

Tragende Gründe

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

Anlage VI (Off-Label-Use) - Paclitaxel, Docetaxel oder Irinotecan als Monotherapie sowohl des Magenkarzinoms als auch des Ösophaguskarzinoms (Adenokarzinom) mit Progress nach einer Platin- und Fluoropyrimidin-haltigen Chemotherapie

Vom 8. November 2022

Inhalt

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

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35c Absatz 1 SGB V werden dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) die Empfehlungen der vom BMG berufenen 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 von „Paclitaxel, Docetaxel

oder Irinotecan als Monotherapie sowohl des Magenkarzinoms als auch des Ösophaguskarzinoms (Adenokarzinom) bei Patienten, deren Erkrankung nach vorausgegangener Platin- und Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie progredient ist" zugeleitet.

Die Expertengruppe kommt zu folgendem Fazit:

„Auf Grund der Bewertung der wissenschaftlichen Evidenz zur Frage der Effektivität einer Chemotherapie mit Paclitaxel, Docetaxel oder Irinotecan als Monotherapie sowohl des Magenkarzinoms als auch des Ösophaguskarzinoms (Adenokarzinom) bei Patienten, deren Erkrankung nach vorausgegangener Platin- und Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie progredient ist, kommt die Expertengruppe zu dem Schluss, dass der Off-Label-Einsatz für alle drei Substanzen gerechtfertigt ist.

Insbesondere für Docetaxel und Irinotecan zeigt sich eine Verbesserung des Gesamtüberlebens und progressionsfreien Überlebens im Vergleich zu einer aktiven Symptomkontrolle. Auch wenn für Paclitaxel ein randomisierter Vergleich zur aktiven Symptomkontrolle fehlt, zeigen sich in den Studien in denen entweder Docetaxel oder Paclitaxel als Standardtherapie eingesetzt wurden vergleichbare Effektivitätsdaten.“

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

Infolge der Veröffentlichung der Bewertung der Anwendung von „Paclitaxel, Docetaxel oder Irinotecan als Monotherapie sowohl des Magenkarzinoms als auch des Ösophaguskarzinoms (Adenokarzinom) bei Patienten, deren Erkrankung nach vorausgegangener Platin- und Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie progredient ist“ 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 vorliegende Bewertung der Expertengruppe überprüft.

Mögliche noch verbliebene Unsicherheiten im Hinblick auf die vollständige Erfassung der Evidenz bei der Literaturrecherche stehen der Annahme des Gutachtens nicht entgegen, denn es sind alle relevanten Studien von der Bewertung umfasst. Auch die vom G-BA bei der Auftragserteilung als relevant identifizierte Studie Thuss-Patience et al. 2011 sei nach Rücksprache mit dem BfArM als Teil des Gutachtens zu betrachten. Mit Blick auf die von der Expertengruppe herangezogenen Leitlinienempfehlungen stimme die 2018 publizierte Konsultationsfassung mit der 2019 veröffentlichten finalen Fassung der S3-Leitlinie „Magenkarzinom - Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs“ in allen wesentlichen Passagen überein. Das Fazit der Expertengruppe basiere zudem auf der ganzheitlich dargestellten Evidenz.

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 XXXVI umzusetzen.

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

1. In Abschnitt b) „Behandlungsziel“ wird der Endpunkt „progressionsfreies Überleben“ gestrichen. Der Endpunkt wird über die Verbesserung im Gesamtüberleben mit abgebildet.
2. In Abschnitt c) sind die für die Indikationen fortgeschrittenes Magen- bzw. Ösophaguskarzinom zugelassenen Wirkstoffe aufgeführt. Im Abgleich mit dem Gutachten der Expertengruppe wurde mit der Ergänzung einiger Wirkstoffe eine Aktualisierung vorgenommen. Darüber hinaus wird ein Hinweis zu Zulassungen von Wirkstoffen in Kombinationstherapien aufgenommen.
3. In den Abschnitten d), e), f) und g) wurden sprachliche Änderungen zur besseren Verständlichkeit sowie redaktionelle Anpassungen vorgenommen.
4. In Abschnitt h) „Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?“ wird das Wort „Patientenwunsch“ gestrichen, da ein diesbezüglicher Abbruch der Therapie als selbstredend erachtet wird.
5. 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.
6. In 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, den vom GKV-Spitzenverband benannten Mitgliedern sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt.

In den Sitzungen der AG Off-Label-Use am 12. April 2022 und 19. Mai 2022 wurde über die Plausibilitätsprüfung der Bewertung der Expertengruppe Off-Label beraten. Der Unterausschuss Arzneimittel hat am 12. Juli 2022 über die Annahme der Empfehlung beraten und einem Schreiben an das BfArM mit Rückfragen zur Bewertung zugestimmt. Am 6. September 2022 wurde in der AG Off-Label-Use über die Beantwortung der Rückfragen beraten und eine Beschlussvorlage zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens vorbereitet.

In der Sitzung des Unterausschusses Arzneimittel am 8. November 2022 wurde die Bewertung der Expertengruppe gemäß 4. Kapitel § 47 Verfahrensordnung des G-BA angenommen und 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 8. November 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 von Paclitaxel, Docetaxel oder Irinotecan als Monotherapie sowohl des Magenkarzinoms als auch des Ösophaguskarzinoms (Adenokarzinom) bei Patienten, deren Erkrankung nach vorausgegangener Platin- und Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie progredient ist		
AG Off-Label-Use	12. April 2022 19. Mai 2022	Beratung und Plausibilitätsprüfung der Bewertung der Expertengruppe zur Anwendung von Paclitaxel, Docetaxel oder Irinotecan beim Magen- und Ösophaguskarzinom, Vorbereitung eines Schreibens an das BfArM mit Rückfragen zur Bewertung
Unterausschuss Arzneimittel	12. Juli 2022	Konsentierung des Schreibens an das BfArM hinsichtlich Rückfragen zur Bewertung
AG Off-Label-Use	6. September 2022	Beratung über das Antwortschreiben des BfArM vom 16.08.2022 und Vorbereitung einer Beschlussvorlage zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	8. November 2022	Annahme der Bewertung, 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 Ärztegesellschaften 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
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 G-BA wird zudem der Bundesärztekammer Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben, da ein allgemeiner Hinweis zur Meldung von Nebenwirkungen aufgenommen werden soll.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens wird auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 8. November 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 von „Paclitaxel, Docetaxel oder Irinotecan als Monotherapie sowohl des Magenkarzinoms als auch des Ösophaguskarzinoms (Adenokarzinom) bei Patienten, deren Erkrankung nach vorausgegangener Platin- und Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie progredient ist“ in der Fassung vom 24. November 2021 zu folgendem ergänzenden Fazit als Empfehlung an den G-BA:

13.1 Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet Off-Label-Indikation)

Fortgeschrittenes Adenokarzinom des Magens oder des Ösophagus mit Progress nach einer Platin- und Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie

13.2 Behandlungsziel

Palliativ: Verbesserung des Gesamtüberlebens oder progressionsfreien Überlebens

13.3 Welche Wirkstoffe sind für das entsprechende Anwendungsgebiet zugelassen?

s.o.

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

Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des Ösophagus mit Progress nach einer Platin- und Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie

ECOG 0-2

Patienten ab 18 Jahre

13.5 Patienten, die nicht behandelt werden sollen

Bei Kontraindikationen, entsprechend der Fachinformation der einzelnen Substanzen

- 13.6 Dosierung (z.B. Mono- oder Kombinationstherapie)
Irinotecan 150 mg /m² Monotherapie; alle 2 Wochen
Docetaxel 75 mg/m² Monotherapie alle 3 Wochen
Paclitaxel 80 mg/m² Monotherapie wöchentlich
- 13.7 Behandlungsdauer
Für alle drei Substanzen bis zum Progress oder bis zum Auftreten inakzeptabler Nebenwirkungen
- 13.8 Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?
Bei Progress der Erkrankung, inakzeptablen Nebenwirkungen, Patientenwunsch
- 13.9 Nebenwirkungen/Wechselwirkungen, wenn diese über die zugelassene Fachinformation hinausgehen oder dort nicht erwähnt sind.
entfällt
- 13.10 Weitere Besonderheiten
entfällt

4.2 Bewertungsentscheidung

Die Umsetzung der Empfehlung erfolgt durch Ergänzung der Anlage VI in Teil A um „XXXVI. Paclitaxel, Docetaxel oder Irinotecan als Monotherapie sowohl des Magenkarzinoms als auch des Ösophaguskarzinoms (Adenokarzinom) mit Progress nach einer Platin- und Fluoropyrimidin-haltigen Chemotherapie“

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