

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage VI (Off-Label-Use) - Gemcitabin in Kombination mit Capecitabin sowie eine Gemcitabin-Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Pankreaskarzinoms

Vom 10. Mai 2022

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
3.	Verfahrensablauf	3
3.1	Stellungnahmeberechtigte nach § 92 Absatz 3a SGB V.....	5
4.	Bewertungsverfahren.....	7
4.1	Bewertungsgrundlage	7
4.2	Bewertungsentscheidung	8

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 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 3. Februar 2022 wurde dem G-BA durch die Geschäftsstelle Kommissionen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) eine Bewertung der Expertengruppe Off-Label nach § 35c Absatz 1 SGB V vom 24. November 2021 zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis über die Anwendung einer „Kombination aus

Gemcitabin und Capecitabin sowie einer Gemcitabin-Monotherapie zur (neo-) adjuvanten Behandlung des Pankreaskarzinoms“ zugeleitet.

Die Expertengruppe kommt zu folgendem Fazit:

„Auf Grund der Bewertung der wissenschaftlichen Evidenz zur Frage der Anwendung einer Kombination aus Gemcitabin und Capecitabin oder einer Gemcitabin-Monotherapie zur (neo-) adjuvanten Behandlung des Pankreaskarzinoms kommt die Expertengruppe zu dem Schluss, dass der Off-Label-Einsatz einer Kombination aus Gemcitabin und Capecitabin oder eine Gemcitabin Monotherapie für die adjuvante Behandlung des Pankreaskarzinoms gerechtfertigt ist.

Für beide Therapieoptionen konnte in Phase III Studien eine Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens gezeigt werden.“

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

Infolge der Veröffentlichung der Bewertung der Anwendung einer „Kombination aus Gemcitabin und Capecitabin sowie einer Gemcitabin-Monotherapie zur (neo-) adjuvanten Behandlung des Pankreaskarzinoms“ 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 sowie der Unterausschuss Arzneimittel haben die Bewertung der Expertengruppe zur Anwendung einer „Kombination aus Gemcitabin und Capecitabin sowie einer Gemcitabin-Monotherapie zur (neo-) adjuvanten Behandlung des Pankreaskarzinoms“ 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 Teil A um eine Ziffer XXXV umzusetzen.

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

1. In den Abschnitten d), e), f) und g) wurden sprachliche Änderungen zur besseren Verständlichkeit sowie redaktionelle Anpassungen vorgenommen.
2. In Abschnitt h) „Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?“ wird das Wort „Patientenwunsch“ gestrichen, da ein diesbezüglicher Abbruch der Therapie als selbstredend erachtet wird.
3. In Abschnitt i) „Nebenwirkungen/Wechselwirkungen, wenn diese über die zugelassene Fachinformation hinausgehen oder dort nicht erwähnt sind“ wird ein Hinweis zur Meldung von Nebenwirkungen ergänzt.
4. In den Abschnitt j) „Weitere Besonderheiten“ wird der Hinweis aus Nr. 14 „Bemerkungen“ der Bewertung hinsichtlich einer ausreichenden Erfahrung der behandelnden Ärztin / des behandelnden Arztes in der Anwendung von Zytostatika aufgenommen.

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 der AG Off-Label-Use am 12. April 2022 wurde über die Plausibilitätsprüfung der Bewertung der Expertengruppe zur Anwendung einer „Kombination aus Gemcitabin und Capecitabin sowie einer Gemcitabin-Monotherapie zur (neo-) adjuvanten Behandlung des Pankreaskarzinoms“ gemäß 4. Kapitel § 47 Verfo beraten und die Empfehlung angenommen.

In der Sitzung des Unterausschusses Arzneimittel am 10. Mai 2022 wurde die Beschlussvorlage zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage VI Teil A abschließend beraten und konsentiert. Der Unterausschuss hat in der Sitzung am 10. Mai 2022 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 3. Februar 2022 mit Übermittlung der Bewertung zur Off-Label-Anwendung einer Kombination aus Gemcitabin und Capecitabin sowie einer Gemcitabin-Monotherapie zur (neo-) adjuvanten Behandlung des Pankreaskarzinoms		
AG Off-Label-Use	12. April 2022	Beratung über die Bewertung der Expertengruppe zu der Anwendung einer Kombination aus Gemcitabin und Capecitabin sowie einer Gemcitabin-Monotherapie zur (neo-) adjuvanten Behandlung des Pankreaskarzinoms
Unterausschuss Arzneimittel	10. Mai 2022	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.

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.)	Schützenstraße 6a	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

Organisation	Straße	Ort
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 10. Mai 2022

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 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 kommt in ihrer Bewertung zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis der Anwendung einer „Kombination aus Gemcitabin und Capecitabin sowie einer Gemcitabin-Monotherapie zur (neo-) adjuvanten Behandlung des Pankreaskarzinoms“ in der Fassung vom 24. November 2021 zu folgendem Fazit als Empfehlung an den G-BA:

„13.1 Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation)

Adjuvante Therapie des Pankreaskarzinoms (Adenokarzinom)

13.2 Behandlungsziel

Verbesserung der Kuration

13.3 Welche Wirkstoffe sind für das entsprechende Anwendungsgebiet zugelassen?

keine

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

Patienten nach R0/R1 Resektion eines Adenokarzinoms des Pankreas.

ECOG 0-2

13.5 Patienten, die nicht behandelt werden sollen

Bei Kontraindikationen, entsprechend der Fachinformation der einzelnen Substanzen

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

Gemcitabine-Monotherapie 1000 mg/m² i.v. wöchentlich 3x gefolgt von einer Woche Pause

Gemcitabine /Capecitabine Kombinationstherapie:

Gemcitabine 1000 mg/m² i.v. wöchentlich 3x gefolgt von einer Woche Pause

Capecitabine 830 mg/m² 2 x tgl p.o. für 21 Tage tgl. gefolgt von einer Woche Pause

13.7 Behandlungsdauer

Gemcitabine-Monotherapie : 24 Wochen (6 Zyklen a 4 Wochen)

Gemcitabine/Capecitabine Kombinationstherapie: 24 Wochen (6 Zyklen a 4 Wochen)

13.8 Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?

Bei Progress der Erkrankung, inakzeptablen Nebenwirkungen, Patientenwünsche

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

entfällt

13.10 Weitere Besonderheiten

entfällt“

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 „XXXV. Gemcitabin in Kombination mit Capecitabin sowie eine Gemcitabin-Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Pankreaskarzinoms“

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