

**Tragende Gründe zum Beschluss  
des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur  
Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage VI – Off-Label-Use  
Intravenöses Immunglobulin G (IVIG) im Anwendungsgebiet  
Multiple Sklerose  
Vom 7. Dezember 2010**

**Inhaltsverzeichnis**

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlagen</b>	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung</b>	<b>3</b>
<b>3.</b>	<b>Verfahrensablauf</b>	<b>4</b>
<b>4.</b>	<b>Bewertungsverfahren</b>	<b>8</b>

## **1. Rechtsgrundlagen**

Nach § 35b Abs. 3 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 Abs. 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 Abs. 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 Abs. 5 des Abschnitts 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 15. Juli 2010 ist dem G-BA durch die Geschäftsstelle Kommissionen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) eine Bewertung der Expertengruppe Off-Label im Bereich Neurologie/Psychiatrie nach § 35b Abs. 3 SGB V zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis zu Intravenösen Immunglobulinen G (IVIg) im Anwendungsgebiet Multiple Sklerose zur Umsetzung in der Arzneimittel-Richtlinie zugeleitet worden. Die entsprechende Bewertung ist auch auf den Internetseiten des BfArM, [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de), veröffentlicht.

Die vom Unterausschuss „Arzneimittel“ eingesetzte Arbeitsgruppe „Off-Label-Use“ hat die Bewertung der Expertengruppe zu Intravenösen Immunglobulinen G (IVIg) im Anwendungsgebiet Multiple Sklerose überprüft und die Plausibilität festgestellt.

Die Expertengruppe kommt zu folgendem Fazit:

*„Die Expertengruppe hat aufgrund der Bewertung der aktuellen Evidenzlage einstimmig entschieden, weder eine positive noch eine negative Empfehlung von IVIg (intravenöses Immunglobulin G) zur Off-Label-Behandlung bei MS abzugeben.*

*Die Gründe liegen in den Diskrepanzen der Ergebnisse der unterschiedlichen Studien, die publiziert wurden. Diese Diskrepanzen sind angesichts der variablen Studiendesigns, unterschiedlicher Populationen, unterschiedlicher Laufzeiten, heterogener Endpunkte und Surrogatparameter, fehlender Patientenstratifizierung etc. nicht un-erwartet. Insbesondere finden sich unter den verfügbaren methodisch guten, kontrollierten und randomisierten Studien zur*

*Wirksamkeitsbeurteilung sowohl solche mit positivem als auch mit negativem Ergebnis.“*

Der Unterausschuss „Arzneimittel“ ist nach Würdigung der Bewertung der Expertengruppe und der Beratungen der Arbeitsgruppe „Off-Label-Use“ zu dem Ergebnis gekommen, die Empfehlung durch folgende Ergänzung der Anlage VI in Teil B

„VII. Intravenöse Immunglobuline G (IVIg) im Anwendungsgebiet Multiple Sklerose.“

umzusetzen.

### **3.        Verfahrensablauf**

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

In seiner Sitzung am 7. Dezember 2010 wurde im Unterausschuss „Arzneimittel“ die Bewertung der Expertengruppe Anwendung von Intravenösen Immunglobulinen G (IVIg) im Anwendungsgebiet Multiple Sklerose als Empfehlung angenommen und deren Umsetzung in die Arzneimittel-Richtlinie abschließend beraten und konsentiert.

Der Unterausschuss hat in der Sitzung am 7. Dezember 2010 nach § 10 Abs. 1, 1. Kapitel 1 der Verfahrensordnung des G-BA die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung der AG/ UA/ G-BA	Datum	Beratungsgegenstand
Übermittlung der aktualisierten Bewertung der Expertengruppe Off-Label von Intravenösen Immunglobulinen G (IVIg) im Anwendungsgebiet Multiple Sklerose mit Schreiben vom 15.Juli 2010		
3. Sitzung der AG „Off-Label-Use“	30. September 2010	Plausibilitätskontrolle hinsichtlich der sachgerechten Auftragsbearbeitung und Vorbereitung der Umsetzung der Empfehlung der Expertengruppe in die Arzneimittel-Richtlinie
27. Sitzung UA „Arzneimittel“	7. Dezember 2010	Annahme der Empfehlung und Beratung der Umsetzung in die Arzneimittel-Richtlinie sowie Beschluss zur Einleitung des 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 (§ 10 Abs. 2, 1. Kapitel Verfahrensordnung G-BA).

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.

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V wird 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.

Folgende Organisationen werden angeschrieben:

<b>Organisation</b>	<b>Straße</b>	<b>Ort</b>
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (VFA)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e.V.	Am Hofgarten 5	53113 Bonn
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e.V. (BAI)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)	Ubierstraße 73	53173 Bonn
Deutscher Generikaverband e.V.	Saarbrücker Str. 7	10405 Berlin
Gesellschaft für Phytotherapie e.V.	Postfach 10 08 88	18055 Rostock
Pro Generika e.V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e.V.	Roggenstraße 82	70794 Filderstadt
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Deutsches Apothekerhaus Jägerstraße 49/50	10117 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin

Darüberhinaus wird die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht.

Berlin, den 7. Dezember 2010

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hess

## 4. Bewertungsverfahren

Der Gemeinsame Bundesausschuss soll in der Arzneimittel-Richtlinie festlegen, welche zugelassenen Arzneimittel in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten verordnungsfähig sind. Hierzu werden dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) die Empfehlungen der Expertengruppen Off-Label 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.

### 4.1 Bewertungsgrundlage

Die Expertengruppe Off-Label im Bereich Neurologie/Psychiatrie kommt in ihrer aktualisierten Bewertung von Intravenösen Immunglobulinen G (IVIG) im Anwendungsgebiet Multiple Sklerose zu folgendem Fazit (Empfehlung an den G-BA):

*„Die Expertengruppe hat aufgrund der Bewertung der aktuellen Evidenzlage einstimmig entschieden, weder eine positive noch eine negative Empfehlung von IVIG (intravenöses Immunglobulin G) zur Off-Label-Behandlung bei MS abzugeben.*

*Die Gründe liegen in den Diskrepanzen der Ergebnisse der unterschiedlichen Studien, die publiziert wurden. Diese Diskrepanzen sind angesichts der variablen Studiendesigns, unterschiedlicher Populationen, unterschiedlicher Laufzeiten, heterogener Endpunkte und Surrogatparameter, fehlender Patientenstratifizierung etc. nicht unerwartet. Insbesondere finden sich unter den verfügbaren methodisch guten, kontrollierten und randomisierten Studien zur Wirksamkeitsbeurteilung sowohl solche mit positivem als auch mit negativem Ergebnis.“*

Die vollständige Bewertung ist auch auf den Internetseiten des BfArM, [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de), veröffentlicht.

## 4.2 Bewertungsentscheidung

Notwendige Voraussetzung für die Aufnahme eines Arzneimittels in zulassungsüberschreitender Anwendung in Teil A der Anlage VI ist eine positive Empfehlung durch die Expertengruppe. Die Expertengruppe hat aber aufgrund der Bewertung der aktuellen Evidenzlage entschieden, weder eine positive noch eine negative Empfehlung von IVIG (intravenöses Immunglobulin G) zur Off-Label-Behandlung bei Multipler Sklerose (MS) abzugeben. Das BSG ist in seiner Grundsatz-Entscheidung zum Off-Label-Use vom 19.03.2002<sup>1</sup> davon ausgegangen, dass die Verordnungsfähigkeit zu Lasten der GKV u.a. voraussetzt, dass „außerhalb eines Zulassungsverfahrens gewonnene Erkenntnisse veröffentlicht sind, die über Qualität und Wirksamkeit des Arzneimittels in dem neuen Anwendungsgebiet zuverlässige, wissenschaftlich nachprüfbar Aussagen zulassen und auf Grund deren in den einschlägigen Fachkreisen Konsens über einen voraussichtlichen Nutzen [...] besteht.“ Ein solcher Konsens besteht ausweislich der Bewertung durch die Expertengruppe derzeit offensichtlich nicht, weshalb die Empfehlung in der Arzneimittel-Richtlinie durch Ergänzung der Anlage VI in Teil B umzusetzen ist.

Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie wird in Teil B deshalb wie folgt ergänzt:

„VII. Intravenöse Immunglobuline G (IVIG) im Anwendungsgebiet Multiple Sklerose.“

Ausnahmsweise kann nach § 31 Abs. 1 Satz 4 SGB V in medizinisch begründeten Einzelfällen mit Begründung vom Ausschluss der Verordnungsfähigkeit von IVIG im Anwendungsgebiet Multiple Sklerose durch die Arzneimittel-Richtlinie abgewichen werden.

---

<sup>1</sup> BSG-Urteil vom 19.3.2002 - B 1 KR 37/00 R