

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage VI (Off-Label-Use) – Bortezomib plus
Cyclophosphamid plus Dexamethason zur Induktionstherapie
des neu diagnostizierten Multiplen Myeloms

Vom 20. Mai 2021

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
3.	Bürokratiekostenermittlung	4
4.	Verfahrensablauf.....	4
5.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	7
5.1	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	10
5.2	Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen	26

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35c Absatz 1 SGB V werden dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) die Empfehlungen der vom BMG berufenen Expertengruppe zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse über die Anwendung von zugelassenen Arzneimitteln für Indikationen oder Indikationsbereiche, für die sie nach dem Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz/AMG) nicht zugelassen sind, zur Beschlussfassung zugeleitet.

Der Gemeinsame Bundesausschuss soll in der Richtlinie nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V (Arzneimittel-Richtlinie) festlegen, welche zugelassenen Arzneimittel in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten verordnungsfähig sind.

Die Regelungen der Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use) sind in Abschnitt K der Arzneimittel Richtlinie (AM-RL) aufgeführt. Zum Zwecke der Konkretisierung dieses Abschnittes K ist eine Anlage VI angefügt.

In § 30 Absatz 1 des Abschnittes K der AM-RL sind die Voraussetzungen für eine Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln im Off-Label-Use aufgeführt. Voraussetzungen sind

1. dass die Expertengruppe mit Zustimmung des pharmazeutischen Unternehmers eine positive Bewertung zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis über die Anwendung dieser Arzneimittel in den nicht zugelassenen Indikationen oder Indikationsbereichen als Empfehlung abgegeben hat,
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 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 Expertengruppe nicht dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis entspricht oder die medizinisch nicht notwendig oder unwirtschaftlich sind, ist eine Verordnungsfähigkeit dementsprechend nicht gegeben. Diese werden in Anlage VI Teil B der AM-RL aufgeführt.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Mit Briefdatum vom 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 verwiesen, 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 5.1 Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens, Tragende Gründe 4.1) 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 Richtlinien text 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.

Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens ist eine zustimmende Stellungnahme eingegangen, aus der sich kein Änderungsbedarf ergibt.

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.

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.

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.

Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens ist eine zustimmende Stellungnahme eingegangen, aus der sich kein Änderungsbedarf ergibt. Demzufolge wurde eine mündliche Anhörung nach § 91 Absatz 9 Satz 1 SGB V i. V. m. 1. Kapitel § 12 Absatz 2 Satz 2, 3. Spiegelstrich der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses nicht durchgeführt.

Insofern stellen die vorliegenden Tragenden Gründe den aktuellen Stand der Zusammenfassenden Dokumentation dar.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Beschlussvorlage in der Sitzung am 7. April 2021 konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. Mai 2021 die Änderung der AM-RL in Anlage VI beschlossen.

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
Unterausschuss Arzneimittel	7. April 2021	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage VI Teil A um eine Ziffer XXXIII
Plenum	20. Mai 2021	Beschlussfassung

Berlin, den 20. Mai 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. 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 Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben.

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

Folgende Organisationen wurden angeschrieben:

Organisation	Straße	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e. V. (BAI)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)	Friedrichstr. 134	10117 Berlin
Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e. V. (BIO Deutschland e. V.)	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

Organisation	Straße	Ort
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e. V.	Herzog-Heinrich-Str. 18	80336 München
Gesellschaft für Phytotherapie e. V.	Postfach 10 08 88	18055 Rostock

Gemäß § 91 Absatz 5 SGB V i. V. m. 1. Kapitel § 11 Absatz 2 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses wird 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 07.01.2021 B4).



Bundesministerium für Gesundheit

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

Vom 10. November 2020

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hat am 10. November 2020 beschlossen, ein Stimmverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) einzuleiten:

Anlage IX (Festbetragsgruppenbildung) und Anlage X (Vergleichsgrößenaktualisierung)

- Virustatika mit Wirkung auf Herpesviren, Gruppe 1, in Stufe 2
- Aufhebung der Festbetragsgruppe Aciclovir, Gruppe 1, Stufe 1

Zur Umsetzung der gesetzlichen Regelungen liegen Entwürfe vor, für die das gesetzlich vorgeschriebene Stimmverfahren nach § 35 Absatz 2 SGB V eingeleitet wird. Nach § 35 Absatz 2 SGB V ist unter anderem Sachverständigen der Arzneimittelhersteller vor der Entscheidung des G-BA Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Der entsprechende Entwurf wird zu diesem Zweck dem Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH), dem Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e. V. (BAI), dem Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI), dem Pro Generika e. V., dem Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (VFA), der Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e. V. (BIO Deutschland e. V.) und dem Verband der Arzneimittelimporteure Deutschlands e. V. (VAD) mit der Bitte um Abgabe sachverständiger Stellungnahmen der Arzneimittelhersteller mit Schreiben vom 5. Januar 2021 zugeleitet.

Hinweis:

Bitte beachten Sie, dass die Ausnahmeregelungen in § 35 Absatz 1 Satz 6 SGB V voraussetzen, dass für den Wirkstoff des betreffenden Arzneimittels ein gültiges Wirkstoffpatent besteht. Ein Wirkstoffpatent (Basispatent) schließt z. B. Modifikationen und Erzeugnisformen ein. Für die Prüfung dieser Voraussetzung ist deshalb fristgerecht das Original einer beglaubigten Kopie des erteilten Patents den einzureichenden Unterlagen beizufügen. Anderenfalls muss davon ausgegangen werden, dass für den Wirkstoff des betreffenden Arzneimittels kein gültiges Wirkstoffpatent vorliegt, mit der Folge, dass die Möglichkeit, das Arzneimittel von einer Festbetragsgruppenbildung wegen einer therapeutischen Verbesserung auszunehmen, nicht besteht.

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

bis zum 4. Februar 2021

zu richten an:

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Arzneimittel
Gutenbergstraße 13
10587 Berlin
festbetragsgruppen@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.

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

Berlin, den 10. November 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

5.1 Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
Arzneimittel

Besuchsadresse:
Gutenbergstr. 13
10587 Berlin

Ansprechpartner/in:
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838210

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
arzneimittel@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
hn/uh

Datum:
5. Januar 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

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

Per E-Mail

Stellungnahmeverfahren über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage VI (Off Label Use) – Bortezomib plus Cyclophosphamid plus Dexamethason zur Induktionstherapie des neu diagnostizierten Multiplen Myeloms

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 8. Dezember 2020 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:

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

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

4. Februar 2021

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

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

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



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

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

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gern zur Verfügung.

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: Zeitschrift, Internetadresse, Ort/Verlag/Jahr)

Bitte verwenden Sie diese Tabellenstruktur unverändert inklusive der vorgegebenen Feldbezeichnungen.

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

Literaturliste [Institution/Firma] Niereninsuffizienz

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

Tabellen - Vorlage „Literaturverzeichnis“

Stellungnahmeverfahren zum Thema Anlage VI (Off Label Use) – Bortezomib plus Cyclophosphamid plus Dexamethason zur Induktionstherapie des neu diagnostizierten Multiplen Myeloms

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

Vom 8. Dezember 2020

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hat in seiner Sitzung am 8. Dezember 2020 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 folgende Ziffer „XXXIII. Bortezomib plus Cyclophosphamid plus Dexamethason zur Induktionstherapie des neu diagnostizierten Multiplen Myeloms“ angefügt:

„1. Hinweise zur Anwendung von Bortezomib plus Cyclophosphamid plus Dexamethason zur Induktionstherapie des neu diagnostizierten Multiplen Myeloms gemäß § 30 Absatz 2 AM-RL:

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

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

- b) Behandlungsziel:

Erreichen eines guten Ansprechens, mindestens im Sinne einer sehr guten partiellen Remission (Very Good Partial Remission - VGPR).

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

Bortezomib, Cyclophosphamid, Daratumumab, Dexamethason, Lenalidomid, Melphalan, Prednison, Prednisolon, Thalidomid

- d) Spezielle Patientengruppe:

Patientinnen und Patienten mit einer peripheren Polyneuropathie oder einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer peripheren Polyneuropathie.

- e) Patienten, die nicht behandelt werden sollten:

Es sind die in den gültigen Fachinformationen von Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason genannten Kontraindikationen und Warnhinweise zu beachten.

- f) Dosierung:

Empfohlen wird folgende 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

g) Behandlungsdauer:

Im Regelfall 3-4 Zyklen Bortezomib plus Cyclophosphamid plus Dexamethason (VCD) als Induktionstherapie vor einer Konsolidierung mit Hochdosistherapie und autologer Stammzelltransplantation. In Abhängigkeit von Ansprechen und Toxizität kann, insbesondere wenn keine Konsolidierung erfolgen soll, im Einzelfall eine längere Therapie vorgenommen werden.

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:

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

Nach der Berufsordnung der Ärztinnen und Ärzte sind Verdachtsfälle von Nebenwirkungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) bzw. der zuständigen Bundesoberbehörde zu melden. Dies gilt auch für Arzneimittel, die im Off-Label-Use eingesetzt werden. Auch für Patientinnen und Patienten besteht die Möglichkeit, Nebenwirkungen direkt an die Bundesoberbehörden zu melden.

j) Weitere Besonderheiten:

Keine

k) Zustimmung der pharmazeutischen Unternehmer:

Die folgenden pharmazeutischen Unternehmer haben für ihre Bortezomib-, Cyclophosphamid- und/oder Dexamethason-haltigen Arzneimittel eine Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs abgegeben (Haftung des pharmazeutischen Unternehmers), sodass ihre Arzneimittel für die vorgenannte Off-Label-Indikation verordnungsfähig sind:

wird ergänzt

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

2. Anforderungen an eine Verlaufsdokumentation 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 8. Dezember 2020

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) – 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 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 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 Richtlinientext 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.

5.2 Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	03.02.2021

Es handelt sich um eine zustimmende Stellungnahme, aus der sich kein Änderungsbedarf ergibt. Demzufolge ist eine mündliche Anhörung nach § 91 Absatz 9 Satz 1 SGB V i. V. m. 1. Kapitel § 12 Absatz 2 Satz 2, 3. Spiegelstrich der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses nicht durchzuführen.