

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

Vom 16. März 2018

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	4
4.	Verfahrensablauf	4
5.	Bewertungsverfahren	6

1. Rechtsgrundlage

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

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

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

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

1. dass die Expertengruppen mit Zustimmung des pharmazeutischen Unternehmers eine positive Bewertung zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis über die Anwendung dieser Arzneimittel in den nicht zugelassenen Indikationen oder Indikationsbereichen als Empfehlung abgegeben haben

und

2. dass der G-BA die Empfehlung in Anlage VI Teil A übernommen hat.

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

§ 30 Absatz 5 des Abschnittes K der AM-RL regelt, wann eine Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln im Off-Label-Use nicht gegeben ist. Für Arzneimittel, deren Anwendung in nicht zugelassenen Indikationen oder Indikationsbereichen nach Bewertung der Expertengruppen nicht dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis entspricht oder die medizinisch nicht notwendig oder unwirtschaftlich sind, ist eine Verordnungsfähigkeit dementsprechend nicht gegeben. Diese werden in Anlage VI Teil B der AM-RL aufgeführt.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Mit Briefdatum vom 29. Juni 2017 wurde dem G-BA durch die Geschäftsstelle Kommissionen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) eine Bewertung der Expertengruppe Off-Label im Fachbereich Onkologie nach § 35c Absatz 1 SGB V vom 15. März 2017 zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis zur Anwendung von „Docetaxel bei hormonsensitivem Prostatakarzinom mit Fernmetastasen (M1)“ zugeleitet.

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

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

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

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

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

Der Unterausschuss Arzneimittel ist nach Würdigung der Bewertung der Expertengruppe und der Beratungen der Arbeitsgruppe Off-Label-Use zu dem Ergebnis gekommen, die Empfehlung der Expertengruppe durch Ergänzung der Anlage VI in Teil A um eine Ziffer XXVIII umzusetzen.

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

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

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

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

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

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

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt.

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

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

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

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

Zeitlicher Beratungsverlauf

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

Berlin, den 16. März 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Bewertungsverfahren

5.1 Bewertungsgrundlage

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

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

13.1 Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation)

Chemotherapie bei hormonsensitivem Prostatakarzinom mit Fernmetastasen (M1)

13.2 Behandlungsziel

Verlängerung der Überlebenszeit

13.3 Welche Wirkstoffe sind für das entsprechende Anwendungsgebiet zugelassen?

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

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

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

13.5 Patienten, die nicht behandelt werden sollen

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

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

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

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

13.7 Behandlungsdauer

6 Zyklen entspricht ca. 18 Wochen

13.8 Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?

Bei nicht akzeptabler Toxizität oder Progress der Tumorerkrankung.

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

Keine, die über die Fachinformation für Docetaxel hinausgeht

13.10 Weitere Besonderheiten

Keine.“

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

5.2 Bewertungsentscheidung

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

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

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

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

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

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

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

besseren Verständlichkeit gestrichen. Somit kommt hinreichend zum Ausdruck, dass Untergruppenanalysen für diese Altersgruppe keinen einheitlichen Überlebensvorteil für die zusätzliche Gabe von Docetaxel zeigten.