

Bitte verwenden Sie diese Tabellenstruktur unverändert inklusive der vorgegebenen Feldbezeichnungen.

Die korrekte Eingabe für unterschiedliche Literaturtypen finden Sie im folgenden Beispiel:

Literaturliste [Institution/Firma] Niereninsuffizienz

	Nr.	Feldbezeichnung	Text
<i>Beispiel für Zeitschriftenartikel</i>	1	AU:	National Guideline Clearinghouse; National Kidney Foundation
		TI:	Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure
		SO:	Am J Kidney Dis / 35/6 Suppl 2 (S1-140) /2000/
<i>Beispiel für Buchkapitel</i>	2	AU:	Druml W
		TI:	Ernährung bei Krankheiten der Niere. In: Stein J, Jauch KW (Ed) . Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie
		SO:	Berlin: Springer. 2003. S. 521-38
<i>Beispiel für Buch</i>	3	AU:	Stein J; Jauch KW (Eds)
		TI:	Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie
		SO:	Berlin: Springer. 2003
<i>Beispiel für Internetdokument</i>	4	AU:	National Kidney Foundation
		TI:	Adult guidelines. Maintenance Dialysis. Nutritional Counseling and Follow-Up
		SO:	http://www.kidney.org/professionals/doqi/doqi/nut_a19.html
<i>Beispiel für HTA-Dokument</i>	5	AU:	Cummins C; Marshall T; Burls A
		TI:	Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) feeding in the enteral nutrition of dysphagic stroke patients
		SO:	Birmingham: WMHTAC.2000

Stellungnahmeverfahren zum Thema AM-RL, Anlage VI, Off-Label-Use - Bisphosphonate bei Patientinnen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, postmenopausalem Mammakarzinom

Literaturliste [Hier Institution / Firma eingeben] Indikation [Hier zutreffende Indikation eingeben]

Nr.	Feldbezeichnung	Text
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	