



**über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage VI – Off-Label-Use**

Docetaxel bei hormonsensitivem Prostatakarzinom mit Fernmetastasen (M1)

Vom 16. März 2018

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss.....	2
1. Rechtsgrundlage.....	2
2. Eckpunkte der Entscheidung.....	2
3. Bürokratiekostenermittlung.....	4
4. Verfahrensablauf.....	4
5. Beschluss.....	6
6. Anhang.....	9
6.1 Prüfung nach § 94 Abs. 1 SGB V.....	9
6.2 Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	10
B. Bewertungsverfahren.....	12
1. Bewertungsgrundlagen.....	12
2. Bewertungsentscheidung.....	13
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	14
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	16
1.1 Schriftliches Stellungnahmeverfahren.....	16
1.2 Mündlichen Anhörung Einladung.....	31
2. Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen.....	33
2.1 Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	33
2.2 Übersicht der Anmeldung zur mündlichen Anhörung.....	33
2.2.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	33
3. Auswertung des Stellungnahmeverfahrens (schriftlich und mündlich).....	34
4. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	38

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35c Absatz 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 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

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 Verlaufsdokumentation (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 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 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 29. Juni 2017 wurde 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 Absatz 1 SGB V vom 15. März 2017 zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis zur Anwendung von „Docetaxel bei hormonsensitivem Prostatakarzinom mit Fernmetastasen (M1)“ zugeleitet.

Die Expertengruppe kommt darin zu dem Fazit, dass die Datenlage für die Gabe einer frühen Chemotherapie als solide zu bewerten sei, da drei prospektiv-randomisierte Studien und mehrere Metaanalysen mit hoher Evidenz vorliegen. Der Effekt einer Überlebensverlängerung sei

in den Studien mit größerer Fallzahl konsistent und nachvollziehbar. Dieses Ergebnis werde durch die Metaanalysen bestätigt. Die primäre Gabe einer Chemotherapie mit Docetaxel zusammen mit Einleitung der Androgendeprivationstherapie (ADT) solle somit für Patienten mit metastasiertem, hormonsensitivem Prostatakarzinom erwogen werden. Berücksichtigt werden solle, dass in die Studien überwiegend Patienten im Alter bis zu 70 Jahren in nicht eingeschränktem Allgemeinzustand eingeschlossen wurden. Bei den Studien mit dem gesicherten Überlebensvorteil war die Gabe von 6 Zyklen Docetaxel vorgesehen.

Die entsprechende Bewertung ist auch auf den Internetseiten des BfArM, www.bfarm.de, veröffentlicht.

Infolge der Veröffentlichung der Bewertung von „Docetaxel bei hormonsensitivem Prostatakarzinom mit Fernmetastasen (M1)“ hat das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) die betroffenen pharmazeutischen Unternehmer gebeten, eine Erklärung zur Anerkennung der betreffenden Anwendung als bestimmungsgemäßen Gebrauch (§ 84 AMG) abzugeben.

Die vom Unterausschuss Arzneimittel eingesetzte Arbeitsgruppe Off-Label-Use hat die Bewertung der Expertengruppe zur Anwendung von „Docetaxel bei hormonsensitivem Prostatakarzinom mit Fernmetastasen (M1)“ überprüft.

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 in Teil A um eine Ziffer XXVIII umzusetzen.

Der Argumentation der Firma Janssen Cilag GmbH, nach der die Aufnahme von Docetaxel in die Anlage VI, Teil A allenfalls für Patienten in Betracht kommt, die dem Anwendungsbereich von Abirateron nicht unterfallen oder die für eine Therapie mit Abirateron aus medizinischen Gründen nicht in Frage kommen, sowie der Einschätzung, dass es keiner Regelung zum Off-Label-Use von Docetaxel bei hormonsensitivem Prostatakarzinom mit Fernmetastasen auf der Ebene der AM-RL bedarf, wird nicht gefolgt.

Der Auffassung liegt die Annahme zugrunde, dass die Anwendung eines Arzneimittels außerhalb seines zugelassenen Anwendungsgebiets nur dann medizinisch notwendig sei, wenn arzneimittelrechtlich zugelassene Therapieoptionen nicht in Frage kämen. Damit wird in Bezug auf die Verordnungsfähigkeit ein Vorrang der arzneimittelrechtlichen Zulassung im Verhältnis zur Regelung des G-BA auf der Grundlage des § 35c Absatz 1 SGB V konstatiert, für den angesichts der alleinigen – primär nicht vergleichenden – Bewertung zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse hinsichtlich der Anwendung von Arzneimitteln außerhalb ihres zugelassenen Anwendungsgebiets kein Raum bleibt. Maßstab zur Beurteilung der Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln außerhalb ihrer zugelassenen Anwendungsgebiete ist daher die Feststellung des therapeutischen Nutzens, des Nachweises eines Zusatznutzens bedarf es nicht.

§ 35c Absatz 1 SGB V enthält hinsichtlich der Regelungen zur Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten keinen Vorbehalt, der ein Nachrangverhältnis gegenüber zugelassenen Arzneimitteln begründen könnte. Vielmehr ist es Ziel der Regelung zur Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten zu prüfen und festzustellen, ob aufgrund der von der Expertengruppe zu bewertenden Datenlage die begründete Aussicht besteht, dass mit dem Präparat in dem nicht zugelassenen Anwendungsgebiet ein Behandlungserfolg erzielt werden kann. Demzufolge sollte eine Erkenntnislage in vergleichbarer Qualität vorliegen, wie sie auch für die Erteilung einer arzneimittelrechtlichen Zulassung erforderlich ist; doch sind Bewertungen zum Stand der medizinischen Erkenntnisse durch die Expertengruppen Off-Label keine Alternative zum regulären Zulassungsverfahren (vgl. auch Methodenpapier zur Erarbeitung von Bewertungen der Expertengruppen Off-Label, Stand: 22.02.2016, Seite 2), insbesondere auch um

die Anreizfunktion der Zulassung weiterer Anwendungsgebiete für bekannte Wirkstoffe zu erhalten.

Der Zulassung liegt regelhaft eine qualitativ gleichwertig valide Datenlage zur Anwendung des Arzneimittels in dem betreffenden Anwendungsgebiet zugrunde. Solange nicht aufgrund einer entsprechenden Datenlage und einer auf dieser Datenbasis ermöglichten vergleichenden Bewertung ein Arzneimittel nach Art und Ausmaß der Zweckerzielung zur Krankenbehandlung besser geeignet und damit zweckmäßiger ist, gibt es daher keinen Anlass zur Bestimmung eines Vor- oder Nachrangverhältnisses gegenüber arzneimittelrechtlich zugelassenen Therapiealternativen (4. Kapitel, § 9 Nr. 4 Verfahrensordnung des G-BA). Dass Studiendaten, die eine vergleichende Bewertung von Abirateronacetat gegenüber Docetaxel in Kombination mit ADT ermöglichten, nicht vorliegen, räumt auch der Stellungnehmer ein.

Der vorgeschlagenen Änderung, Abirateronacetat als zugelassenes Arzneimittel im Anwendungsgebiet unter *c) Folgende Wirkstoffe sind zugelassen* zu ergänzen, wird gefolgt.

Die Bundesärztekammer macht ausweislich ihres Schreibens vom 11. Oktober 2017 von ihrem Stellungnahmerecht in diesem Verfahren keinen Gebrauch.

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

In der Sitzung am 21. August 2017 wurde in der Arbeitsgruppe die Bewertung der Expertengruppe zur Anwendung von „Docetaxel bei hormonsensitivem Prostatakarzinom mit Fernmetastasen (M1) und deren Umsetzung in die Arzneimittel-Richtlinie abschließend beraten und konsentiert.

Der Unterausschuss hat in der Sitzung am 11. September 2017 die Bewertung der Expertengruppe als Empfehlung angenommen und nach 1. Kapitel § 10 Absatz 1 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens zur Umsetzung in Teil A der Anlage VI zur Arzneimittel-Richtlinie einstimmig beschlossen.

Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens ist eine Stellungnahme eines pharmazeutischen Unternehmers eingegangen. Die mündliche Anhörung wurde am 11. Dezember 2017 durchgeführt.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Beschlussvorlage in der Sitzung am 6. Februar 2018 abschließend beraten und konsentiert.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Schreiben des BfArM vom 29. Juni 2017 und Übermittlung der Bewertung der Off-Label-Anwendung von Docetaxel bei hormonsensitivem Prostatakarzinom mit Fernmetastasen (M1)		
AG Off-Label-Use	21. August 2017	Beratung zur Ergänzung der Anlage VI Teil A um Ziffer XXVIII
Unterausschuss Arzneimittel	11. September 2017	Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage VI
Unterausschuss Arzneimittel	7. November 2017	Beratung der eingegangenen Stellungnahme
AG Off-Label-Use	22. November 2017	Auswertung der Stellungnahmen
Unterausschuss Arzneimittel	11. Dezember 2017	Mündliche Anhörung
AG Off-Label-Use	10. Januar 2018	Auswertung der Stellungnahmen
Unterausschuss Arzneimittel	6. Februar 2018	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage zur Ergänzung der Anlage VI Teil A um Ziffer XXVIII
Plenum	16. März 2018	Beschlussfassung

Berlin, den 16. März 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage VI – Off-Label-Use

Docetaxel bei hormonsensitivem Prostatakarzinom mit Fernmetastasen (M1)

Vom 16. März 2018

Der Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. März 2018 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 16. März 2018 BAnz AT 03.05.2018 B2) wie folgt zu ändern:

- I. Der Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie wird in Teil A eine Ziffer XXVIII. Docetaxel bei hormonsensitivem Prostatakarzinom mit Fernmetastasen (M1) wie folgt angefügt:

„1. Hinweise zur Anwendung von Docetaxel bei hormonsensitivem Prostatakarzinom mit Fernmetastasen (M1) gemäß § 30 Absatz 2 AM-RL:

- a) Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation):
Hormonsensitives Prostatakarzinom mit Fernmetastasen (M1)
- b) Behandlungsziel:
Verlängerung der Überlebenszeit
- c) Folgende Wirkstoffe sind zugelassen:
Zur Behandlung des metastasierten, hormonsensitiven Prostatakarzinoms sind folgende Wirkstoffe zugelassen:

GnRH (Gonadotropin-Releasing-Hormon)-Agonisten:

Buserelin
Goserelin
Leuprorelin
Triptorelin

GnRH-Antagonisten:

Degarelix

Antiandrogene:

Flutamid
Bicalutamid
Cyproteron

Abirateronacetat

- d) Spezielle Patientengruppe:
Patienten mit hormonsensitiven Prostatakarzinom
- mit Fernmetastasen (M1-Stadium) und
- gutem Allgemeinzustand (nach ECOG / WHO 0 bis 1 bzw. Karnofsky Index \geq 70 %) und
- zusätzlich zur Androgendeprivationstherapie (ADT)
Bei Patienten im Alter ab 70 Jahren sollte berücksichtigt werden, dass bei vergleichsweise kleiner Fallzahl (23 % bzw. 29,5 % des Gesamtkollektivs) in den beiden relevanten Phase 3-Studien (CHAARTED¹ und STAMPEDE²) die Untergruppenanalysen für diese Altersgruppe keinen einheitlichen Überlebensvorteil für die zusätzliche Gabe von Docetaxel zeigten.
- e) Patienten, die nicht behandelt werden sollten:
Patienten, die nicht behandelt werden sollten sind in Punkt 4.3 (Gegenanzeigen) der Fachinformationen für Docetaxel aufgeführt.
- f) Dosierung:
Wie in der Fachinformation für die Indikation Prostatakarzinom angegeben: Docetaxel 75 mg/m² Tag 1 alle 3 Wochen plus Prednison 2 x 5 mg pro Tag per os. Alternativ zur täglichen Prednisongabe kann in Analogie zur CHAARTED-Studie jeweils 8 mg orales Dexamethason 12, 3 und 1 Stunde vor Docetaxel verabreicht werden.
- g) Behandlungsdauer,
6 Zyklen entspricht ca. 18 Wochen.
- h) Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?
Bei nicht akzeptabler Toxizität oder Progress der Tumorerkrankung.
- i) Nebenwirkungen/Wechselwirkungen, wenn diese über die zugelassene Fachinformation hinausgehen oder dort nicht erwähnt sind
Keine, die über die Fachinformation für Docetaxel hinausgeht.

Nach der Berufsordnung der 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 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 Docetaxel-haltigen Arzneimittel eine Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs abgegeben (Haftung des pharmazeutischen Unternehmers), sodass ausschließlich ihre Arzneimittel für die vorgenannte Off-Label-Indikation verordnungsfähig sind:
AqVida GmbH; Aventis Pharma S.A., axicorp Pharma GmbH, axios Pharma GmbH,

1 Sweeney, C. J., Chen, Y.-H., Carducci, M., Liu, G., Jarrard, D. F., Eisenberger, M., et al. (2015). Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *The New England Journal of Medicine*, 373(8), 737–746.

2 James, N. D., MSc, M. R. S., Clarke, N. W., Mason, M. D., MD, P. D. P. D., MSc, M. R. S., et al. (2016). Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *The Lancet*, 387(10024), 1163–1177.

betapharm Arzneimittel GmbH, HAEMATO PHARM GmbH, HIKMA Farmaceutica (Portugal) S.A., kohlpharma GmbH, lapharm GmbH Pharmazeutische Produkte, medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate m. b. H., MTK-PHARMA Vertriebs GmbH, OmniCare Pharma GmbH, onkovis GmbH, ORCA 2 GmbH; Orifarm GmbH, PGD Profusio Leipzig Gesundheits GmbH, Pharma Resources GmbH, PUREN Pharma GmbH & Co. KG, ratiopharm GmbH, STADAPHARM GmbH, Teva Pharma B. V. und Tillomed Pharma GmbH.

Nicht verordnungsfähig sind in diesem Zusammenhang die Docetaxel-haltigen Arzneimittel anderer pharmazeutischer Unternehmer, da diese keine entsprechende Erklärung abgegeben haben.

2. Anforderungen an eine Verlaufsdokumentation gemäß § 30 Abs. 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 16. März 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Prüfung nach § 94 Abs. 1 SGB V



Bundesministerium
für Gesundheit

Bundesministerium für Gesundheit, 11055 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss
Wegelystraße 8
10623 Berlin

Dr. Josephine Tautz
Ministerialrätin
Leiterin des Referates 213
*Gemeinsamer Bundesausschuss,
Strukturierte Behandlungsprogramme
(DMP), Allgemeine medizinische Fragen in
der GKV*

HAUSANSCHRIFT Friedrichstraße 108, 10117 Berlin
POSTANSCHRIFT 11055 Berlin
TEL +49 (0)30 18 441-4514
FAX +49 (0)30 18 441-3788
E-MAIL 213@bmg.bund.de
INTERNET www.bundesgesundheitsministerium.de

Berlin, 4. Mai 2018
AZ 213 – 21432 – 01

vorab per Fax: 030 – 275838105

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses gem. § 91 SGB V vom 16. März 2018

hier: Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage VI – Off-Label-Use

Docetaxel bei hormonsensitivem Prostatakarzinom mit Fernmetastasen (M1)

Sehr geehrte Damen und Herren,

der von Ihnen gemäß § 94 SGB V vorgelegte o. g. Beschluss vom 16. März 2018 über eine
Änderung der Arzneimittel-Richtlinie wird nicht beanstandet.

Mit freundlichen Grüßen

Im Auftrag

Dr. Josephine Tautz

U-Bahn U 6:
S-Bahn S1, S2, S3, S7:
Straßenbahn M 1

Oranienburger Tor
Friedrichstraße

6.2 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Mittwoch, 23. Mai 2018
BAnz AT 23.05.2018 B2
Seite 1 von 2

Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage VI – Off-Label-Use
Docetaxel bei hormonsensitivem Prostatakarzinom mit Fernmetastasen (M1)**

Vom 16. März 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. März 2018 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 16. März 2018 (BAnz AT 03.05.2018 B2) wie folgt zu ändern:

I.

Der Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie wird in Teil A eine Ziffer XXVIII Docetaxel bei hormonsensitivem Prostatakarzinom mit Fernmetastasen (M1) wie folgt angefügt:

„1. Hinweise zur Anwendung von Docetaxel bei hormonsensitivem Prostatakarzinom mit Fernmetastasen (M1) gemäß § 30 Absatz 2 AM-RL:

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

Hormonsensitives Prostatakarzinom mit Fernmetastasen (M1)

b) Behandlungsziel:

Verlängerung der Überlebenszeit

c) Folgende Wirkstoffe sind zugelassen:

Zur Behandlung des metastasierten, hormonsensitiven Prostatakarzinoms sind folgende Wirkstoffe zugelassen:

GnRH (Gonadotropin-Releasing-Hormon)-Agonisten:

Buserelin
Goserelin
Leuprorelin
Triptorelin

GnRH-Antagonisten:

Degarelix

Antiandrogene:

Flutamid
Bicalutamid
Cyproteron
Abirateronacetat

d) Spezielle Patientengruppe:

Patienten mit hormonsensitivem Prostatakarzinom

- mit Fernmetastasen (M1-Stadium) und
- gutem Allgemeinzustand (nach ECOG/WHO 0 bis 1 bzw. Karnofsky Index \geq 70 %) und
- zusätzlich zur Androgendprivationstherapie (ADT)

Bei Patienten im Alter ab 70 Jahren sollte berücksichtigt werden, dass bei vergleichsweise kleiner Fallzahl (23 % bzw. 29,5 % des Gesamtkollektivs) in den beiden relevanten Phase 3-Studien (CHAARTED¹ und STAMPEDE²) die Untergruppenanalysen für diese Altersgruppe keinen einheitlichen Überlebensvorteil für die zusätzliche Gabe von Docetaxel zeigten.

¹ Sweeney, C. J., Chen, Y.-H., Carducci, M., Liu, G., Jarrard, D. F., Eisenberger, M., et al. (2015). Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *The New England Journal of Medicine*, 373(8), 737–746.

² James, N. D., MSc, M. R. S., Clarke, N. W., Mason, M. D., MD, P. D. P. D., MSc, M. R. S., et al. (2016). Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *The Lancet*, 387(10024), 1163–1177.



e) Patienten, die nicht behandelt werden sollten:

Patienten, die nicht behandelt werden sollten sind in Abschnitt 4.3 (Gegenanzeigen) der Fachinformationen für Docetaxel aufgeführt.

f) Dosierung:

Wie in der Fachinformation für die Indikation Prostatakarzinom angegeben: Docetaxel 75 mg/m² Tag 1 alle drei Wochen plus Prednison 2 x 5 mg pro Tag per os. Alternativ zur täglichen Prednisongabe kann in Analogie zur CHARTED-Studie jeweils 8 mg orales Dexamethason 12, 3 und 1 Stunde vor Docetaxel verabreicht werden.

g) Behandlungsdauer:

6 Zyklen entspricht ca. 18 Wochen.

h) Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?

Bei nicht akzeptabler Toxizität oder Progress der Tumorerkrankung.

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

Keine, die über die Fachinformation für Docetaxel hinausgeht.

Nach der Berufsordnung der 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 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 Docetaxel-haltigen Arzneimittel eine Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs abgegeben (Haftung des pharmazeutischen Unternehmers), sodass ausschließlich ihre Arzneimittel für die vorgenannte Off-Label-Indikation verordnungsfähig sind:

AqVida GmbH, Aventis Pharma S.A., axicorp Pharma GmbH, axios Pharma GmbH, betapharm Arzneimittel GmbH, HAEMATO PHARM GmbH, HIKMA Farmaceutica (Portugal) S.A., kohlpharma GmbH, lapharm GmbH Pharmazeutische Produkte, medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate m.b.H., MTK-PHARMA Vertriebs GmbH, OmniCare Pharma GmbH, onkovis GmbH, ORCA 2 GmbH, Orifarm GmbH, PGD Profusio Leipzig Gesundheits GmbH, Pharma Resources GmbH, PUREN Pharma GmbH & Co. KG, ratiopharm GmbH, STADA-PHARM GmbH, Teva Pharma B. V. und Tillomed Pharma GmbH.

Nicht verordnungsfähig sind in diesem Zusammenhang die Docetaxel-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 16. März 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Die Expertengruppe Off-Label im Bereich Innere Medizin kommt in ihrer Bewertung (Empfehlung an den G-BA in der Fassung vom 15.03.2017) zur Anwendung von Docetaxel bei hormonsensitivem Prostatakarzinom mit Fernmetastasen (M1) zu folgendem Fazit als Empfehlung an den Gemeinsamen Bundesausschuss:

„13. Ergänzenden Fazit (Empfehlung an den G-BA)

13.1 Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation)

Chemotherapie bei hormonsensitivem Prostatakarzinom mit Fernmetastasen (M1)

13.2 Behandlungsziel

Verlängerung der Überlebenszeit

13.3 Welche Wirkstoffe sind für das entsprechende Anwendungsgebiet zugelassen?

Als Standardtherapie des metastasierten, hormonsensitiven Prostatakarzinoms ist ein Androgenentzug mit LH-RH-Analoga (ADT) arzneimittelrechtlich zugelassen.

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

Patienten mit Fernmetastasen eines Prostatakarzinoms (M1-Stadium) und gutem Allgemeinzustand (nach ECOG oder WHO 0 oder 1 bzw. Karnofsky Index >70 %) zusätzlich zur ADT und mit Beginn der ADT.

13.5 Patienten, die nicht behandelt werden sollen

Patienten, die nicht behandelt werden sollten sind in Punkt 4.3 (Gegenanzeigen) der Fachinformationen für Docetaxel aufgeführt.

Bei Patienten im Alter ab 70 Jahren sollte berücksichtigt werden, dass bei vergleichsweise kleiner Fallzahl (23% bzw. 29,5% des Gesamtkollektivs) in den beiden relevanten Phase 3-Studien (CHAARTED und STAMPEDE) die Untergruppenanalysen für diese Altersgruppe widersprüchlich waren und – im Gegensatz zu jüngeren Patienten - nicht einheitlich einen signifikanten Überlebensvorteil für die zusätzliche Gabe von Docetaxel zeigten.

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

Wie in der Fachinformation für die Indikation Prostatakarzinom angegeben: Docetaxel 75 mg/m² Tag 1 alle 3 Wochen plus Prednison 2 x 5 mg pro Tag per os. Alternativ zur täglichen Prednisongabe kann in Analogie zur CHAARTED-Studie jeweils 8 mg orales Dexamethason 12, 3 und 1 Stunde vor Docetaxel verabreicht werden.

13.7 Behandlungsdauer

6 Zyklen entspricht ca. 18 Wochen

13.8 Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?

Bei nicht akzeptabler Toxizität oder Progress der Tumorerkrankung.

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

Keine, die über die Fachinformation für Docetaxel hinausgeht

13.10 Weitere Besonderheiten

Keine.“

Die vollständige Bewertung ist auch auf den Internetseiten des BfArM, www.bfarm.de, veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

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

„XXVIII. Docetaxel bei hormonsensitivem Prostatakarzinom mit Fernmetastasen (M1)“.

Folgende Änderungen haben sich im Vergleich zum ergänzenden Fazit der Expertengruppe ergeben:

Bei der Angabe der „Off-Label-Indikation“ wird der entbehrliche Verweis auf die Chemotherapie aus Gründen der Klarstellung gestrichen.

Im Abschnitt „Welche Wirkstoffe sind für das entsprechende Anwendungsgebiet zugelassen?“ wird der Verständlichkeit und Übersichtlichkeit halber eine Auflistung der zugelassenen Wirkstoffe statt des allgemeinen Hinweises zur Standardtherapie mit Benennung der Wirkstoffklassen aufgenommen. Dabei wird anstelle der älteren Bezeichnung LHRL (Luteinisierendes Hormon Releasing-Hormon) die Bezeichnung GnRH (Gonadotropin-Releasing-Hormon) verwendet.

Bei der Angabe der speziellen Patientengruppe, werden die Kriterien für eine Anwendung von Docetaxel bei Patienten mit hormonsensitivem Prostatakarzinom zur Verbesserung der Lesbarkeit in Form von Spiegelstrichen aufgeführt.

Da die Expertengruppe den Einsatz von Docetaxel bei Patienten mit einem Alter ab 70 Jahren in der entsprechenden Indikation nicht ausschließt, wird zur Klarstellung der entsprechende Absatz vom Abschnitt „Patienten, die nicht behandelt werden sollen“ in den Abschnitt „Spezielle Patientengruppe“ verschoben. Zudem werden die Angabe „widersprüchlich waren und – im Gegensatz zu jüngeren Patienten –“ und das Wort „signifikant“ aus Gründen der besseren Verständlichkeit gestrichen. Somit kommt hinreichend zum Ausdruck, dass Untergruppenanalysen für diese Altersgruppe keinen einheitlichen Überlebensvorteil für die zusätzliche Gabe von Docetaxel zeigten.

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Absatz 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 Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben.

Folgende Organisationen wurden angeschrieben:

Firma	Straße	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e.V.	Axel-Springer-Str. 54b	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
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.	Herzog-Heinrich-Str. 18	80336 München
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Unter den Linden 19-23	10117 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin
Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e. V. (BIO Deutschland e. V.)	Am Weidendamm 1a	10117 Berlin

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.

Darüber hinaus wurde die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht. (BAnz AT 28.09.2017 B6)



Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung des Gemeinsamen Bundesausschusses gemäß § 91 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Vom 11. September 2017

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hat am 11. September 2017 beschlossen, folgendes Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie einzuleiten:

Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage VI – Off-Label-Use:
Docetaxel beim hormonsensitiven Prostatakarzinom mit Fernmetastasen (M1)

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 zu den beabsichtigten Änderungen der Arzneimittel-Richtlinie Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Der entsprechende Entwurf zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie wird zu diesem Zweck folgenden Organisationen und Verbänden mit der Bitte um Abgabe sachverständiger Stellungnahmen mit Schreiben vom 26. September 2017 zugeleitet:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z), Bundesvereinigung deutscher Apothekerverbände (ABDA), Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI), Verband Forschender Arzneimittelhersteller (VFA), Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH), Pro Generika e. V., Bundesverband der Arzneimittelimporteure e. V. (BAI), Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e. V. (BIO Deutschland e. V.), Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e. V., Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e. V., Gesellschaft für Phytotherapie e. V.

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
27. Oktober 2017

zu richten an:

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Arzneimittel
Wegelystraße 8
10623 Berlin
E-Mail zur Anlage VI: off-label-use@g-ba.de

Betroffene pharmazeutische Unternehmen, die nicht Mitglieder der oben genannten Verbände sind, erhalten den Entwurf sowie die Tragenden Gründe bei der Geschäftsstelle des G-BA.

Die Beschlüsse und die Tragenden Gründe können auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de eingesehen werden.

Berlin, den 11. September 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

1.1 Schriftliches Stellungnahmeverfahren



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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:
Wegelystraße 8
10623 Berlin

Ansprechpartner/in:
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838213

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
arzneimittel@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
PN/uh

Datum:
26. September 2017

Stellungnahmeverfahren zu der Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage VI, Off-Label-Use: Docetaxel bei hormonsensitivem Prostatakarzinom mit Fernmetastasen (M1)

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 11. September 2017 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:

- Docetaxel bei hormonsensitivem Prostatakarzinom mit Fernmetastasen (M1)

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

27. Oktober 2017

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 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.

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-Dateien an:

**Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss Arzneimittel
Wegelystraße 8
10623 Berlin
off-label-use@g-ba.de**

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gern zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

Erläuterungen zur Erstellung von Literaturlisten als Anlage Ihrer Stellungnahme

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur die beigegefügte 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.

<i>Muster</i>	Nr.	Feldbezeichnung	Text
	1	AU:	(Autoren, Körperschaft, Herausgeber: getrennt durch Semikolon)
		TI:	(Titel)
		SO:	(Quelle, d.h. Zeitschrift oder Internetadresse oder 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*]

Beispiel	Nr.	Feldbezeichnung	Text
<i>Zeitschriften- artikel</i>	1	AU:	Bruno MJ
		TI:	Endoscopic ultrasonography
		SO:	Endoscopy; 35 (11); 920-932 /2003/
<i>Zeitschriften- artikel</i>	2	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>Buch</i>	3	AU:	Stein J; Jauch KW (Eds)
		TI:	Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie
		SO:	Berlin: Springer. 2003
<i>Internet- dokument</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>HTA-Doku- ment</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: Docetaxel bei hormonsensitivem Prostatakarzinom mit Fernmetastasen (M1)

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:	

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI – Off-Label-Use Docetaxel bei hormonsensitivem Prostatakarzinom mit Fernmetastasen (M1)

Vom 11. September 2017

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hat in seiner Sitzung am 11. September 2017 die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am T. Monat JJJJ BAnz AT TT.MM.JJJJ V [X], beschlossen:

- I. Der Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie wird in Teil A eine Ziffer XXVIII. Docetaxel bei hormonsensitivem Prostatakarzinom mit Fernmetastasen (M1) wie folgt angefügt:

„1. Hinweise zur Anwendung von Docetaxel bei hormonsensitivem Prostatakarzinom mit Fernmetastasen (M1) gemäß § 30 Absatz 2 AM-RL:

- a) Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation):
Hormonsensitives Prostatakarzinom mit Fernmetastasen (M1)
- b) Behandlungsziel:
Verlängerung der Überlebenszeit
- c) Folgende Wirkstoffe sind zugelassen:
Zur Behandlung des metastasierten, hormonsensitiven Prostatakarzinoms sind folgende Wirkstoffe zugelassen:

GnRH (Gonadotropin-Releasing-Hormon)-Agonisten:

Buserelin

Goserelin

Leuprorelin

Triptorelin

GnRH-Antagonisten:

Degarelix

Antiandrogene:

Flutamid

Bicalutamid

Cyproteron

- d) Spezielle Patientengruppe:
 Patienten mit hormonsensitiven Prostatakarzinom
 - mit Fernmetastasen (M1-Stadium) und
 - gutem Allgemeinzustand (nach ECOG / WHO 0 bis 1 bzw. Karnofsky Index ≥ 70 %) und
 - zusätzlich zur Androgendeprivationstherapie (ADT)
 Bei Patienten im Alter ab 70 Jahren sollte berücksichtigt werden, dass bei vergleichsweise kleiner Fallzahl (23% bzw. 29,5% des Gesamtkollektivs) in den beiden relevanten Phase 3-Studien (CHAARTED¹ und STAMPEDE²) die Untergruppenanalysen für diese Altersgruppe keinen einheitlichen Überlebensvorteil für die zusätzliche Gabe von Docetaxel zeigten.
- e) Patienten, die nicht behandelt werden sollten:
 Patienten, die nicht behandelt werden sollten sind in Punkt 4.3 (Gegenanzeigen) der Fachinformationen für Docetaxel aufgeführt.
- f) Dosierung:
 Wie in der Fachinformation für die Indikation Prostatakarzinom angegeben: Docetaxel 75 mg/m² Tag 1 alle 3 Wochen plus Prednison 2 x 5 mg pro Tag per os. Alternativ zur täglichen Prednisongabe kann in Analogie zur CHAARTED-Studie jeweils 8 mg orales Dexamethason 12, 3 und 1 Stunde vor Docetaxel verabreicht werden.
- g) Behandlungsdauer,
 6 Zyklen entspricht ca. 18 Wochen.
- h) Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?
 Bei nicht akzeptabler Toxizität oder Progress der Tumorerkrankung.
- i) Nebenwirkungen/Wechselwirkungen, wenn diese über die zugelassene Fachinformation hinausgehen oder dort nicht erwähnt sind
 Keine, die über die Fachinformation für Docetaxel hinausgeht.
- Nach der Berufsordnung der 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 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 Docetaxel-haltigen Arzneimittel eine Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs abgegeben (Haftung des pharmazeutischen Unternehmers), sodass ausschließlich ihre Arzneimittel für die vorgenannte Off-Label-Indikation verordnungsfähig sind:
wird ergänzt
 Nicht verordnungsfähig sind in diesem Zusammenhang die Docetaxel-haltigen Arzneimittel anderer pharmazeutischer Unternehmer, da diese keine entsprechende Erklärung abgegeben haben.

¹ Sweeney, C. J., Chen, Y.-H., Carducci, M., Liu, G., Jarrard, D. F., Eisenberger, M., et al. (2015). Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *The New England Journal of Medicine*, 373(8), 737–746.

² James, N. D., MSc, M. R. S., Clarke, N. W., Mason, M. D., MD, P. D. P. D., MSc, M. R. S., et al. (2016). Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *The Lancet*, 387(10024), 1163–1177.

2. Anforderungen an eine Verlaufsdocumentation gemäß § 30 Abs. 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 Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 11. September 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

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: Docetaxel bei hormonsensitivem Prostatakarzinom mit Fernmetastasen (M1)

Vom 11. September 2017

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
3.	Verfahrensablauf	3
3.1	Stellungnahmeberechtigte nach § 92 Abs. 3a SGB V	4
4.	Bewertungsverfahren	6

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 Verlaufsdokumentation (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 29. Juni 2017 wurde 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 vom 15. März 2017 zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis zur Anwendung von „Docetaxel bei hormonsensitivem Prostatakarzinom mit Fernmetastasen (M1)“ zugeleitet.

Die Expertengruppe kommt darin zu dem Fazit, dass die Datenlage für die Gabe einer frühen Chemotherapie als solide zu bewerten sei, da drei prospektiv-randomisierte Studien und mehrere Metaanalysen mit hoher Evidenz vorliegen. Der Effekt einer Überlebensverlängerung sei in den Studien mit größerer Fallzahl konsistent und nachvollziehbar. Dieses Ergebnis

werde durch die Metaanalysen bestätigt. Die primäre Gabe einer Chemotherapie mit Docetaxel zusammen mit Einleitung der Androgendeprivationstherapie (ADT) solle somit für Patienten mit metastasiertem, hormonsensitivem Prostatakarzinom erwogen werden. Berücksichtigt werden solle, dass in die Studien überwiegend Patienten im Alter bis zu 70 Jahren in nicht eingeschränktem Allgemeinzustand eingeschlossen wurden. Bei den Studien mit dem gesicherten Überlebensvorteil war die Gabe von 6 Zyklen Docetaxel vorgesehen.

Die entsprechende Bewertung ist auch auf den Internetseiten des BfArM, www.bfarm.de, veröffentlicht.

Infolge der Veröffentlichung der Bewertung von „Docetaxel bei hormonsensitivem Prostatakarzinom mit Fernmetastasen (M1)“ hat das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) die betroffenen pharmazeutischen Unternehmer gebeten, eine Erklärung zur Anerkennung der betreffenden Anwendung als bestimmungsgemäßen Gebrauch (§84 AMG) abzugeben.

Die vom Unterausschuss Arzneimittel eingesetzte Arbeitsgruppe Off-Label-Use hat die Bewertung der Expertengruppe zur Anwendung von „Docetaxel bei hormonsensitivem Prostatakarzinom mit Fernmetastasen (M1)“ überprüft.

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 in Teil A um eine Ziffer XXVIII 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 21. August 2017 wurde in der Arbeitsgruppe die Bewertung der Expertengruppe zur Anwendung von „Docetaxel bei hormonsensitivem Prostatakarzinom mit Fernmetastasen (M1)“ und deren Umsetzung in die Arzneimittel-Richtlinie abschließend beraten und konsentiert.

Der Unterausschuss hat in der Sitzung am 11. September 2017 die Bewertung der Expertengruppe als Empfehlung angenommen und nach 1. Kapitel § 10 Abs. 1 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens zur Umsetzung in Teil A der Anlage VI zur Arzneimittel-Richtlinie einstimmig beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Schreiben des BfArM vom 29. Juni 2017 und Übermittlung der Bewertung der Off-Label-Anwendung von Docetaxel bei hormonsensitivem Prostatakarzinom mit Fernmetastasen (M1)		
AG Off-Label-Use	21. August 2017	Beratung zur Ergänzung der Anlage VI Teil A um Ziffer XXVIII
Unterausschuss Arzneimittel	11. September 2017	Beschluss 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 (1. Kapitel § 10 Abs. 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 Abs. 3a SGB V

Gemäß § 92 Abs. 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.

Folgende Organisationen werden angeschrieben:

Firma	Straße	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e.V.	Axel-Springer-Str. 54b	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
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.	Herzog-Heinrich-Str. 18	80336 München
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Unter den Linden 19-23	10117 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin
Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e. V. (BIO Deutschland e. V.)	Am Weidendamm 1a	10117 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.

Darüber hinaus wird die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht.

Berlin, den 11. September 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

4. Bewertungsverfahren

4.1 Bewertungsgrundlage

Die Expertengruppe Off-Label im Bereich Innere Medizin kommt in ihrer Bewertung (Empfehlung an den G-BA in der Fassung vom 15.03.2017) zur Anwendung von Docetaxel bei hormonsensitivem Prostatakarzinom mit Fernmetastasen (M1) zu folgendem Fazit als Empfehlung an den Gemeinsamen Bundesausschuss:

„13. Ergänzenden Fazit (Empfehlung an den G-BA)

13.1 Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation)

Chemotherapie bei hormonsensitivem Prostatakarzinom mit Fernmetastasen (M1)

13.2 Behandlungsziel

Verlängerung der Überlebenszeit

13.3 Welche Wirkstoffe sind für das entsprechende Anwendungsgebiet zugelassen?

Als Standardtherapie des metastasierten, hormonsensitiven Prostatakarzinoms ist ein Androgenentzug mit LH-RH-Analoga (ADT) arzneimittelrechtlich zugelassen.

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

Patienten mit Fernmetastasen eines Prostatakarzinoms (M1-Stadium) und gutem Allgemeinzustand (nach ECOG oder WHO 0 oder 1 bzw. Karnofsky Index >70 %) zusätzlich zur ADT und mit Beginn der ADT.

13.5 Patienten, die nicht behandelt werden sollen

Patienten, die nicht behandelt werden sollten sind in Punkt 4.3 (Gegenanzeigen) der Fachinformationen für Docetaxel aufgeführt.

Bei Patienten im Alter ab 70 Jahren sollte berücksichtigt werden, dass bei vergleichsweise kleiner Fallzahl (23% bzw. 29,5% des Gesamtkollektivs) in den beiden relevanten Phase 3-Studien (CHAARTED und STAMPEDE) die Untergruppenanalysen für diese Altersgruppe widersprüchlich waren und – im Gegensatz zu jüngeren Patienten - nicht einheitlich einen signifikanten Überlebensvorteil für die zusätzliche Gabe von Docetaxel zeigten.

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

Wie in der Fachinformation für die Indikation Prostatakarzinom angegeben: Docetaxel 75 mg/m² Tag 1 alle 3 Wochen plus Prednison 2 x 5 mg pro Tag per os. Alternativ zur täglichen Prednisongabe kann in Analogie zur CHAARTED-Studie jeweils 8 mg orales Dexamethason 12, 3 und 1 Stunde vor Docetaxel verabreicht werden.

13.7 Behandlungsdauer

6 Zyklen entspricht ca. 18 Wochen

13.8 Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?

Bei nicht akzeptabler Toxizität oder Progress der Tumorerkrankung.

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

Keine, die über die Fachinformation für Docetaxel hinausgeht

13.10 Weitere Besonderheiten

Keine.“

Die vollständige Bewertung ist auch auf den Internetseiten des BfArM, www.bfarm.de, veröffentlicht.

4.2 Bewertungsentscheidung

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

um

„XXVIII. Docetaxel bei hormonsensitivem Prostatakarzinom mit Fernmetastasen (M1)“.

Folgende Änderungen haben sich im Vergleich zum ergänzenden Fazit der Expertengruppe ergeben:

Bei der Angabe der „Off-Label-Indikation“ wird der entbehrliche Verweis auf die Chemotherapie aus Gründen der Klarstellung gestrichen.

Im Abschnitt „Welche Wirkstoffe sind für das entsprechende Anwendungsgebiet zugelassen?“ wird der Verständlichkeit und Übersichtlichkeit halber eine Auflistung der zugelassenen Wirkstoffe statt des allgemeinen Hinweises zur Standardtherapie mit Benennung der Wirkstoffklassen aufgenommen. Dabei wird anstelle der älteren Bezeichnung LHRL (Luteinisierendes Hormon Releasing-Hormon) die Bezeichnung GnRH (Gonadotropin-Releasing-Hormon) verwendet.

Bei der Angabe der speziellen Patientengruppe, werden die Kriterien für eine Anwendung von Docetaxel bei Patienten mit hormonsensitivem Prostatakarzinom zur Verbesserung der Lesbarkeit in Form von Spiegelstrichen aufgeführt.

Da die Expertengruppe den Einsatz von Docetaxel bei Patienten mit einem Alter ab 70 Jahren in der entsprechenden Indikation nicht ausschließt, wird zur Klarstellung der entsprechende Absatz vom Abschnitt „Patienten, die nicht behandelt werden sollen“ in den Abschnitt „Spezielle Patientengruppe“ verschoben. Zudem werden die Angabe „widersprüchlich waren und – im Gegensatz zu jüngeren Patienten –“ und das Wort „signifikant“ aus Gründen der besseren Verständlichkeit gestrichen. Somit kommt hinreichend zum Ausdruck, dass

Untergruppenanalysen für diese Altersgruppe keinen einheitlichen Überlebensvorteil für die zusätzliche Gabe von Docetaxel zeigten.

1.2 Mündlichen Anhörung Einladung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

Janssen-Cilag GmbH

Johnson & Johnson Platz 1
41470 Neuss

gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
Arzneimittel

Besuchsadresse:
Wegelystraße 8
10623 Berlin

Ansprechpartner/in:
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838213

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
petra.nies@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
PN/uh

Datum:
13. November 2017

Sachverständigen-Anhörung gemäß § 91 Abs. 9 Satz 1 SGB V zur Änderung der Anlage Nr. VI der Arzneimittel-Richtlinie

Sehr geehrte Damen,

nach § 91 Abs. 9 Satz 1 SGB V i. V. m. 1. Kapitel § 12 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses ist vor einer Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie jedem, der berechtigt ist, zu einem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses Stellung zu nehmen und eine schriftliche Stellungnahme abgegeben hat, in der Regel auch Gelegenheit zu einer mündlichen Stellungnahme zu geben.

Der Vorsitzende des zuständigen Unterausschusses Arzneimittel hat demzufolge zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage Nr. VI bezüglich

Docetaxel bei hormonsensitivem Prostatakarzinom mit Fernmetastasen (M1)

eine mündliche Anhörung anberaumt.

Die Anhörung findet statt:

**am 11. Dezember 2017
um 15:00 Uhr
im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses
Wegelystraße 8
10623 Berlin**

Zu dieser Anhörung laden wir Sie hiermit herzlich ein.

An der Anhörung können für jeden mündlich Stellungnahmeberechtigten höchstens jeweils zwei Sachverständige teilnehmen.

Bitte teilen Sie uns bis zum **24. November 2017** per E-Mail (arzneimittel@g-ba.de) mit, ob Sie an der mündlichen Anhörung teilnehmen werden und benennen Sie in dem Fall bitte auch die teilnehmenden Personen.

Es steht Ihnen frei, auf Ihr mündliches Stellungnahmerecht zu verzichten.

Voraussetzung für die Teilnahme an der mündlichen Anhörung ist die Abgabe einer vollständig ausgefüllten Offenlegungserklärung. Bitte prüfen Sie deshalb, ob Sie alle Fragen beantwortet haben und unterschreiben Sie die Offenlegungserklärung mit Datumsangabe zweimalig im dafür vorgesehen Abschnitt auf Seite 3.

Die Offenlegungserklärung ist im Original zur mündlichen Anhörung vorzulegen.

Die mündliche Anhörung dient in erster Linie dazu, die sich aus der schriftlichen Stellungnahme ergebenden Fragen zu klären und neuere Erkenntnisse, die sich zeitlich nach Abschluss des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens ergeben haben, einzubringen. Power-Point-Präsentationen sind jedoch leider nicht möglich. Bitte beachten Sie, dass die mündliche Anhörung in deutscher Sprache stattfindet. Ausführungen in anderen Sprachen werden nicht protokolliert.

Eine Wegbeschreibung zum Gemeinsamen Bundesausschuss ist als Anlage beigefügt.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

2. Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen

2.1 Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Jansen-Cilag GmbH	27.10.2017

2.2 Übersicht der Anmeldung zur mündlichen Anhörung

Organisation	Name
Janssen-Cilag GmbH	Frau Dr. Susanne Götting Herr Jochen Kleining

2.2.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Janssen-Cilag GmbH, Frau Dr. Susanne Götting	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Janssen-Cilag GmbH, Herr Jochen Kleining	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja

3. Auswertung des Stellungnahmeverfahrens (schriftlich und mündlich)

Einwand:

Janssen-Cilag weist darauf hin, dass der Wirkstoff Abirateron (Handelsname Zytiga®) am 12. Oktober 2017 eine positive CHMP Opinion für die Behandlung von Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-mHSPC erhalten habe (abrufbar unter http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/002321/WC500236610.pdf). Die Zulassung werde entsprechend für Anfang Dezember 2017 erwartet.

Der vom G-BA vorgesehene Umfang der Verordnungsfähigkeit von Docetaxel in der Off-Label-Indikation schließe das in Kürze erwartete neu zugelassene Anwendungsgebiet für Abirateron vollständig mit ein.

Nach § 30 AM-RL obliege es dem G-BA für die Umsetzung der Empfehlungen der Expertengruppe zu prüfen, ob die Anwendung eines Wirkstoffs in einer nicht zugelassenen Indikation medizinisch notwendig und wirtschaftlich ist. Korrespondierend dazu solle nach § 30 Abs. 5 AM-RL ein Arzneimittel, sofern es medizinisch nicht notwendig oder unwirtschaftlich ist, in die Anlage 6, Teil B aufgenommen und damit von der Verordnungsfähigkeit ausgeschlossen werden.

In dem Umfang, in dem eine positive CHMP opinion der EMA zu Abirateron vorliegt und daher von einer zeitnahen Zulassung ausgegangen werden kann, sei die Aufnahme von Docetaxel in Anlage VI Teil A bereits nicht medizinisch notwendig. Spätestens mit Zulassungserteilung würde diese medizinische Notwendigkeit jedenfalls entfallen. Es lägen keinerlei Studiendaten vor, die belegen würden, dass Docetaxel in Kombination mit einer Antideprivationstherapie bei Behandlung des metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms mit Fernmetastasen einen therapierelevanten Zusatznutzen gegenüber Abirateron hat.

In der aktuellen Konsultationsfassung der deutschen S3-Leitlinie zum Prostatakarzinom würde bereits jetzt Abirateron gleichwertig mit Docetaxel für diese Patienten empfohlen. Dasselbe gelte für die europäische Leitlinie der European Association of Urology (EAU), in der ebenfalls bereits jetzt Docetaxel und Abirateron als medizinisch gleichwertige Therapiealternativen empfohlen werden.

Bei der dem GBA im Rahmen des laufenden Verfahrens obliegenden Prüfung sei zu gewärtigen, dass die Verordnungsfähigkeit eines Arzneimittels in einem nicht zugelassenen Anwendungsgebiet immer eine Ausnahme bleiben muss. Vorrangig sei - auch nach dem System des GKV-Leistungskatalogs – stets der Einsatz von Arzneimitteln, die ein entsprechendes Zulassungsverfahren positiv abgeschlossen haben. Und dies habe auch einen Grund: Die Wirksamkeit und Sicherheit eines Arzneimittels wird nur in einem behördlichen Zulassungsverfahren umfangreich geprüft.

Die Aufnahme von Docetaxel in Teil A der Anlage VI der AMR sei damit für Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-mHSPC medizinisch jedenfalls insoweit nicht notwendig, als Abirateron diesen Behandlungsbedarf qua Zulassung erfüllen kann.

Die Aufnahme von Docetaxel in Teil A der Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie wäre in diesem Umfang aber auch nicht wirtschaftlich im Sinne des SGB V: Der gesamten Rechtsprechung des Bundessozialgerichts zur Konkretisierung des gesetzlichen GKV-Arzneimittelleistungskatalogs sei inhärent, dass nur bei einem zugelassenen Arzneimittel von einem behördlich verbrieften, positiven Nutzen-Risiko-Verhältnis ausgegangen werden kann. Ein nicht zugelassenes Arzneimittel gelte mangels positiv bewertetem Nutzen-Risiko-Verhältnis grundsätzlich als nicht wirtschaftlich und könne nur in Einzelfällen gemäß den gesetzlichen Voraussetzungen (§ 2 Abs. 1a SGB V) bzw. den sozialgerichtlich entwickelten Grundsätzen erstattet werden. Eine arzneimittelrechtliche Zulassung sei eine Mindestvoraussetzung für die Erstattungsfähigkeit in der GKV. Für eine off-label Erstattung sei die arzneimittel-

rechtliche Zulassungsfähigkeit zentral und fungiere insoweit als sozialrechtliche Nutzenevidenz. Diese Wertung könne auch bei der Frage, welche Arzneimittel in Teil A der Anlage VI zur Arzneimittelrichtlinie aufgenommen werden können, nicht außer Betracht bleiben. Neben der fehlenden medizinischen Notwendigkeit einer Aufnahme von Docetaxel in Teil A der Anlage VI, wäre diese jedenfalls in dem Umfang, in dem ein zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht, nicht wirtschaftlich. Diese Sichtweise würde noch unterstützt durch den Umstand, dass Docetaxel im Gegensatz zu Abirateron nicht den Regularien des AM-NOG unterliegt, die eine solide Beurteilung der Evidenzlage mit anschließender Festlegung eines nutzenangemessenen Erstattungsbetrags gewährleisten.

Die Wirtschaftlichkeit von Abirateron würde dadurch gewährleistet, dass Abirateron mit Zulassung der neuen Indikation einer erneuten G-BA Nutzenbewertung und einer erneuten Erstattungsbetragsverhandlung nach § 130b SGB V unterzogen wird.

Aufgrund der kurzfristig zu erwartenden Zulassung von Abirateron für Patienten mit neu diagnostizierten Hochrisiko-mHSPC stehe in Kürze eine zugelassene und damit wirtschaftlichere Therapieoption im Sinne Sozialgesetzbuch §§ 2, 70 zur Verfügung.

Die Voraussetzungen für eine Aufnahme von Docetaxel in die Anlage VI, Teil A, seien also nicht erfüllt bzw. würden in kürzester Zeit nicht mehr erfüllt sein. Zur detaillierten Aufbereitung der rechtlichen Aspekte dieser Argumentationslinie hat Janssen-Cilag ein Memorandum beigefügt.

Zusammenfassend ist Janssen-Cilag der Meinung, dass die Aufnahme von Docetaxel in die Anlage VI, Teil A allenfalls für Patienten in Betracht kommt, die dem Anwendungsbereich von Abirateron nicht unterfallen oder die für eine Therapie mit Abirateron aus medizinischen Gründen nicht in Frage kommen. Diese Patientengruppe könne aber auch über die bereits geltenden Grundsätze der Einzelfallerstattung mit Docetaxel gut versorgt werden, so dass es einer Regelung auf der Systemebene des G-BA in der AM-RL aus Sicht von Janssen-Cilag eigentlich nicht bedarf.

Im Rahmen der mündlichen Anhörung wurde von der Firma Janssen-Cilag konkret vorgeschlagen, dass

1. Abirateronacetat als zugelassenes Arzneimittel im Anwendungsgebiet unter *c) Folgende Wirkstoffe sind zugelassen* aufgeführt wird
- und
2. unter *a) Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation)* die Anwendung von Docetaxel auf Patienten, für die keine zugelassene Behandlungsalternative in Betracht kommt oder die aus medizinischen Gründen nicht zufriedenstellend mit einem zugelassenen Arzneimittel behandelt werden können, eingeschränkt wird

Bewertung:

Der Argumentation der Firma Janssen Cilag, nach der die Aufnahme von Docetaxel in die Anlage VI, Teil A allenfalls für Patienten in Betracht kommt, die dem Anwendungsbereich von Abirateron nicht unterfallen oder die für eine Therapie mit Abirateron aus medizinischen Gründen nicht in Frage kommen, sowie der Einschätzung, dass es keiner Regelung zum Off-Label-Use von Docetaxel bei hormonsensitivem Prostatakarzinom mit Fernmetastasen auf der Ebene der AM-RL bedarf, wird nicht gefolgt.

Der Auffassung liegt die Annahme zugrunde, dass die Anwendung eines Arzneimittels außerhalb seines zugelassenen Anwendungsgebiets nur dann medizinisch notwendig sei, wenn arzneimittelrechtlich zugelassene Therapieoptionen nicht in Frage kämen. Damit wird in Bezug auf die Verordnungsfähigkeit ein Vorrang der arzneimittelrechtlichen Zulassung im Verhältnis zur Regelung des G-BA auf der Grundlage des § 35c Abs. 1 SGB V konstatiert, für den angesichts der alleinigen – primär nicht vergleichenden – Bewertung zum

Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse hinsichtlich der Anwendung von Arzneimitteln außerhalb ihres zugelassenen Anwendungsgebiets kein Raum bleibt. Maßstab zur Beurteilung der Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln außerhalb ihrer zugelassenen Anwendungsgebiete ist daher die Feststellung des therapeutischen Nutzens, des Nachweises eines Zusatznutzens bedarf es nicht.

§ 35c Abs. 1 SGB V enthält hinsichtlich der Regelungen zur Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten keinen Vorbehalt, der ein Nachrangverhältnis gegenüber zugelassenen Arzneimitteln begründen könnte. Vielmehr ist es Ziel der Regelung zur Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten zu prüfen und festzustellen, ob aufgrund der von der Expertengruppe zu bewertenden Datenlage die begründete Aussicht besteht, dass mit dem Präparat in dem nicht zugelassenen Anwendungsgebiet ein Behandlungserfolg erzielt werden kann. Demzufolge sollte eine Erkenntnislage in vergleichbarer Qualität vorliegen, wie sie auch für die Erteilung einer arzneimittelrechtlichen Zulassung erforderlich sind; dennoch sind Bewertungen zum Stand der medizinischen Erkenntnisse durch die Expertengruppen Off-Label keine Alternative zum regulären Zulassungsverfahren (vgl. auch Methodenpapier zur Erarbeitung von Bewertungen der Expertengruppen Off-Label, Stand: 22.2.2016, Seite 2), insbesondere auch um die Anreizfunktion der Zulassung weiterer Anwendungsgebiete für bekannte Wirkstoffe zu erhalten.

Dem entspricht auch die Rechtsprechung des Bundessozialgerichts, wonach die Einbeziehung von Arzneimitteln in den Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherung außerhalb ihrer Zulassung grundsätzlich ausgeschlossen ist. Im Einzelfall muss sich der ausnahmsweise Einsatz eines Arzneimittels außerhalb seiner Zulassung daher unter anderem gestützt auf eine hinreichende Datenlage durch die Alternativlosigkeit insbesondere im Vergleich mit zugelassenen Arzneimitteln rechtfertigen. Demgegenüber geht der Bewertungsauftrag der Expertengruppen und die darauf gründende Beschlussfassung des G-BA in seinen Richtlinien weiter (zum Verhältnis der off-label-Rechtsprechung im Einzelfall zu § 35c Abs. 1 SGB V: BSG, Urt. v. 8.11.2011 – B 1 KR 19/10 R, Rn. 14). Dieser regelt allgemein die Voraussetzungen für den Anspruch der Versicherten auf Arzneimittel bei Anwendung außerhalb von nach dem Arzneimittelgesetz zugelassenen Anwendungsgebieten (Gesetzesbegründung zum GKV-Modernisierungsgesetz, BT-Drucks. 15/1525, S. 89) und stellt eine entsprechende generelle Verordnungsfähigkeit unter den Vorbehalt einer Regelung in der Arzneimittel-Richtlinie, wenn und soweit die Anwendung dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entspricht. Darüber hinaus nennt das Gesetz – mit Ausnahme des Zustimmungserfordernisses des pharmazeutischen Unternehmers – keine weiteren Voraussetzungen, die für eine Einbeziehung der Anwendung von zugelassenen Arzneimitteln außerhalb ihrer Anwendungsgebiete in den Leistungskatalog erfüllt sein müssten.

Folgerichtig hat die Expertengruppe „Fachbereich Onkologie“ entsprechend ihres Auftrages zur Bewertung des Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse über die Anwendung von Docetaxel im nicht zugelassenen Anwendungsgebiet „bei hormonsensitivem Prostatakarzinom mit Fernmetastasen“ die Datenlage zur „Frage der Effektivität einer frühen Chemotherapie im hormonsensitivem Stadium bei metastasiertem Prostatakarzinom“ generell untersucht. Die positive Empfehlung zur Anwendung von Docetaxel im vorgenannten Anwendungsgebiet zusätzlich zur Androgendeprivationstherapie (ADT) und mit Beginn der ADT gründet sich daher auf der Feststellung einer soliden Datenlage zum nachvollziehbaren und konsistenten Effekt einer Überlebensverlängerung ohne diese Feststellung in eine vergleichende Bewertung zu anderen ggf. in Frage kommenden Therapieoptionen zu stellen. Insofern stehen die Therapieoptionen grundsätzlich gleichrangig nebeneinander zur Verfügung und der behandelnde Arzt/die behandelnde Ärztin hat in Absprache mit dem Patienten individuell unter Berücksichtigung auch unterschiedlicher Wirkprinzipien und des Nebenwirkungsprofils zu entscheiden, welche die für den Patienten am besten geeignete Behandlungsoption darstellt.

Unter diesem Blickwinkel stellt die arzneimittelrechtlich zugelassene und behördlich genehmigte Anwendung eines anderen Arzneimittels in demselben Anwendungsgebiet auch

keine grundsätzlich zweckmäßigere Therapieoption dar. Der Zulassung liegt regelhaft eine qualitativ gleichwertig valide Datenlage zur Anwendung des Arzneimittels in dem betreffenden Anwendungsgebiet zugrunde. Solange nicht aufgrund einer entsprechenden Datenlage und einer auf dieser Datenbasis ermöglichten vergleichenden Bewertung ein Arzneimittel nach Art und Ausmaß der Zweckerzielung zur Krankenbehandlung besser geeignet und damit zweckmäßiger ist, gibt es daher keinen Anlass zur Bestimmung eines Vor- oder Nachrangverhältnisses gegenüber arzneimittelrechtlich zugelassenen Therapiealternativen (4. Kapitel, § 9 Nr. 4 Verfahrensordnung des G-BA). Dass Studiendaten, die eine vergleichende Bewertung von Abirateronacetat gegenüber Docetaxel in Kombination mit ADT ermöglichten, nicht vorliegen, räumt auch der Stellungnehmer ein.

Der vorgeschlagenen Änderung, Abirateronacetat als zugelassenes Arzneimittel im Anwendungsgebiet unter *c) Folgende Wirkstoffe sind zugelassen* zu ergänzen, wird gefolgt.

Die Bundesärztekammer macht ausweislich ihres Schreibens vom 11. Oktober 2017 von ihrem Stellungnahmerecht in diesem Verfahren keinen Gebrauch.

4. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß § 91 Abs. 9 S. 1 SGB V zur Änderung der
Anlage VI-der Arzneimittel-Richtlinie

**hier: Docetaxel bei hormonsensitivem Prostatakarzi-
nom mit Fernmetastasen (M1)**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 11. Dezember 2017
von 15.12 Uhr bis 15.40 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Janssen-Cilag GmbH**:

Frau Dr. Götting

Herr Kleining

Beginn der Anhörung: 15.12 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich heiße Sie herzlich willkommen und bitte, Platz zu nehmen. – Ich eröffne damit die mündliche Anhörung gemäß § 91 Abs. 9 Satz 1 SGB V zur Änderung der Anlage VI der Arzneimittelrichtlinie. Es geht um Off-Label-Use. Hier geht es um das Thema Docetaxel.

Ich begrüße die neu im Saal erschienenen Personen und Persönlichkeiten, Patientenvertreter, aber insbesondere die beiden Vertreter der Janssen-Cilag GmbH. Ich stelle fest: Anwesend sind, wenn ich das richtig gesehen habe, Frau Dr. Götting und Herr Kleining, damit wir insofern für das Protokoll die Namen geklärt haben. Ich weiß nicht, ob Sie schon einmal an einer Anhörung teilgenommen haben. Hier kann ich mich jedenfalls nicht erinnern, aber für den Fall des Falles wiederhole ich trotzdem, dass ein Protokoll geführt wird und eine Tonbandaufnahme mitläuft. Meine Bitte wäre nur, wenngleich man es an der Stimme entscheiden kann, dass Sie einfach Ihren Namen nennen, wenn Sie eine Äußerung abgeben; dann kann es Ihnen sauber im Protokoll zugeordnet werden.

Ich vertrete Herrn Hecken, der einen anderen Termin wahrnehmen muss. Sie müssen also mit mir Vorlieb nehmen. Ich weise auf Folgendes hin: Es hat zwei schriftliche Stellungnahmen gegeben, einmal von Ihrem Unternehmen, Janssen-Cilag, und dann von der Bundesärztekammer, die allerdings keine Änderungshinweise zu diesem Thema vorgebracht hat. Sie haben in Ihrer schriftlichen Stellungnahme auf die Zulassung des von Ihnen vertretenen Wirkstoffs Abirateron hingewiesen und sagen, dass diese Off-Label-Indikation für Docetaxel vollständig mit eingeschlossen wird und insofern auch die Aufnahme von Docetaxel in die Anlage VI medizinisch nicht notwendig sei. Ich will jetzt gar nicht die einzelnen Positionen aus Ihrer Stellungnahme wiederholen. Sie können – das ist das übliche Verfahren – noch die Gelegenheit nutzen, einleitend kurz zusammengefasst die Hauptpunkte vorzubringen. Meine Bitte wäre, nur nicht Ihre Stellungnahme komplett noch einmal vorzulesen, sondern sich auf das Wesentliche zu konzentrieren. Im Grunde geht es letztlich um eine juristische Zuordnung, aber auch noch einmal um medizinische Aspekte.

Für mich wäre eine komplette und deutliche Botschaft ganz wichtig – ich habe Ihr Schreiben noch vor Augen – Ich würde gerne von Ihnen ganz klar wissen, ob Sie sagen, dass Sie zu 100 Prozent das Gebiet abdecken oder nur zu x Prozent? – Okay. Sie können starten.

Herr Kleining (Janssen): Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank. – Ich würde gerne als Erstes zu unserer schriftlichen Stellungnahme noch hinzufügen, dass in der Zwischenzeit die EMA am 17. November eine Zulassung für Abirateron erteilt hat, und zwar für die Behandlung von Männern mit neu diagnostiziertem hochrisikometastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom. Das bedeutet, dass damit Patienten in Deutschland, die in dieses Anwendungsgebiet fallen, ab sofort eine sichere, effektive und zugelassene Behandlungsoption zur Verfügung steht. Zudem möchten wir betonen, dass es Janssen-Cilag nicht darum geht, die therapeutische Vielfalt in irgendeiner Weise zu begrenzen. Docetaxel hat unseres Erachtens ohne Zweifel als Off-Label-Therapie seinen Stellenwert, gerade für die Behandlung von Patienten, die außerhalb des Anwendungsgebietes von Abirateron liegen oder aus medizinischen Gründen für eine Behandlung mit Abirateron nicht infrage kommen.

Für diese Patienten halten wir deshalb grundsätzlich auch eine Aufnahme von Docetaxel in die Anlage VI für sinnvoll, aber eben nur für diese Patienten. Die Aufnahme in die Anlage VI

ist nur in Ausnahmefällen vorgesehen, in denen keine zugelassenen Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen. In diesem Punkt hat sich eben mit der nun erfolgten Zulassung von Abirateron die Behandlungslandschaft entscheidend weiterentwickelt. Die Zulassung von Abirateron basiert auf Daten aus einer internationalen multizentrischen Zulassungsstudie mit knapp 1.200 Patienten, und eine solche Zulassungsstudie ist hinsichtlich der Robustheit und Qualität, aber auch der Breite der Evidenz mit der zu Docetaxel vorhandenen Datenlage nicht zu vergleichen. Dies betrifft zum einen die Verblindung, die in keiner der Docetaxel-Studien durchgeführt wurde, aber auch die Anzahl an untersuchten patientenrelevanten Endpunkten, wie beispielsweise Schmerz, Fatigue, skelettale Ereignisse und Lebensqualität, insbesondere aber auch die Genauigkeit in der Dokumentation von unerwünschten Ereignissen. Es gibt also gute Gründe, warum der Gesetzgeber sowie die Rechtsprechung der Sozialgerichte zugelassene Therapien grundsätzlich den Vorrang vor einem Off-Label-Einsatz einräumen. Janssen-Cilag ist deshalb der Meinung, dass ein solcher Vorrang von zugelassenen Therapien vor dem Off-Label-Einsatz in dem vorliegenden Verfahren zu Docetaxel Berücksichtigung finden muss. Meine Kollegin, Frau Götting, möchte darauf noch kurz eingehen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Götting, Sie haben das Wort.

Frau Dr. Götting (Janssen): Vielen Dank. – Verehrte Damen und Herren! Ich möchte es eigentlich relativ kurz machen. Das gesamte Erstattungssystem der GKV inklusive der sozialgerichtlichen Rechtsprechung räumt grundsätzlich den zugelassenen Arzneimitteln einen Vorrang über den nicht zugelassenen Arzneimitteln ein. Das ist also ein Rechtsgedanke, der das gesamte Erstattungssystem der GKV durchzieht; wir sind einfach der Meinung, dass sich dieser Rechtsgedanke auch in der Anlage VI zur Arzneimittelrichtlinie widerfinden muss. Das heißt, konkret für Abirateronacetat, das aus unserer Sicht in dem Beschluss einmal unter der Litera C Abirateronacetat nunmehr als zugelassenes Arzneimittel im Anwendungsgebiet für die Patientengruppe, die der Kollege gerade näher beschrieben hat, aufgeführt werden muss, und dass entweder unter der Litera A, wie es zum Beispiel damals für das Gabapentin erfolgt ist, oder unter der Litera D, wie es zum Beispiel bei Lamotrigin erfolgt ist, der Off-Label-Use von Docetaxel auf Patienten, für die keine zugelassene Behandlungsalternative in Betracht kommt oder die eben aus medizinischen Gründen nicht zufriedenstellend mit einem zugelassenen Arzneimittel behandelt werden können, einzuschränken ist. Mit dieser Präzisierung des Off-Label-Einsatzes von Docetaxel wären wir dann insoweit auch einverstanden. Nur, wie gesagt, wenn aus medizinischen Gründen die Behandlung mit einem zugelassenen Arzneimittel nicht in Betracht kommt oder Patienten aus medizinischen Gründen mit einem zugelassenen Arzneimittel nicht behandelt werden können, dann sehen wir weiterhin die Berechtigung und auch den Spielraum für die Aufnahme von Docetaxel in die Off-Label-Anlage der Arzneimittelrichtlinie. Damit wird aus unserer Sicht auch dem Vorrang des Einsatzes zugelassener Arzneimittel vor nicht zugelassenen juristisch korrekt Rechnung getragen. – Danke schön.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay. Das war es? Dann habe ich die erste Frage. Sie haben in der Stellungnahme darauf hingewiesen, jedenfalls so argumentativ hingestellt, die Verordnung von Docetaxel wäre im Sinne des SGB nicht wirtschaftlich. Das habe ich nicht verstanden. Wenn Sie das noch einmal erläutern könnten.

Frau Dr. Götting (Janssen): Wenn man sich die sozialgerichtliche Rechtsprechung anguckt, dann sehen Sie, dass nicht zugelassene Therapiealternativen in der Regel als nicht wirtschaft-

lich angesehen werden. Die Zulassung im Anwendungsgebiet ist grundsätzlich eine Mindestvoraussetzung für die Erstattungsfähigkeit in der GKV. Darauf aufbauend können zusätzliche Kriterien eine Rolle spielen, wie möglicherweise eine Nutzenbewertung oder Ähnliches; aber die Zulassung, das heißt, die behördlich zertifizierte Wirksamkeit und Sicherheit ist erst einmal die Grundvoraussetzung für eine Erstattungsfähigkeit. Auch das ist wiederum der Rechtsgedanke des Rangverhältnisses zwischen dem zugelassenen und dem nicht zugelassenen Arzneimittel, der darin einfach zum Ausdruck kommt, weswegen dann eben soweit ein zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht und auch für den konkreten Patienten in Betracht kommt, wie es auch so sehen, dass eine andere Therapie in dem Fall dann auch, jedenfalls im System der GKV, nicht wirtschaftlich wäre.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich verstehe es, auf einen kurzen Nenner gebracht, so: nicht zugelassen, nicht erstattungsfähig und damit unwirtschaftlich.

Frau Dr. Götting (Janssen): Ja.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, dann ist das erklärt. – Ich schaue einmal in die Runde. Gibt es zu dem Vortrag, zu den Hinweisen Fragen, Stellungnahmen, Kommentare, aber erst recht Fragen? – Herr Rodewyk.

Herr Dr. Rodewyk: Ich habe eine medizinische Frage. Wenn ich mir angucke, was unter den Hinweisen „mit Vorsicht zu genießen“ bei der Anwendung von Abirateron steht, dann haben wir dort relativ viele kardiovaskuläre Probleme. Also, von Hochdruck über Herzinfarkt, Herzinsuffizienz sind dort relativ viele Ausschlüsse nicht unbedingt, aber doch Hinweise, dass man das mit großer Vorsicht einsetzen soll. Würden Sie unter diesem Aspekt – der Patient mit dem Prostatakarzinom ist jetzt nicht unbedingt der junge Mann, der hat relativ viele kardiovaskuläre Probleme und damit würde eine Gruppe von Patienten möglicherweise für Abirateron nicht infrage kommen – Docetaxel ist jetzt auch nicht unbedingt ein Medikament, was hervorragend kardioverträglich ist, aber eine Alternative. Jetzt einfach unter rein medizinischem Gesichtspunkt. Ich bin kein Jurist und kann diesen ganzen Juristenkram nicht richtig verstehen, aber unter medizinischen Gesichtspunkten, denke ich, hätten wir hier eine Alternative.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich habe einmal eine Vorfrage, damit ich die Antwort einordnen kann. Sind Sie beide Juristen oder Mediziner und Jurist?

Frau Dr. Götting (Janssen): Ich bin Juristin.

Herr Kleining (Janssen): Und ich Gesundheitsökonom.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, gut. Also keine Mediziner. Okay, gut. Frage, wer jetzt antwortet.

Herr Kleining: Ich habe in meinem Eingangsstatement auch betont, dass wir grundsätzlich die Aufnahme von Docetaxel in die Anlage VI für Patienten, die aus medizinischen Gründen nicht für eine Behandlung mit Abirateron infrage kommen, für sinnvoll halten. Da muss dann letztlich der Mediziner auf Basis der Zulassung von Abirateron und seiner medizinischen Einschätzung eine Entscheidung treffen. Aber grundsätzlich halten wir eben eine Erstattung von Docetaxel für diese Patienten, die aus welchen medizinischen Gründen auch immer für eine Behandlung mit Abirateron nicht infrage kommen, für sinnvoll.

Frau Dr. Götting (Janssen): Ich habe noch einen Punkt, den ich gerne hinzufügen möchte. Bei Abirateronacetat handelt es sich um einen Wirkstoff, der dem AMNOG-Verfahren unterliegt. Dieses Präparat ist also seit 2012, als es eingeführt wurde, nutzenbewertet und erstattungsbetragsverhandelt, wurde durch eine Zulassungserweiterung 2013 erneut nutzenbewertet und erstattungsbetragsverhandelt und wurde zuletzt in diesem Jahr, 2017, neu erstattungsbetragsverhandelt. Die Zulassungserweiterung, die wir jetzt erhalten haben, wird natürlich auch wiederum Gegenstand eines Nutzenbewertungsverfahrens sein und sich dort auch der Beurteilung durch das IQWiG und den Gemeinsamen Bundesausschuss stellen müssen und wird sich dem auch in Bezug auf Vorteile, Nutzen versus Risiko und Ähnlichem stellen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Davon sind wir ausgegangen, klar. – Ja, bitte.

Herr Ehrmann: Ich habe drei Fragen. Die erste: Ist Ihnen bekannt, dass Abirateron eventuell mehr therapiebedingte Mortalität erzeugt als die Chemotherapie mit Docetaxel? Zumindest, was die Zulassungsstudie für diesen Therapiebereich angeht. Die zweite Frage: Es ist gerade vor kurzem eine Studie abgebrochen worden, wo Radium 223 mit Abirateron kombiniert worden ist, weil da plötzlich vermehrte Knochenfrakturen auftraten. Also, das ist auch ein Risiko dieser intensiven Hormonentzugstherapie. Und drittens: Ein Spezifikum von Abirateron ist auch, dass es im Gegensatz zu Docetaxel-Chemotherapie Kreuzresistenzen zu weiteren Medikamenten erzeugt, wie etwa Enzalutamid. Zum Vierten kann man sagen: Es ist nicht belegt, dass bei einem Therapiebeginn mit Abirateron in der Sequenz aller Therapien, aller Folgetherapien, ein Überlebensvorteil im Vergleich zum Therapiebeginn mit Docetaxel auftritt; aufgrund der Kreuzresistenzen ist es auch sehr unsicher. Sind Ihnen diese Tatsachen bekannt? Können Sie daraus noch den Schluss ziehen, dass Docetaxel verzichtbar sei? – Danke.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Wer antwortet? – Herr Kleining?

Frau Dr. Götting (Janssen): Ich glaube – und das möchte ich auch hier ausdrücklich noch einmal klarstellen –: Wir haben nicht gesagt, dass wir Docetaxel für verzichtbar halten. Wir haben Docetaxel ganz klar einen Stellenwert eingeräumt. Das ist auch ganz klar die Botschaft hier.

Zu den einzelnen Punkten kann ich Ihnen als Juristin jetzt relativ wenig sagen. Ich würde dazu einmal an meinen Kollegen abgeben.

Herr Kleining (Janssen): Ich kann auch nicht etwas zu allen Punkten sagen. Aber zum ersten Punkt nur ganz kurz, therapiebedingte Mortalitäten. Ich würde gerne noch einmal auf den Unterschied der Evidenzlage hier doch hinweisen, dass eben eine Zulassungsstudie, was ich eingangs auch erwähnt habe, gerade auch, was die Dokumentation von unerwünschten Ereignissen angeht, eine ganz andere Sorgfalt hat als beispielsweise diese Open-Label-Studien, die jetzt zu Docetaxel durchgeführt wurden. Deswegen – ohne dass ich jetzt hier Daten vorliegen habe – möchte ich schon einmal grundsätzlich sagen, dass man mit Vorsicht herangehen muss, wenn man diese Studien vergleichen will.

Zum zweiten Punkt, Radium 223 liegen mir keine Informationen vor. Zu den letzten Punkten, zu Punkt 3 und Punkt 4, möchte ich tatsächlich an dieser Stelle auf das Nutzenbewertungsverfahren verweisen, das sehr bald zu Abirateron anfangen wird. Wir werden in dieser Woche unser Nutzendossier beim G-BA einreichen, und dann werden wir in aller Ausführlichkeit über den medizinischen Zusatznutzen von Abirateron in dieser Indikation sprechen können.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank. Ich kann natürlich verstehen, dass Sie zu den medizinischen Aspekten im Grunde relativ wenig sagen können. Aber insofern wäre es ganz gut gewesen, wenn ein medizinischer Experte auf Ihrer Seite hätte Rede und Antwort stehen können. Zudem können Sie ja davon ausgehen, dass auch der Off-Label-Use nicht immer nur nach Zuruf oder nach dem Würfelspiel vorgesehen wird, sondern natürlich auch das Thema der medizinischen Sicherheit im besonders im Auge hat.

Frau Dr. Götting (Janssen): Wir nehmen das gerne für das nächste Mal mit, dass wir einen Mediziner mitbringen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Gut, okay. – Frau Bickel.

Frau Bickel: Vielleicht können Sie mir trotzdem die Frage beantworten. Bei dem Nutzendossier, was Sie in der Zulassungsstudie einreichen. Gegen was ist die denn gelaufen? Was ist der Komparator? Ist es Docetaxel?

Herr Kleining: Gegen ADT, was uns vom G-BA auch als die zweckmäßige Vergleichstherapie benannt wurde.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Sekunde. – Herr Müller, wenn Sie es freundlicher Weise ins Mikrofon sagen und nochmal in Richtung Unternehmen. Herr Müller hat noch einmal darauf hingewiesen, dass die Expertengruppe das Thema Arzneimittelsicherheit natürlich im Auge hat. Insofern ist Ihre Relativierung von entsprechenden Studien zumindest mit einem Fragezeichen zu versehen. Ihre Relativierung. Okay. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Auf diesen Punkt wollte ich auch noch einmal eingehen, auf das, was wir eben gesagt haben. Nicht zu der rechtlichen Einschätzung; dazu kann ich auch nicht viel sagen, weil ich keine Juristin bin. Aber zu dem, was Sie gesagt haben, die Studie sei, weil sie eine Zulassungsstudie und verblindet wäre usw., von einer höheren Qualität und dort ist die Patientensicherheit gewährleistet. Also, zum einen wollte ich das einfach nur anmerken, dass das in Ihrem Fall sehr wohl der Fall sein kann, wenn Sie eine verblindete RCT vorgelegt haben. Das ist aber keinesfalls immer so bei einer Zulassung. Es gibt auch Zulassungen aufgrund einarmiger Studien. Das ist der eine Hinweis.

Der andere ist noch einmal eine Bitte. Ich weiß nicht, ob Sie dazu etwas sagen können. Wenn nicht, dann nicht. Aber wie ist das mit den Leitlinienempfehlungen, die ja auch nach einem bestimmten Prozedere laufen und wo die Empfehlung jetzt eher gleichwertig ist? Zumindest ist das meine Interpretation. Vielleicht könnten Sie dazu noch einmal etwas sagen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Wer kann dazu etwas sagen? – Herr Kleining.

Herr Kleining (Janssen): Ich kann das nur bestätigen. In der aktuellen Konsultationsfassung der S3-Leitlinie werden Docetaxel und Abirateron gleichwertig empfohlen. Das ist richtig.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay. – Ja, bitte.

Herr Dr. Ermisch: Ich möchte noch einmal auf zwei Punkte eingehen. Das eine ist dieser rechtliche Gedanke, den Sie hatten. Sie haben ja sehr schön ausgeführt, dass in der Einzelfallrechtsprechung des Bundessozialgerichts ein Vorrang des Zugelassenen vor dem Off-Label-Use besteht. Jetzt findet der sich nicht im Wortlaut des § 35c SGB V. Insofern stellt sich

für uns schon die Frage, wie weit diese Argumentation hier tatsächlich tragend und nicht nur rein interpretativ ist. Der andere Punkt ist, um noch einmal auf die Leitlinien zurückzugehen, folgender: Es ist ja nicht nur so, dass Sie gleichwertig empfehlen, sondern Sie führen sogar auch noch aus, dass keine Entscheidung darüber getroffen werden kann, für welchen Patienten welche Therapie vorrangig zu empfehlen ist und legen das vollständig in die Hände des Arztes in der Gesamtschau des Patienten. Jetzt muss das Leistungsprinzip der GKV nicht der Leitlinie folgen, das ist schon klar. Aber es ist zumindest eine Überlegung wert, wenn man an der Stelle dann auch explizit auch vor dem Hintergrund des Expertengutachtens zu einer Einschränkung kommen würde, die sich eben weder in diesem Expertengutachten noch in irgendeiner sonstigen Empfehlung findet außer in Ihrer Forderung, die ja verschiedene Motivationsgründe hat.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Möchte jemand von Ihnen darauf antworten?

Frau Dr. Götting (Janssen): Ich möchte die Antwort auf die erste Frage vornehmen. Auch wenn es im § 35c nicht steht, ist das Wirtschaftlichkeitsgebot nach § 12 und § 70 SGB V immanenter Bestandteil, dass ein Arzneimittel, wenn es in einer GKV erstattungsfähig sein möchte, grundsätzlich erst einmal zugelassen sein muss. Das findet sich im Übrigen auch noch in der Arzneimittelrichtlinie selbst. Die Anlage VI ist ganz klar eine Ausnahme, die auch entsprechend eng zu handhaben ist, wo man dann eben auch sehr genau gucken muss, in welchem Rahmen man sich da bewegt. Wenn man sich die derzeitige Fassung anguckt, dann ist die jedenfalls sehr heterogen, was die Berücksichtigung von zugelassenen Behandlungsalternativen betrifft; das ist sehr unterschiedlich. Es gibt einzelne Wirkstoffe, wo ausdrücklich drinsteht: nur soweit eine Behandlung mit dafür zugelassenen Substanzen nicht in Betracht kommt. Es gibt Wirkstoffe, da steht dazu mehr oder weniger gar nichts drin. Insofern ist das jedenfalls aus juristischer Sicht sehr heterogen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Ermisch, wenn ich das aus meiner Sichtweise noch etwas erläutern darf. Ich sage bewusst: aus meiner Sichtweise und will natürlich insofern einer Beratung oder Beschlussfassung des Ausschusses überhaupt nicht vorgreifen. Aber man muss sehen, dass auch die höchstrichterliche Rechtsprechung sagt: Zunächst muss man auf den Wortlaut einiger Regelungen zurückgreifen, aber daneben natürlich auch auf die sogenannte teleologische Interpretation, was also Sinn und Zweck der Regelung ist.

Zum Zweiten weise ich darauf hin, dass das BSG ausdrücklich in Entscheidungen festgestellt hat, dass diese Regelung Off-Label-Use den versicherten Patienten schützen soll und nicht einen pharmazeutischen Unternehmer. Also, auch die Schutzwirkung und der Schutzmechanismus ist in der Regel auch zu interpretieren. Das sage ich bewusst in Ihre Richtung. Nicht negativ, sondern eher positiv. Ich greife da Ihren Gedanken auf.Okay. – Weitere Ausführungen von Ihnen? – Ich hatte Sie so verstanden, Frau Götting, dass Sie sagten, Teil 2 oder so ähnlich würden Sie nachreichen.

Frau Dr. Götting (Janssen): Genau. Ich dachte erst, dass Herr Kleining noch etwas sagt. Ich weiß jetzt nicht mehr, worauf sich Ihre zweite Anmerkung bezog.

Herr Dr. Ermisch: Es geht darum, dass die Leitlinie eben genau nicht das empfiehlt, was Sie gerne in Anlage VI verwirklicht sehen möchten, nämlich einen Vorrang von Abirateron und nur bei Nichteignung Docetaxel, sondern sie das tatsächlich als gleichrangige, in jedem Fall abzuwägende Alternativen nebeneinander stellt. Wie gesagt, unter dem Vorbehalt, dass jetzt nicht

jede Leitlinienempfehlung in der GKV eins zu eins widergespiegelt werden muss. Aber man sollte sie vor dem Hintergrund des Expertengutachtens zumindest irgendwie mitwägen.

Frau Dr. Götting (Janssen): Okay.

Herr Dr. Ermisch: Das ist nicht das, was Sie fordern.

Frau Dr. Götting (Janssen): Es sind beide Substanzen in der Leitlinie genannt. Das heißt, es haben beide Substanzen ihre Berechtigung. Dem würde es aus meiner Sicht nicht entsprechen, wenn man hier den Off-Label-Use von Docetaxel ohne Einschränkung in die Arzneimittelrichtlinie aufnehmen würde. Das würde nämlich Abirateronacetat nicht berücksichtigen. Wir haben schon gesagt, dass wir einen Stellenwert für Docetaxel sehen, aber eben vorrangig zu prüfen ist, ob ein zugelassenes Arzneimittel in Betracht kommt. Das ist aus meiner Sicht auch vollkommen im Einklang mit dem System der GKV, was im Übrigen auch nur sehr untergeordnet auf Leitlinien und Leitlinienempfehlungen zurückgreift, soweit es um die Erstattungsfähigkeit von Präparaten geht. Es nutzt nichts, wenn etwas in der Leitlinie empfohlen ist. Es ist jedenfalls kein Argument für einen Patienten, etwas erstattet zu bekommen. Die GKV argumentiert immer: Wenn es nicht zugelassen ist, ist es halt nicht zugelassen; das muss man an dieser Stelle, glaube ich, auch noch einmal sagen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich schließe daraus das Fazit, dass Sie sagen: Leitlinie ist das eine, SGB ist das andere.

Frau Dr. Götting (Janssen): Ich sage: Leitlinien ist das eine, und Zulassung ist das andere. Ja.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, gut. – Gibt es weitere Fragen? – Frau Grell, Entschuldigung.

Frau Dr. Grell: Herr Kleining, Sie hatten ja ausgeführt, dass universitäre Studien grundsätzlich das Qualitätsgebot, das pharmazeutische Unternehmer in der Zulassung vorlegen müssen, nicht erfüllen würden. Das erstaunt mich; denn es gibt ja zwei Situationen. Zum einen haben ja auch Sie Ihre Studie in universitären Einrichtungen durchgeführt, also mit den gleichen Leuten, die auch in Stampede zum Beispiel von der Versorgungsebene her beteiligt waren. Zum anderen rekurrieren auch Hersteller durchaus auf öffentlich geförderte Studien. So richtig überzeugt hat mich das jetzt noch nicht.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Kleining.

Herr Kleining (Janssen): Ich sehe diese Frage auf zwei Ebenen. Ich denke, das eine ist die Dokumentation von Nebenwirkungen und unerwünschten Ereignissen. Das andere ist sicherlich auch die Publikation von unerwünschten Ereignissen und die Analysen, die gefahren werden. Nur, um ein Beispiel zu nennen: Zu Docetaxel zum Beispiel liegen keine zeitadjustierten Analysen der Nebenwirkungsraten vor, wohingegen wir in unserem Dossier, was wir in dieser Woche einreichen, diese eben vorliegen haben werden. Ich würde auf keinen Fall sagen, dass akademische Studien eine geringere Qualität haben. Aber ich denke trotzdem, dass es einen Unterschied zwischen einer multizentrischen Zulassungsstudie mit 1.200 Patienten, die weltweit durchgeführt wird, und eben den Studien, die zu Docetaxel vorliegen, gibt. Plus: Die zweite Ebene ist das Berichten und die Analyse und die Auswertung von Daten.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Grell, können Sie das erst einmal so stehen lassen?

Frau Dr. Grell: Ich nehme daraus mit, dass Janssen fordert, dass wir also auch die Altarzneimittel durch das AMNOG nehmen; das war für mich jetzt eine klare Aussage.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Den Schluss können Sie daraus ziehen. Ich nehme an, dass Janssen-Cilag das wieder anders sieht. Ich lasse das jetzt einfach einmal im Raum stehen.

Frau Dr. Götting (Janssen): Nein, so ist das, das sehen wir auch anders.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Gut. Ich wollte Ihnen nicht das Wort nehmen. Insofern haben Sie es für das Protokoll klargestellt. Okay. – Gibt es weitere Fragen? Ich schaue in die Runde. Das ist nicht der Fall. Sie kennen das übliche Verfahren hier. Wenn Sie wollen, hätten Sie noch einmal im Grunde die Gelegenheit, abschließend ein Votum, eine Stellungnahme abzugeben, kurz zusammenzufassen. Sie müssen es nicht. Sie können darauf verzichten.

Frau Dr. Götting (Janssen): Nein. Ich denke, wir haben alles gesagt, was wir für erforderlich halten. – Danke schön.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, dann bedanke ich mich dafür, dass Sie da waren. Sie können davon ausgehen, dass insbesondere das Thema der juristischen Seite noch einmal hin- und her gewogen wird. Es wird beraten, und Sie werden dann das Ergebnis bekommen. – Schönen Dank, dass Sie da waren. Ich wünsche Ihnen einen guten Heimweg.

Ich schließe damit die Anhörung und schaue in die Runde. Damit schließe ich auch die Sitzung für den heutigen Tag. Wir sehen uns dann morgen wieder. Schönen Abend, tschüss.

Schluss der Anhörung: 15.40 Uhr