

# Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über  
eine 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 16. März 2023

## 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>Bürokratiekostenermittlung .....</b>	<b>4</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf .....</b>	<b>4</b>
<b>5.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....</b>	<b>7</b>
<b>5.1</b>	<b>Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....</b>	<b>11</b>
<b>5.2</b>	<b>Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen.....</b>	<b>27</b>
<b>6.</b>	<b>Schreiben des BfArM .....</b>	<b>28</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 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](http://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 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. 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, 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.

Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens sind keine Stellungnahmen eingegangen. Die Durchführung eines mündlichen Anhörungsverfahrens war daher nicht erforderlich

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

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Beschlussvorlage in der Sitzung am 7. Februar 2023 konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. März 2023 die Änderung der AM-RL in Anlage VI Teil A 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
Unterausschuss Arzneimittel	7. Februar 2023	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage VI Teil A; Ergänzung um eine Ziffer XXXVI
Plenum	16. März 2023	Beschlussfassung

Berlin, den 16. März 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 5. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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
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 <https://www.g-ba.de/beschluesse/5718/> veröffentlicht.



# Bekanntmachung

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

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hat in seiner Sitzung am 8. November 2022 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) gemäß § 92 Absatz 3a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) einzuleiten.

Der Beschluss und die Tragenden Gründe können auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) eingesehen werden.

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

**bis zum 12. Dezember 2022**

zu richten an:

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Abteilung Arzneimittel  
Gutenbergstraße 13  
10587 Berlin

E-Mail: [off-label-use@g-ba.de](mailto:off-label-use@g-ba.de) mit Betreffzeile: Stellungnahmeverfahren Paclitaxel, Docetaxel oder Irinotecan beim Magen- und Ösophaguskarzinom

Der entsprechende Entwurf zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) wird zu diesem Zweck mit der Bitte um Abgabe sachverständiger Stellungnahmen mit Schreiben vom 14. November 2022 an den Stellungnehmerkreis gemäß § 92 Absatz 3a SGB V versendet.

Berlin, den 8. November 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 5.1 Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

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

**per E-Mail**

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:  
14. November 2022

Stellungnahmeverfahren über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) 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

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 8. November 2022 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:

– Paclitaxel, Docetaxel oder Irinotecan als Monotherapie sowohl des Magenkarzinoms als auch des Ösophaguskarzinoms (Adenokarzinom) mit Progress nach einer Platin- und Fluoropyrimidin-haltigen Chemotherapiena

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

**12. Dezember 2022**

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.

Der Gemeinsame Bundesausschuss ist eine juristische Person des öffentlichen Rechts nach § 91 SGB V. Er wird gebildet von:  
Deutsche Krankenhausgesellschaft, Berlin · GKV Spitzenverband, Berlin ·  
Kassenärztliche Bundesvereinigung, Berlin · Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung, Köln

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.

Mit freundlichen Grüßen

## Erläuterungen zur Erstellung von Literaturlisten als Anlage Ihrer Stellungnahme

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur die beigefügte 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: <b>Stein J, Jauch KW (Ed)</b> . 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:	<a href="http://www.kidney.org/professionals/doqi/doqi/nut_a19.html">http://www.kidney.org/professionals/doqi/doqi/nut_a19.html</a>
<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

**Stellungnahmeverfahren zum Thema AM-RL, 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**

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:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	

# 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

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hat in seiner Sitzung am 8. November 2022 die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom T. Monat JJJJ (BAnz AT TT.MM.JJJJ BX) geändert worden ist, beschlossen:

- I. Der Anlage VI der AM-RL wird in Teil A folgende Ziffer „XXXVI. Paclitaxel, Docetaxel oder Irinotecan als Monotherapie sowohl des Magenkarzinoms als auch des Ösophaguskarzinoms (Adenokarzinom) mit Progress nach einer Platin- und Fluoropyrimidin-haltigen Chemotherapie“ angefügt:
  1. Hinweise zur Anwendung von Paclitaxel, Docetaxel oder Irinotecan als Monotherapie sowohl des Magenkarzinoms als auch des Ösophaguskarzinoms (Adenokarzinom) mit Progress nach einer Platin- und Fluoropyrimidin-haltigen Chemotherapie gemäß § 30 Absatz 2 AM-RL:
    - a) Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation):  
Fortgeschrittenes Adenokarzinom des Magens oder des Ösophagus mit Progress nach einer Platin- und Fluoropyrimidin-haltigen Chemotherapie
    - b) Behandlungsziel:  
Palliativ: Verbesserung des Gesamtüberlebens
    - c) Folgende Wirkstoffe sind für die Indikationen fortgeschrittenes Magen- /Ösophaguskarzinom zugelassen:  
Ramucirumab  
Tegafur/Gimeracil/Oteracil (Magenkarzinom)  
Capecitabin (Magenkarzinom, Erstlinie)  
5-Fluorouracil  
Doxorubicin (Magenkarzinom)  
Epirubicin (Magenkarzinom)  
Mitomycin  
Carmustin

Docetaxel (Erstlinie)  
Cisplatin (Ösophaguskarzinom)  
Trifluridin/Tipiracil  
Nivolumab  
Pembrolizumab  
Trastuzumab (Magenkarzinom, Erstlinie)

Darüber hinaus sind Wirkstoffe in Kombinationstherapie zugelassen, soweit sie für die betreffende Indikation gemäß Fachinformation eines anderen Wirkstoffes in Kombination mit diesem anderen Wirkstoff eingesetzt werden können.

- d) Spezielle Patientengruppe:  
Patientinnen und Patienten ab 18 Jahren mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des Ösophagus mit Progress nach einer Platin- und Fluoropyrimidin-haltigen Chemotherapie mit einem Allgemeinzustand nach ECOG 0-2.
- e) Patientinnen und Patienten, die nicht behandelt werden sollten:  
Die in den Fachinformationen von Paclitaxel, Docetaxel und Irinotecan genannten Gegenanzeigen und Warnhinweise sind zu beachten.
- f) Dosierung:  
Irinotecan 150 mg/m<sup>2</sup> Monotherapie, alle 2 Wochen  
Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> Monotherapie, alle 3 Wochen  
Paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> Monotherapie, wöchentlich
- g) Behandlungsdauer:  
Die Behandlung mit Irinotecan, Docetaxel oder Paclitaxel kann bis zum Progress oder bis zum Auftreten inakzeptabler Nebenwirkungen fortgesetzt werden.
- h) Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?  
Bei Progress der Erkrankung oder inakzeptablen Nebenwirkungen
- i) Nebenwirkungen/Wechselwirkungen, wenn diese über die zugelassene Fachinformation hinausgehen oder dort nicht erwähnt sind  
entfällt
- 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:  
Die behandelnde Ärztin/der behandelnde Arzt muss ausreichend Erfahrung in der Anwendung von Zytostatika haben.
- k) Zustimmung der pharmazeutischen Unternehmer:  
Die folgenden pharmazeutischen Unternehmer haben für ihre Paclitaxel-haltigen und/ oder Docetaxel-haltigen und/ oder Irinotecan-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 Paclitaxel-haltigen und/ oder Docetaxel-haltigen und/ oder Irinotecan-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](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 8. November 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

# 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 Verlaufsdocumentation (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](http://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 beigelegt 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
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.

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 /m<sup>2</sup> Monotherapie; alle 2 Wochen  
Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> Monotherapie alle 3 Wochen  
Paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> 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.

## **5.2 Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen**

Es sind keine Stellungnahmen eingegangen.

## 6. Schreiben des BfArM



Bundesinstitut  
für Arzneimittel  
und Medizinprodukte

BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Gemeinsamer Bundesausschuss

██████████

Per E-Mail

ABTEILUNG Innovationsbüro, Beratung,  
Change Management

BEARBEITET VON ██████████

TEL ██████████

E-MAIL ██████████

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3  
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-0

FAX +49 (0)228 99 307-5207

E-MAIL [poststelle@bfarm.de](mailto:poststelle@bfarm.de)

INTERNET [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de)

Bonn, 16. August 2022

GESCHZ 3380-P12.2.1

**Antwortschreiben bezüglich Ihrer Rückfragen zur Bewertung der Expertengruppe Off-Label zur 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 - Ihr Schreiben vom 13.07.2022**

Sehr ██████████,

vielen Dank für Ihr Schreiben vom 13.07.2022.

Wir verstehen Ihr Anliegen und auch unseren telefonischen Austausch dahingehend, dass es sich bei den gestellten Rückfragen bzw. Anmerkungen im Wesentlichen um eine methodische Überarbeitung der oben genannten Bewertung handeln würde.

In Abstimmung mit den Vorsitzenden der Expertengruppe Off-Label ist die Bewertung mit Stand vom 24.11.2021 als final anzusehen. Wir möchten von einer methodischen Überarbeitung der Bewertung absehen, da dies zum einen die Arbeit der Expertengruppe Off-Label in Frage stellen würde, zum anderen für diese Situation auch kein Mechanismus vorgesehen ist.

Gerne möchten wir jedoch im Folgenden zu den von Ihnen aufgeführten Punkten Stellung beziehen.

- „In der Bewertung wird ausführlich auf die S3-Leitlinie Magenkarzinom "Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs" Bezug genommen, wobei die nicht zitierfähige Konsultationsfassung aus dem Jahr 2018 herangezogen wurde. Die Leitlinie ist in ihrer finalen Version mit Stand August 2019 veröffentlicht. Wir bitten daher um Aktualisierung der Bewertung unter Abgleich der entsprechenden Abschnitte mit der abschließenden Fassung der Leitlinie.“

- Die Bewertung wurde im Jahr 2018 erstellt und von der damaligen Expertengruppe verabschiedet. Aus nachvollziehbaren Gründen der Praktikabilität und Konsistenz sehen weder Geschäftsordnung noch Methodenpapier vor, dass bei einem Wechsel der Zusammensetzung der Expertengruppe – hier eine grundsätzliche Neustrukturierung – verabschiedete Bewertungen in Frage gestellt werden können, es sei denn durch einen entsprechenden Auftrag des G-BA. Lediglich der Punkt 12. Fazit der Expertengruppe sowie Punkt 13. Struktur und Inhalt des ergänzenden Fazits (Empfehlung an den G-BA) wurde im Jahr 2021 durch die „neue“ Expertengruppe ergänzt und aktualisiert, weil die vorherige Expertengruppe das Fazit nicht verabschiedet hatte. Daher beruht die Datenlage der Bewertung auf dem Stand 2018. Die lange Bearbeitungsdauer hat sich durch die Auflösung der früheren Expertengruppe Off-Label Onkologie und die Neuberufung der nicht mehr themenspezifischen Expertengruppe ergeben. In allen wesentlichen Passagen stimmt die 2018 publizierte Konsultationsfassung mit der 2019 publizierten zitierfähigen S3 Leitlinie überein.
- *„Es liegt eine separate Darstellung der Leitlinienempfehlungen in Abschnitt 5 "Anerkannte Therapiestandards/Weitere Behandlungsstrategien" sowie der Bewertung der Studien/Reviews auf der Grundlage einer systematischen Literaturrecherche in Abschnitt 11 "Bewertung" vor. Im Ergebnis bleibt jedoch unklar, welche Evidenz für das Fazit der Expertengruppe in Abschnitt 12 herangezogen wurde, d. h. ob sich die Expertengruppe Literaturrecherche und Aussagen der Leitlinie formal und inhaltlich zu eigen macht oder sich auf die Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche stützt. Für das Fazit wäre es daher hilfreich zu verdeutlichen, auf welche Evidenz sich die Aussagen beziehen oder mit welcher Gewichtung ggf. die Evidenzsynopse der Leitlinie und die relevanten Studien in das Bewertungsergebnis eingehen.“*
  - Das Fazit der Expertengruppe basiert auf der ganzheitlich dargestellten Evidenz, wie in der Bewertung dargelegt.
  - *„Hinsichtlich der Literaturrecherche ist auf Basis der Angaben im Gutachten die Frage offengeblieben, ob bzw. welche Suchfelder und damit auch MeSH/Emtree-Schlagwörter genutzt wurden oder ob stattdessen eine automatische Zuordnung in den verwendeten Datenbanken stattgefunden hat. Daneben ist die Verwendung von Synonymen und Schreibvariationen unklar. Auch wenn die Literaturrecherche einer Annahme des Gutachtens nicht grundsätzlich entgegensteht, bleibt aus Sicht des Unterausschusses Arzneimittel eine Unsicherheit mit Blick auf die vollständige Erfassung der Evidenz.“*
  - Der Suchalgorithmus ist unter Punkt 7 Erkenntnismaterial/Literaturrecherche für die verschiedenen Datenbanken Medline, Cochrane und EMBASE gemäß des Methodenpapiers zur Erarbeitung von Bewertungen der Expertengruppe Off-Label dargelegt worden.
  - *„So war bei der dem Bewertungsauftrag des G-BA vorangegangenen Beratung unter anderem die Studie Thuss-Patience et al. 2011 als relevante Quelle identifiziert worden. Diese findet sich nicht in den Ergebnissen der Literaturrecherche, wurde aber über die systematischen Reviews Janowitz et al. 2016 und Ter Veer et al. 2016 identifiziert. Für beide Reviews wird in den Extraktionsbögen der Einschluss der relevanten Studien festgestellt. Nach den Ausführungen im Gutachten der Expertengruppe ist die Arbeit Thuss-Patience et al. 2011 jedoch nicht Teil des Gutachtens, da sie dessen Kriterien nicht erfüllt. Da in der Empfehlung keine Information zum konkreten Ausschlussgrund und zur abweichenden Beurteilung auf Ebene der Reviews gefunden wurde, bittet der Unterausschuss Arzneimittel diesbezüglich um eine ergänzende Auskunft.“*
  - Die Studie Thuss-Patience et al., 2011 wird im Gutachten vielfach zitiert und ist somit Teil des Gutachtens.

- *„Darüber hinaus wird um Prüfung und Aktualisierung der für das betreffende Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffe gebeten. Aufgefallen ist zum Beispiel, dass der Wirkstoff Nivolumab nicht aufgeführt ist.“*
- ➔ Die Bewertung der Expertengruppe basiert auf dem Stand im Jahr 2018; zu diesem Zeitpunkt war der Wirkstoff Nivolumab noch nicht für das betreffende Anwendungsgebiet zugelassen. Die Zulassung erfolgte erst im Oktober 2021. Eine Aktualisierung der Bewertung bedarf eines entsprechenden, neuen Auftrages des G-BA.

Wir stehen Ihnen bei Rückfragen jederzeit gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

Im Auftrag

██████████