

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) – Carboplatin in
Kombination mit Gemcitabin zur Behandlung
von Patientinnen und Patienten mit inoperablem
lokal-fortgeschrittenen oder metastasiertem
Urothelkarzinom, wenn eine Cisplatin-Therapie
nicht infrage kommt**

Vom 7. Juli 2020

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
3.	Verfahrensablauf	4
3.1	Stellungnahmeberechtigte nach § 92 Absatz 3a SGB V	6
4.	Bewertungsverfahren	8
4.1	Bewertungsgrundlage	8
4.2	Bewertungsentscheidung	9

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 Absatz 1 AM-RL), sowie die Angaben zur ggf. notwendigen Verlaufsdokumentation (gemäß § 30 Absatz 4 AM-RL). Notwendige Voraussetzungen dafür sind die Zustimmung des pharmazeutischen Unternehmers sowie eine positive Empfehlung durch die Expertengruppe. Bei der Umsetzung der Empfehlungen der Expertengruppe prüft der Gemeinsame Bundesausschuss, ob die Anwendung des Wirkstoffes in der Off-Label-Indikation medizinisch notwendig und wirtschaftlich ist.

§ 30 Absatz 5 des Abschnittes K der AM-RL regelt, wann eine Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln im Off-Label-Use nicht gegeben ist. Für Arzneimittel, deren Anwendung in nicht zugelassenen Indikationen oder Indikationsbereichen nach Bewertung der 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 13. Mai 2020 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 22. Januar 2020 zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis zur Anwendung von „Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin zur Behandlung von Patienten mit inoperablem lokal-fortgeschrittenen oder metastasiertem Urothelkarzinom nach Versagen einer Chemotherapie oder wenn eine Cisplatin-Therapie nicht infrage kommt“ zugeleitet.

Die Expertengruppe kommt zu folgendem Fazit:

A) Patienten mit inoperablem lokal-fortgeschrittenen oder metastasiertem Urothelkarzinom nach Versagen einer Chemotherapie

Die zitierte Studie von Bellmunt legt nahe, bei Progress nach Platin-haltiger Erstlinien-Chemotherapie, insbesondere bei PD-L1-CPS > 10% in der Zweitlinie mit einem PD-L1-Inhibitor zu behandeln, bevorzugt wegen des signifikanten Überlebensvorteils mit Pembrolizumab (in dieser Indikation zugelassen). Neben einer signifikant höheren Überlebensrate ergeben sich zusätzliche Vorteile im Hinblick auf die Toxizität.

B) Patienten mit inoperablem lokal-fortgeschrittenen oder metastasiertem Urothelkarzinom als Erstlinientherapieoption, wenn eine Cisplatin-Therapie nicht infrage kommt:

Die derzeit einzige Phase 3-Studie zu Carboplatin in der Erstlinie ist die von de Santis et al. (EORTC-Studie 30986). Diese Studie belegt, dass bei Patientinnen und Patienten, die für Cisplatin nicht geeignet sind, als Protokoll mit vergleichsweise geringer Toxizität die Kombination Carboplatin / Gemcitabin eingesetzt werden kann. Patientinnen und Patienten, die in der EORTC-Studie 30986 beide Definitionskriterien für "nicht fit" für Cisplatin erfüllten (GFR < 60 ml/min und PS 2) oder die der Risikogruppe 2 nach Bajorin zuzuordnen waren, hatten ein medianes OS von nur ca. 6 Monaten bei überdurchschnittlich hoher Toxizität, so dass der Nutzen der Chemotherapie in dieser Untergruppe sehr fraglich ist. Diese Daten sollten bei einer Entscheidung zur Gabe von Carboplatin / Gemcitabin berücksichtigt werden. Grundsätzlich ist es wünschenswert für die Erstlinie ein Protokoll mit zytostatischer Chemotherapie einsetzen zu können, um als Option für die Zweitlinie noch PD-L1-Inhibitoren zur Verfügung zu haben.

Daten, die den Einsatz einer Monochemotherapie, z. B. mit Gemcitabin unterstützen, sind nicht verfügbar.

Die PD-L1 Expressionsrate der Tumorzellen spielt in der Erstlinientherapie eine entscheidende klinische Rolle, um das Ansprechen auf die Immuntherapie vorherzusagen und hat unlängst zu einer Zulassungseinschränkung von Pembrolizumab und Atezolizumab nur für Patienten mit hohen PD-L1 Raten in der Erstlinie geführt. Für Patientinnen und Patienten, die beide oben genannte Risikofaktoren für Gemcitabin / Carboplatin (PS nach WHO >2 und GFR < 60 ml/min) und die die laut Zulassung geforderte PD-L1-Expression aufweisen, stellen Pembrolizumab und Atezolizumab deshalb zugelassene Alternativen in der Erstlinie dar.

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

Infolge der Veröffentlichung der Bewertung von „Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin zur Behandlung von Patienten mit inoperablem lokal-fortgeschrittenen oder metastasiertem Urothelkarzinom nach Versagen einer Chemotherapie oder wenn eine Cisplatin-Therapie nicht infrage kommt“ 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 „Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin zur Behandlung von Patienten mit inoperablem lokal-fortgeschrittenen oder metastasiertem Urothelkarzinom nach Versagen einer Chemotherapie oder wenn eine Cisplatin-Therapie nicht infrage kommt“ 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 für die Wirkstoffkombination Carboplatin und Gemcitabin durch Ergänzung der Anlage VI in Teil A um eine Ziffer XXXII umzusetzen.

Folgende Änderungen haben sich im Vergleich zum ergänzenden Fazit der Expertengruppe (siehe 4.1 Bewertungsgrundlage) ergeben:

1. Da nur für die Teilfragestellung der Erstlinientherapieoption, wenn eine Cisplatin-Therapie nicht infrage kommt, eine positive Empfehlung der Expertengruppe zum regelmäßigen Einsatz von Carboplatin/Gemcitabin vorliegt, wird im Titel die Angabe „nach Versagen einer Chemotherapie“ gestrichen. Eine Empfehlung in der Therapiesituation „nach Versagen einer Chemotherapie“ wird von der Expertengruppe nur in Einzelfällen gesehen, da in dieser Therapiesituation nach der Bewertung die Behandlung mit einem PD-L1-Inhibitor, bevorzugt Pembrolizumab, angezeigt ist. Insofern wird von einer Regelung in Anlage VI abgesehen. Demzufolge werden auch das nicht zugelassene Anwendungsgebiet in Buchstabe a) unter Berücksichtigung der Ausführungen der Expertengruppen unter d) konkretisiert sowie in Buchstabe c) nur die für diese Indikation zugelassenen Wirkstoffe aufgeführt. In Buchstabe d) „Spezielle Patientengruppe“ wird ebenfalls klargestellt, dass von der Off-Label-Indikation nur die Patientinnen und Patienten umfasst sind, die eine erste systemische Chemotherapie erhalten sollen.
2. In Buchstabe d) „Spezielle Patientengruppe“ wird der Verweis auf die herangezogene Studie gestrichen und stattdessen verdeutlicht, dass ein eingeschränkter Allgemeinzustand (nach WHO > 2) als auch eine eingeschränkte Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min) mit Blick auf den fraglichen Nutzen der Chemotherapie unter Berücksichtigung der Toxizität bei dieser Patientengruppe von der/dem behandelnden Ärztin/Arzt zu berücksichtigen ist.
3. In Buchstabe e) „Patienten, die nicht behandelt werden sollten“ wird auf die in der gültigen Fachinformation genannten Gegenanzeigen und Warnhinweise verwiesen.
4. In Buchstabe f) „Dosierung“ wird mit Blick auf eine bessere Verständlichkeit eine Umformulierung vorgenommen.
5. In Buchstabe g) „Behandlungsdauer“ ist der Verweis auf die genannte Studie entbehrlich und wird daher gestrichen.
6. In Buchstabe i) „Nebenwirkungen/Wechselwirkungen, wenn diese über die zugelassene Fachinformation hinausgehen oder dort nicht erwähnt sind“ wird klargestellt, dass die aufgeführten Daten zur Hämatotoxizität die Ergebnisse der Studie Santis et al. sind. Darüber hinaus wird ein Hinweis zur Meldung von Nebenwirkungen ergänzt.
7. In Buchstabe j) „Weitere Besonderheiten“ wird eine Ergänzung um in der Anwendung dieser Arzneimittelkombination erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Urologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen vorgenommen. Dies erfolgt vor dem Hintergrund, dass diese Fachärztinnen und Fachärzte in der Versorgung regelhaft in die Behandlung des Urothelkarzinoms eingebunden sind und auch vor dem Hintergrund der ausgeprägten Hämatotoxizität davon ausgegangen wird, dass diese die erforderlichen Erfahrungswerte vorweisen können.

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 9. Juni 2020 wurde in der Arbeitsgruppe die Bewertung der Expertengruppe zur Anwendung von „Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit inoperablem lokal-fortgeschrittenen oder metastasiertem

Urothelkarzinom, wenn eine Cisplatin-Therapie nicht infrage kommt“ und deren Umsetzung in die Arzneimittel-Richtlinie abschließend beraten und konsentiert.

In der Sitzung am 7. Juli 2020 wurde im Unterausschuss Arzneimittel die Bewertung der Expertengruppe zur Anwendung von „Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin zur Behandlung von Patienten mit inoperablem lokal-fortgeschrittenen oder metastasiertem Urothelkarzinom nach Versagen einer Chemotherapie oder wenn eine Cisplatin-Therapie nicht infrage kommt“ als Empfehlung angenommen und dessen Umsetzung in die Arzneimittel-Richtlinie abschließend beraten und konsentiert.

Der Unterausschuss hat in der Sitzung am 7. Juli 2020 nach § 10 Absatz 1, 1. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Schreiben des BfArM vom 13. Mai 2020 und Übermittlung der Bewertung der Off-Label-Anwendung von Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin zur Behandlung von Patienten mit inoperablem lokal-fortgeschrittenen oder metastasiertem Urothelkarzinom nach Versagen einer Chemotherapie oder wenn eine Cisplatin-Therapie nicht infrage kommt		
AG Off-Label-Use	9. Juni 2020	Beratung über die Bewertung der Expertengruppe von „Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin zur Behandlung von Patienten mit inoperablem lokal-fortgeschrittenen oder metastasiertem Urothelkarzinom nach Versagen einer Chemotherapie oder wenn eine Cisplatin-Therapie nicht infrage kommt“
Unterausschuss Arzneimittel	7. Juli 2020	Annahme der Empfehlung, Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage zur Einleitung eines 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 Absatz 2 VerfO).

Als Frist zur Stellungnahme ist ein Zeitraum von 4 Wochen vorgesehen.

Eine Stellungnahme zur Richtlinienänderung ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive einem standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, kann berücksichtigt werden.

Mit Abgabe einer Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in den Tragenden Gründen bzw. in der Zusammenfassenden Dokumentation wiedergegeben werden kann. Diese Dokumente werden jeweils mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

3.1 Stellungnahmeberechtigte nach § 92 Absatz 3a SGB V

Gemäß § 92 Absatz 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Folgende Organisationen werden angeschrieben:

Organisation	Straße	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e. V. (BAI)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)	Friedrichstr. 134	10117 Berlin
Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e. V. (BIO Deutschland e. V.)	Am Weidendamm 1a	10117 Berlin
Verband der Arzneimittelimporteure Deutschlands e. V. (VAD)	Im Holzau 8	66663 Merzig
Pro Generika e. V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e.V. (ABDA)	Heidestr. 7	10557 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e. V.	Axel-Springer-Str. 54b	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e. V.	Herzog-Heinrich-Str. 18	80336 München
Gesellschaft für Phytotherapie e. V.	Postfach 10 08 88	18055 Rostock

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

Darüber hinaus wird die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht.

Berlin, den 7. Juli 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

4. Bewertungsverfahren

Der Gemeinsame Bundesausschuss soll in der Arzneimittel-Richtlinie festlegen, welche zugelassenen Arzneimittel in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten verordnungsfähig sind. Hierzu werden dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) die Empfehlungen der Expertengruppen Off-Label zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis über die Anwendung von zugelassenen Arzneimitteln für Indikationen oder Indikationsbereiche, für die sie nach dem Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz/AMG) nicht zugelassen sind, zur Beschlussfassung zugeleitet.

4.1 Bewertungsgrundlage

Die Expertengruppe Off-Label im Fachbereich Onkologie kommt in ihrer Bewertung zur Anwendung von „Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin zur Behandlung von Patienten mit inoperablem lokal-fortgeschrittenen oder metastasiertem Urothelkarzinom nach Versagen einer Chemotherapie oder wenn eine Cisplatin-Therapie nicht infrage kommt“ in der Fassung vom 22.01.2020 zu folgendem Fazit als Empfehlung an den Gemeinsamen Bundesausschuss:

„13 Empfehlung an den G-BA

13.1 Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation)

Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Urothelkarzinom

13.2 Behandlungsziel

Verlängerung der Überlebenszeit

13.3 Welche Wirkstoffe sind für das entsprechende Anwendungsgebiet zugelassen?

Siehe Abschnitt 4

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

Patientinnen und Patienten, die eine erste systemische Therapie erhalten, die aber für Cisplatin nicht in Betracht kommen. Daten der Studie von de Santis zeigen, dass Patientinnen und Patienten die sowohl einen deutlich eingeschränkten Allgemeinzustand (nach WHO > 2) als auch eine eingeschränkte Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min) ausweisen, unter Carboplatin / Gemcitabin eine mediane Überlebenszeit von nur ca. 6 Monaten erreichen. Es ist deshalb fraglich, ob diese Patientinnen und Patienten von der Chemotherapie profitieren. Dies sollte bei Beratung und Indikationsstellung berücksichtigt werden.

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

Gemcitabin 1.000 mg/m² Tag 1 über 30 Minuten i.v. (vor Carboplatin) und Tag 8 in Kombination mit Carboplatin 4,5 x [GFR+25] mg Tag 1 über 1 Stunde i.v., Zykluswiederbeginn Tag 22

13.7 Behandlungsdauer

Die Behandlung sollte in der Regel bis zum Progress oder inakzeptabler Toxizität fortgesetzt werden. Bei Erreichen einer CR (komplette Remission) sollten noch 2 Zyklen verabreicht und die Behandlung dann unterbrochen werden. In der Studie von de Santis et al. lag die mediane Therapiedauer bei 14 Wochen (= ca. 4 Zyklen).

13.8 Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?

Siehe 13.7

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

Die Kombination Carboplatin und Gemcitabin weist eine deutliche Hämatotoxizität auf. Die Rate schwerer Neutrozytopenie (Grad 3/4) liegt bei 52,5% und die schwerer Thrombozytopenie (Grad 3/4) bei 48,3%. Die Rate schwerer Infektionen (Grad 3/4) beträgt 11,8%.

Engmaschige Blutbildkontrollen sind deshalb notwendig und im Falle einer schwerwiegenden Panzytopenie müssen entsprechende supportive Maßnahmen wie Erythrozyten- und Thrombozytentransfusion und die prophylaktische oder therapeutische Gabe von Antibiotika und Antimykotika verfügbar sein. Bei schwerer Granulozytopenie ist außerdem beim nächsten Zyklus eine prophylaktische Gabe von G-CSF in Erwägung zu ziehen.

Die Hinweise zu Dosismodifikationen bzw. Therapieunterbrechungen bei Hämatotoxizität, zu Kontraindikationen und unerwünschten Wirkungen in den Fachinformationen von Carboplatin und Gemcitabin sind zu beachten.

13.10 Weitere Besonderheiten

Aufgrund der ausgeprägten Hämatotoxizität soll die Behandlung nur unter Beteiligung einer Ärztin oder eines Arztes für Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie durchgeführt werden.“

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 „XXXII. Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit inoperablem lokal-fortgeschrittenen oder metastasiertem Urothelkarzinom, wenn eine Cisplatin-Therapie nicht infrage kommt“

Vorgenommene Änderungen im Vergleich zum ergänzenden Fazit der Expertengruppe werden unter „2. Eckpunkte der Entscheidung“ dargestellt.