

# Tragende Gründe



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

## **zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI – Off-Label-Use Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin bei fortgeschrittenen Karzinomen der Gallenblase und –wege**

Vom 5. November 2013

### **Inhalt**

<b>1. Rechtsgrundlage .....</b>	<b>2</b>
<b>2. Eckpunkte der Entscheidung .....</b>	<b>3</b>
<b>3. Verfahrensablauf .....</b>	<b>3</b>
<b>4. Bewertungsverfahren.....</b>	<b>6</b>

## 1. Rechtsgrundlage

Nach § 35c Abs. 1 SGB V werden dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) die Empfehlungen der vom BMG berufenen Expertengruppen 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 Abs. 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 Abs. 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

und

2. dass der G-BA die Empfehlung in Anlage VI Teil A übernommen hat.

In Teil A der Anlage VI werden somit verordnungsfähige Arzneimittel in zulassungsüberschreitenden Anwendungen (Off-Label-Use) aufgelistet (gemäß § 30 Abs. 1 AM-RL), sowie die Angaben zur ggf. notwendigen Verlaufsdocumentation (gemäß § 30 Abs. 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 Abs. 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 Expertengruppen 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 17. Juli 2013 ist dem G-BA durch die Geschäftsstelle Kommissionen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) eine Bewertung der Expertengruppe Off-Label im Fachbereich Onkologie nach § 35c Abs. 1 SGB V zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis zur Anwendung von Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin bei fortgeschrittenen Karzinomen der Gallenblase und –wege zur Umsetzung in der Arzneimittel-Richtlinie zugeleitet worden. Die entsprechende Bewertung ist auch auf den Internetseiten des BfArM, [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de), veröffentlicht.

Die vom Unterausschuss Arzneimittel eingesetzte Arbeitsgruppe Off-Label-Use hat die Bewertung der Expertengruppe zur Anwendung von Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin bei fortgeschrittenen Karzinomen der Gallenblase und –wege überprüft.

Die Expertengruppe kommt zu folgendem Fazit:

*„Diese systemische Cisplatin/Gemcitabin-Kombination ist die bislang einzige medikamentöse Phase-III-Studien-geprüfte, palliative Erstlinienchemotherapie, die bei geeigneten Patienten mit inoperablem bzw. metastasiertem Gallenblasen- bzw. -wegskarzinomen mit einer Verlängerung der Überlebenszeit verbunden ist. Im Kontrollarm erhielten die Patienten eine Monotherapie mit Gemcitabin.*

Der Unterausschuss Arzneimittel ist nach Würdigung der Bewertung der Expertengruppe und der Beratungen der Arbeitsgruppe Off-Label-Use zu dem Ergebnis gekommen, dass die sachgerechte Bearbeitung des erteilten Auftrages plausibel ist und die Empfehlung durch folgende Ergänzung der Anlage VI in Teil A

„XXII. Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin bei fortgeschrittenen Karzinomen der Gallenblase und –wege  
umzusetzen.

## 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, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt.

In der Sitzung am 5. November 2013 wurde im Unterausschuss Arzneimittel die Bewertung der Expertengruppe zur Anwendung von Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin bei fortgeschrittenen Karzinomen der Gallenblase und –wege als Empfehlung angenommen und deren Umsetzung in die Arzneimittel-Richtlinie abschließend beraten und konsentiert.

Der Unterausschuss hat in der Sitzung am 5. November 2013 nach § 10 Abs. 1, 1. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

### Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung der AG/ UA	Datum	Beratungsgegenstand
Übermittlung der Bewertung der Expertengruppe Off-Label mit Schreiben vom 17. Juli 2013		
AG Off-Label-Use	30. September 2013	Beratung der Umsetzung der Empfehlung der Expertengruppe zur Anwendung von Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin bei fortgeschrittenen Karzinomen der Gallenblase und -wege
UA Arzneimittel	5. November 2013	Annahme der Empfehlung, Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage VI

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 (§ 10 Abs. 2, 1. Kapitel Verfahrensordnung G-BA).

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.

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V wird 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.

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
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e.V.	Am Hofgarten 5	53113 Bonn
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e.V. (BAI)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)	Uwierstraße 73	53173 Bonn
Gesellschaft für Phytotherapie e.V.	Postfach 10 08 88	18055 Rostock
Pro Generika e.V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e.V.	Roggenstraße 82	70794 Filderstadt
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Deutsches Apothekerhaus Jägerstraße 49/50	10117 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin

Gemäß § 91 Abs. 5 SGB V i. V. m. 1. Kapitel § 11 Abs. 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 und die Arzneimittel nur von bestimmten Fachärzten/innen angewandt werden sollten.

Darüber hinaus wird die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht.

Berlin, den 5. November 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hecken

## 4. Bewertungsverfahren

Der Gemeinsame Bundesausschuss soll in der Arzneimittel-Richtlinie festlegen, welche zugelassenen Arzneimittel in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten verordnungsfähig sind. Hierzu werden dem Gemeinsamen Bundesausschuss (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 im Fachbereich Onkologie kommt in ihrer Bewertung zur Anwendung von Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin bei fortgeschrittenen Karzinomen der Gallenblase und –wege zu folgendem Fazit (Empfehlung an den G-BA); in der Fassung: 16. Juli 2013.

#### **„12. Ergänzendes Fazit (Empfehlung an den Gemeinsamen Bundesausschuss)**

##### **12.1 Off-Label Indikationen**

*Systemische, medikamentöse Erstlinienchemotherapie mit Cisplatin plus Gemcitabin bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen, inoperablen, rezidivierten oder metastasierten Karzinoms der Gallenblase und/oder Gallenwege*

##### **12.2 Angabe des Behandlungsziels**

*Verlängerung der Überlebenszeit*

##### **12.3 Welche Wirkstoffe sind für die entsprechende Indikation zugelassen?**

*Keine*

##### **12.4 Nennung der speziellen Patientengruppe**

*Medikamentöse palliative Erstlinienchemotherapie bei geeigneten Patienten mit lokal fortgeschrittenen, inoperablen, rezidivierten oder metastasierten Karzinomen der Gallenblase und/oder Gallenwege bei einem Allgemeinzustand gemäß ECOG 0 - 2, ohne Hirnmetastasen und einer ausreichenden Funktion von Hämatopoese, Leber und Niere.*

*Patienten mit Abstand von mindestens 6 Monaten zur vorherigen adjuvanten Chemotherapie und Patienten mit vorheriger niedrig-dosierter radiosensibilisierender Chemotherapie in Kombination mit Radiotherapie können eingeschlossen werden.*

##### **12.5 Ggf. Nennung der Patienten, die nicht behandelt werden sollen**

*Die in den Fachinformationen von Cisplatin und Gemcitabin genannten Warnhinweise und Kontraindikationen sind zu beachten.*

##### **12.6 Dosierung (z.B. Mono- oder Kombinationstherapie, gleichzeitig, zeitversetzt, Abstand usw.)**

*Dosierung:*

*Cisplatin 25 mg/m<sup>2</sup> KOF i. v. in 1000 ml 0,9 % NaCl-Lösung als einstündige Infusion gefolgt von 500 ml 0,9 % NaCl-Lösung über 90 Minuten i. v.;*

*Gemcitabin 1000 mg/m<sup>2</sup> KOF i. v. in 250-500 ml 0,9 % NaCl-Infusion über 30 Minuten an den Tagen 1 und 8;*

*Zykluswiederholung am Tag 22.*

*In Abhängigkeit von der Toxizität der Behandlung sind ggf. Intervallverlängerungen oder Dosisreduktionen erforderlich.*

Die zur Anwendung von Cisplatin und Gemcitabin in den Fachinformationen festgehaltenen Bedingungen bezüglich der Patienteneignung und der Medikamentenanwendung (u. a. bezüglich der Vorsichts-, Begleit- und Kontrollmaßnahmen vor, während und nach der Behandlung) sind zu gewährleisten.

### **12.7 Behandlungsdauer, Anzahl der Zyklen**

Geprüft für maximal 8 Zyklen bzw. 24 Wochen

### **12.8 Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?**

Die Behandlung sollte abgebrochen werden bei Tumorprogress oder inakzeptabler Toxizität.

### **12.9 Nebenwirkungen / Wechselwirkungen, wenn diese über die zugelassene Fachinformation hinausgehen oder dort nicht erwähnt sind**

Die Fachinformationen von Cisplatin und Gemcitabin sind zu beachten.

### **12.10 Weitere Besonderheiten**

Die Kombination Cisplatin/Gemcitabin ist mit erheblicher Toxizität verbunden und sollte nur von Fachärzten/innen für Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie oder bei gastrointestinalen Karzinomen auch von Fachärzten/innen für Innere Medizin und Gastroenterologie mit ausreichender Erfahrung in der Anwendung dieser Medikamentenkombination angewandt werden.

## **13. Bemerkungen**

*Cisplatin / Gemcitabin ist eine Standardkombination in der internistischen Onkologie.“*

Die vollständige Bewertung ist auch auf den Internetseiten des BfArM, [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de), veröffentlicht.

## **4.2 Bewertungsentscheidung**

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

„XXI. Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin bei fortgeschrittenen Karzinomen der Gallenblase und –wege.

Im Vergleich zum ergänzenden Fazit der Expertengruppe wird hinsichtlich Nebenwirkungen/Wechselwirkungen, wenn diese über die der aktuellen Fachinformation für die zugelassenen Indikationen hinausgehen oder dort nicht erwähnt sind, darauf hingewiesen, dass nach der Berufsordnung der Ärzte Verdachtsfälle von Nebenwirkungen, deren Art, Ausmaß oder Ergebnis von den in der Fachinformation genannten abweichen, der AkdÄ bzw. der zuständigen Bundesoberbehörde zu melden sind und für Patienten die Möglichkeit besteht, Nebenwirkungen direkt an die Bundesoberbehörden zu melden.