

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) – Bortezomib plus Cyclophosphamid plus Dexamethason zur Induktionstherapie des neu diagnostizierten Multiplen Myeloms

Vom 8. Dezember 2020

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
3.	Verfahrensablauf	4
3.1	Stellungnahmeberechtigte nach § 92 Absatz 3a SGB V	5
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,
2. dass der G-BA die Empfehlung in diese Richtlinie übernommen hat (Anlage VI Teil A) und
3. dass das pharmazeutische Unternehmen den bestimmungsgemäßen Gebrauch für die zulassungsüberschreitende Anwendung seines Arzneimittels anerkannt hat und dieses pharmazeutische Unternehmen in Anlage VI Teil A wirkstoff- und indikationsbezogen aufgeführt ist.

In Teil A der Anlage VI werden somit verordnungsfähige Arzneimittel in zulassungsüberschreitenden Anwendungen (Off-Label-Use) aufgelistet (gemäß § 30 Absatz 1 AM-RL), sowie die Angaben zur ggf. notwendigen Verlaufsdocumentation (gemäß § 30 Absatz 4 AM-RL). Notwendige Voraussetzungen dafür sind die Zustimmung des pharmazeutischen Unternehmers sowie eine positive Empfehlung durch die Expertengruppe. Bei der Umsetzung der Empfehlungen der Expertengruppe prüft der Gemeinsame Bundesausschuss, ob die Anwendung des Wirkstoffes in der Off-Label-Indikation medizinisch notwendig und wirtschaftlich ist.

§ 30 Absatz 5 des Abschnittes K der AM-RL regelt, wann eine Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln im Off-Label-Use nicht gegeben ist. Für Arzneimittel, deren Anwendung in nicht zugelassenen Indikationen oder Indikationsbereichen nach Bewertung der 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 5. Oktober 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 „Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason zur Induktionstherapie des neu diagnostizierten multiplen Myeloms“ zugeleitet.

Die Expertengruppe kommt zu folgendem Fazit:

„Die Induktionstherapie mit der Kombination VTD (Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason) ist arzneimittelrechtlich zugelassen. Im Vergleich dazu hat sich VCD in der IFM2013-04-Studie für den primären Endpunkt „Ansprechrate vgPR oder besser“ als unterlegen erwiesen. In der GMMG-MM5-Studie hat sich VCD im Vergleich zur ebenfalls nicht zugelassenen Kombination PAD (Bortezomib, Doxorubicin, Dexamethason) für den Endpunkt Ansprechrate als nicht unterlegen erwiesen. Es gibt Unterschiede im Toxizitätsprofil (VTD mehr Neurotoxizität und VCD mehr Hämatotoxizität) und beide Kombinationen sind mit akzeptablem Risiko in der Versorgung einzusetzen. Da Bortezomib und Thalidomid beide neurotoxisch sind, ergab sich unter VTD eine Rate an peripherer Polyneuropathie \geq Grad 2 von 21,9%, und Grad 3/4 von 7,7% im Vergleich zu 12,9% bzw. 2,9 % bei VCD.

Angaben zum Überleben fehlen in den Publikationen zu beiden Studien, so dass nicht bewertet werden kann, ob sich der geringe aber noch signifikante Unterschied in der Ansprechrate in der IFM2013-04-Studie auf das Langzeitüberleben auswirkt.

Aufgrund der aktuellen Datenlage ist auf die zugelassene Kombination VTD zu verweisen, die sich für den primären Endpunkt Ansprechrate als überlegen erwiesen hat. Allerdings ist diese Kombination ungeeignet für Patientinnen und Patienten, bei denen bereits eine periphere Polyneuropathie besteht und wenig geeignet für Patientinnen und Patienten die ein hohes Risiko für die Entwicklung einer peripheren Polyneuropathie aufweisen, wie z. B. bei Diabetes mellitus oder Alkoholabusus. Angesichts der Unterschiede im Toxizitätsprofil erscheint es deshalb sinnvoll beide Optionen (VCD und VTD) in der Versorgung anbieten zu können, so dass im Einzelfall die im Hinblick auf die Toxizität günstigere Alternative ausgewählt werden kann.

Da Ansprechrate primärer Endpunkt in beiden Studien war und vom G-BA der Auftrag kam, die Eignung als Induktionstherapie für das neu diagnostizierte multiple Myelom ohne weitere Einschränkung zu bewerten, kann VCD unabhängig von der Eignung für eine Behandlung mit Hochdosistherapie und autologer Stammzelltransplantation empfohlen werden.“

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

Infolge der Veröffentlichung der Bewertung von „Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason zur Induktionstherapie des neu diagnostizierten multiplen Myeloms“ 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 „Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason zur Induktionstherapie des neu diagnostizierten multiplen Myeloms“ 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 Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason durch Ergänzung der Anlage VI in Teil A um eine Ziffer XXXIII umzusetzen.

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

1. In Buchstabe a) „Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet“ wird gemäß der Auftragserteilung auf das „neu diagnostizierte“ Multiple Myelom abgestellt.
2. Bei der Änderung in Buchstabe b) „Behandlungsziel“ handelt es sich bezüglich der Ausformulierung der Abkürzung um eine redaktionelle Anpassung.

3. In Buchstabe c) „Welche Wirkstoffe sind für das entsprechende Anwendungsgebiet zugelassen?“ werden unter Berücksichtigung der in der Bewertung zu findenden tabellarischen Darstellung der für das Multiple Myelom zugelassenen Wirkstoffe die Wirkstoffe aufgelistet, die speziell im betreffenden Anwendungsgebiet der Induktionstherapie des neu diagnostizierten Multiplen Myeloms zugelassen sind.
4. Die Ausführungen in Buchstabe d) „Spezielle Patientengruppe“ werden gekürzt, da das betreffende Anwendungsgebiet bereits in Buchstabe a) abgebildet ist.
5. Bei der Änderung in Buchstabe e) „Patienten, die nicht behandelt werden sollen“ handelt es sich lediglich um eine sprachliche Änderung und Anpassung an die Terminologie der Fachinformationen.
6. Die Angaben in Buchstabe f) „Dosierung“ beruhen auf dem in der GMMG-Studie¹ verwendeten Dosierungsschema. Die Angabe der konkreten Studie im Richtlinienentwurf wird jedoch als nicht zwingend erforderlich angesehen und insofern gestrichen.
7. Die Angaben in Buchstabe g) „Behandlungsdauer“ werden mit Blick auf eine bessere Lesbarkeit gekürzt.
8. In Buchstabe i) „Nebenwirkungen/Wechselwirkungen, wenn diese über die zugelassene Fachinformation hinausgehen oder dort nicht erwähnt sind“ wird der regelhafte Hinweis zur Meldung von Nebenwirkungen ergänzt.

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 10. November 2020 wurde in der Arbeitsgruppe die Bewertung der Expertengruppe zur Anwendung von „Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason zur Induktionstherapie des neu diagnostizierten multiplen Myeloms“ und deren Umsetzung in die Arzneimittel-Richtlinie beraten.

In der Sitzung am 8. Dezember 2020 wurde die Bewertung der Expertengruppe im Unterausschuss Arzneimittel als Empfehlung angenommen und deren Umsetzung in die Arzneimittel-Richtlinie abschließend beraten und konsentiert.

Der Unterausschuss hat in der Sitzung am 8. Dezember 2020 nach § 10 Absatz 1, 1. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

¹ Mai et al.: Phase III trial of bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone (VCD) versus bortezomib, doxorubicin and dexamethasone (PAD) in newly diagnosed myeloma. *Leukemia* (2015) 29, 1721–1729.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Schreiben des BfArM vom 5. Oktober 2020 und Übermittlung der Bewertung der Off-Label-Anwendung von Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason zur Induktionstherapie des neu diagnostizierten multiplen Myeloms		
AG Off-Label-Use	10. November 2020	Beratung über die Bewertung der Expertengruppe von „Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason zur Induktionstherapie des neu diagnostizierten multiplen Myeloms“
Unterausschuss Arzneimittel	8. Dezember 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.

Der maßgeblichen Spitzenorganisation der Medizinprodukte-Hersteller wird beschränkt auf Richtlinienänderungen bezogen auf sonstige in die Arzneimittelversorgung einbezogene Leistungen nach § 31 SGB V Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben.

Folgende Organisationen werden angeschrieben:

Organisation	Straße	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e. V. (BAI)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)	Friedrichstr. 134	10117 Berlin
Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e. V. (BIO Deutschland e. V.)	Am Weidendamm 1a	10117 Berlin
Verband der Arzneimittelimporteure Deutschlands e. V. (VAD)	Im Holzhau 8	66663 Merzig
Pro Generika e. V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Bundesverband Medizintechnologie e.V. (BVMed)	Reinhardtstraße 29b	10117 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e.V. (ABDA)	Heidestr. 7	10557 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e. V.	Axel-Springer-Str. 54b	10117 Berlin
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 8. Dezember 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 „Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason zur Induktionstherapie des neu diagnostizierten multiplen Myeloms“ 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)

Einsatz von Bortezomib plus Cyclophosphamid plus Dexamethason zur Induktionstherapie bei Patientinnen und Patienten mit Multiplen Myelom.

13.2 Behandlungsziel

Erreichen eines guten Ansprechens, mindestens im Sinne einer sehr guten partiellen Remission (VGPR)

13.3 Welche Wirkstoffe sind für das entsprechende Anwendungsgebiet zugelassen?

s. oben unter 2.

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

Patientinnen und Patienten mit behandlungsbedürftigem multiplen Myelom ohne Vorbehandlung mit systemischer Chemotherapie und einer peripheren Polyneuropathie oder einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer peripheren Polyneuropathie

13.5 Patienten, die nicht behandelt werden sollen

Verwiesen wird auf die in den Fachinformationen von Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason genannten Kontraindikationen und Risiken

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

Empfohlen wird die in der GMMG-Studie geprüfte Dosierung:

- Bortezomib 1,3 mg/m² Tag 1, 4, 8 und 11, bevorzugt subkutan*
- Cyclophosphamid 900 mg/m² Tag 1 intravenös*
- Dexamethason 40 mg Tag 1+2, 4+5, 8+9 and 11+12 oral*

Zykluswiederbeginn Tag 22

13.7 Behandlungsdauer

In den beiden dargestellten Phase 3-Studien, bei denen eine anschließende Konsolidierung mit Hochdosistherapie und autologer Stammzelltransplantation

beabsichtigt war, waren laut Protokoll 3 bzw. 4 Zyklen VCD als Induktionstherapie vorgesehen. Der Fachinformation ist zu entnehmen, dass in einer Studie (MMY-3010) im Median 6 Zyklen Bortezomib-haltiger Induktionstherapie verabreicht wurden, so dass insbesondere wenn keine Konsolidierung mit Hochdosistherapie und autologer Stammzelltransplantation geplant ist, im Einzelfall in Abhängigkeit von Ansprechen und Toxizität erwogen kann, die Behandlungsdauer entsprechend zu verlängern.

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.

Zu beachten ist die synergistische Hämatoxizität von Bortezomib und Cyclophosphamid, die ausgeprägter ist als bei Gabe der einzelnen Substanzen in derselben Dosis.

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 „XXXIII. Bortezomib plus Cyclophosphamid plus Dexamethason zur Induktionstherapie des neu diagnostizierten Multiplen Myeloms“

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