

# Tragende Gründe

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

Anlage VI (Off-Label-Use) - Sorafenib zur Behandlung von  
Desmoidtumoren / Fibromatosen vom Desmoidtyp

Vom 6. Februar 2024

## Inhalt

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

## **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 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 29. November 2023 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 26. Juni 2023 zum

Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis von „Sorafenib zur Behandlung von Desmoidtumoren / Fibromatosen vom Desmoidtyp“ zugeleitet.

Die Expertengruppe Off-Label kommt zu folgendem Fazit:

*„Desmoide (Synonym: Aggressive Fibromatose, AF) sind seltene, lokal aggressiv wachsende Weichgewebstumoren. Die große Mehrzahl der Erkrankungen tritt spontan auf, seltener sind Manifestationen bei Patienten mit familiärer adenomatöser Polyposis (FAP) bzw. Gardner-Syndrom (APC-Genmutationen). Das mediane Erkrankungsalter liegt zwischen 30 und 35 Jahren, mit einer breiten Altersspanne von der Kindheit bis ins Senium. Der Krankheitsverlauf von Desmoid-Tumoren ist durch hohe Morbidität aufgrund der lokalen Symptomatik bei insgesamt sehr niedriger Mortalität mit langer Lebenserwartung gekennzeichnet.*

*Desmoide weisen eine hohe spontane Regressionstendenz auf. Daher ist aktive Überwachung der Standard für Patienten mit asymptomatischer Erkrankung, auch bei wiederholter Progression. Operationen und Strahlentherapie sind in den letzten Jahren in den Hintergrund getreten. Chirurgische Eingriffe werden meist nur bei stark symptomatischen Patienten mit Kompressionssymptomatik primär eingesetzt. Die Wirksamkeit systemischer Therapien wie nicht-steroidalen Antiphlogistika, antihormonellen Therapien oder zytostatischer Chemotherapie kann aufgrund schlechter Datenqualität nur schwer beurteilt werden. Für keines dieser Arzneimittel liegt eine Zulassung bei Desmoid-Tumoren vor.*

*Die Placebo-kontrollierte Alliance-A091105-Studie ist die erste randomisierte Studie, die bei 87 Patienten mit fortgeschrittenen, therapierefraktären Desmoid-Tumoren und nachgewiesenem Krankheitsprogress durchgeführt wurde. Die orale Therapie mit Sorafenib führte gegenüber Placebo zu einer Steigerung der Rate objektiver Remissionen (33 vs 22%) und zu einer signifikanten Steigerung der Rate von Patienten mit progressionsfreiem Überleben nach 2 Jahren (81 vs 36%; HR 0,13). 27 von 38 Patienten im Placebo-Arm wechselten bei Krankheitsprogress in den Sorafenib-Arm. Daten zum Gesamtüberleben liegen bisher nicht vor. Allerdings ist die krankheitsspezifische Mortalität bei Desmoid-Tumoren sehr niedrig, so dass dieser Endpunkt für klinische Studien in dieser Indikation ungeeignet ist.*

*Daten zum Einfluss von Sorafenib auf Parameter des Patient-Reported-Outcome einschl. Lebensqualität, Symptomverbesserung sowie -palliation und psychosozialen Faktoren wurden in der Studie nicht systematisch mit ausreichend hoher Datenqualität erhoben. In der Versorgung führt Sorafenib zur Rückbildung belastender Symptome, zur Stabilisierung des Krankheitsverlaufs bis zu mehreren Jahren, zur Vermeidung anderer nebenwirkungsbelasteter Therapien und zur Integration der mehrheitlich jüngeren Patienten in eine altersentsprechende Lebensführung.*

*Auf der Basis der Daten der Placebo-kontrollierten Alliance-A091105-(Gounder-) Studie bei 87 Patienten mit fortgeschrittenen Desmoid-Tumoren, nachgewiesenem Krankheitsprogress und Behandlungsbedürftigkeit halten wir den Off-Label-Einsatz von Sorafenib für gerechtfertigt.“*

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 XXXVIII umzusetzen.

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

- 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 und damit eine Anpassung an die aktuelle Beschlusspraxis des G-BA vorgenommen.
- In Abschnitt j) „Weitere Besonderheiten“ wird der Hinweis aufgenommen, dass die Einleitung und Überwachung der Therapie von Fachärztinnen und Fachärzten für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie durchgeführt werden soll (vgl. Abschnitt 14 „Bemerkungen“ der Bewertung der Expertengruppe).

Darüber hinaus wurden sprachliche und redaktionelle Änderungen vorgenommen.

### 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 der Sitzung der AG Off-Label-Use am 9. Januar 2024 wurde über die Plausibilitätsprüfung der Bewertung der Expertengruppe Off-Label beraten und eine Beschlussvorlage zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens vorbereitet.

In der Sitzung des Unterausschusses Arzneimittel am 6. Februar 2024 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 6. Februar 2024 nach § 10 Absatz 1, 1. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Schreiben des BfArM vom 29. November 2023 mit Übermittlung der Bewertung zur Off-Label-Anwendung von Sorafenib zur Behandlung von Desmoidtumoren / Fibromatosen vom Desmoidtyp		
AG Off-Label-Use	9 Januar 2024	Beratung und Plausibilitätsprüfung der Bewertung der Expertengruppe zur Anwendung von Sorafenib zur Behandlung von Desmoidtumoren / Fibromatosen vom Desmoidtyp
Unterausschuss Arzneimittel	6. Februar 2024	Annahme der Bewertung, Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage VI Teil A

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.

Berlin, den 6. Februar 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

### 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.

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.)	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

<b>Organisation</b>	<b>Straße</b>	<b>Ort</b>
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](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

## 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 Expertengruppe 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 einer „Sorafenib zur Behandlung von Desmoidtumoren / Fibromatosen vom Desmoidtyp“ in der Fassung vom Stand 24. November 2023 zu folgendem ergänzenden Fazit als Empfehlung an den G-BA:

- 13.1 Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation)  
Erwachsene mit fortgeschrittenen Desmoid-Tumoren, nachgewiesenem Krankheitsprogress und Behandlungsbedürftigkeit
- 13.2 Behandlungsziel  
Rückbildung der Krankheitsmanifestationen, Linderung von Symptomen, Verhinderung der weiteren Krankheitsprogression
- 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))  
Fortgeschrittene Desmoid-Tumoren mit nachgewiesenem Krankheitsprogress und Behandlungsbedürftigkeit
- 13.5 Patienten, die nicht behandelt werden sollen  
Asymptomatische Patienten ohne dokumentierten Krankheitsprogress
- 13.6 Dosierung (z.B. Mono- oder Kombinationstherapie)  
Monotherapie mit 400 mg / Tag  
Dosisreduktion bei Toxizität auf 200 mg / Tag
- 13.7 Behandlungsdauer  
Solange sich ein Nutzen für den Patienten durch Rückbildung der Krankheitsmanifestation, Stabilisierung des Krankheitsbildes oder Symptomkontrolle ergibt; nach 6-12 Monaten kann ein Auslassversuch durchgeführt werden.
- 13.8 Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?  
Ein Abbruch der Behandlung sollte bei Progression erfolgen oder beim Auftreten inakzeptabler Nebenwirkungen erfolgen, die nicht durch



Dosismodifikation oder aktive Therapie von Nebenwirkungen kontrolliert werden können.

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

keine

13.10 Weitere Besonderheiten

keine

## **4.2 Bewertungsentscheidung**

Die Umsetzung der Empfehlung erfolgt durch Ergänzung der Anlage VI in Teil A um „XXXVIII. Sorafenib zur Behandlung von Desmoidtumoren / Fibromatosen vom Desmoidtyp“  
Vorgenommene Änderungen im Vergleich zum ergänzenden Fazit der Expertengruppe werden unter „2. Eckpunkte der Entscheidung“ dargestellt.