

**Tragende Gründe zum Beschluss
des Gemeinsamen Bundesausschusses
über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur
Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):**

**Anlage VI – Off-Label-Use
Doxorubicin beim Merkelzellkarzinom**

Vom 11. Januar 2011

Inhaltsverzeichnis

1.	Rechtsgrundlagen	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Verfahrensablauf	4
4.	Bewertungsverfahren	8

1. Rechtsgrundlagen

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

Der Gemeinsame Bundesausschuss soll in der Richtlinie nach § 92 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 29. 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 Onkologie nach § 35c Abs. 1 SGB V zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis zu Doxorubicin beim Merkelzellkarzinom zur Umsetzung in der Arzneimittel-Richtlinie zugeleitet worden. Die entsprechende Bewertung ist auch auf den Internetseiten des BfArM, www.bfarm.de, veröffentlicht.

Die vom Unterausschuss „Arzneimittel“ eingesetzte Arbeitsgruppe „Off-Label-Use“ hat die Bewertung der Expertengruppe zu Doxorubicin beim Merkelzellkarzinom überprüft und die Plausibilität festgestellt.

Die Expertengruppe kommt zu folgendem Fazit:

„Die ausgewerteten Studien sind retrospektiver Natur und ihre Aussagekraft ist aufgrund geringer Fallzahl und unterschiedlicher Therapieprotokolle stark eingeschränkt. Prospektive Studien fehlen.

Die kritische Prüfung der verfügbaren Literatur ergibt den Hinweis auf eine chemosensitive Erkrankung mit Berichten über partielle und komplette Remissionen unter Chemotherapie. In der Mehrzahl der Fälle scheint die Remissionsdauer eher kurz zu sein.

Ansprechen auf Chemotherapie scheint im metastasierten Stadium prognostisch günstig zu sein.

Insgesamt muss die Repräsentativität der publizierten Daten aufgrund der bestehenden Tendenz der Selektion von Publikationen mit positiven Ergebnissen,

und Fehlen eines Comparators, kritisch bewertet werden. Remissionsraten können deshalb nicht angegeben werden.

Die am häufigsten eingesetzte Anthracyclin-haltige Kombinationschemotherapie ist das CAV-Schema. Aufgrund der beschränkten Fallzahl sind zuverlässige Angaben zu Remissionsrate und Toxizität nicht möglich [3, 7]. Leider wurden in den dargestellten Publikationen keine Dosierungen genannt. CAV wurde für die Behandlung von Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom entwickelt. In Phase 3-Studien wurden folgende Dosierungen eingesetzt: Doxorubicin 45 - 50 mg/m² (Tag 1), Cyclophosphamid 1000 mg/m² (Tag 1) und Vincristin 1,4 mg/m² (Tag 1). Wiederholung des Regimes an Tag 22. Diese Phase3-Studien, in die mehrere Hundert Patienten eingeschlossen wurden, lassen eine gesicherte Bewertung der Toxizität zu, die sich bei Bronchialkarzinompatienten nicht relevant von der bei Patienten mit Merkelzellkarzinom unterscheiden dürfte (9, 10).

Zur Monotherapie mit Doxorubicin gibt es kaum Daten. Zur Behandlung mit liposomalem Doxorubicin existiert lediglich eine Publikation zu insgesamt 5 Patienten, die mit 2 verschiedenen liposomale Doxorubicinpräparaten in unterschiedlicher Dosierung erhielten.“

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 A

„VIII. Doxorubicin beim Merkelzellkarzinom“

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 11. Januar 2011 wurde im Unterausschuss „Arzneimittel“ die Bewertung der Expertengruppe Anwendung von Doxorubicin beim

Merkelzellkarzinom als Empfehlung angenommen und deren Umsetzung in die Arzneimittel-Richtlinie abschließend beraten und konsentiert.

Der Unterausschuss hat in der Sitzung am 11. Januar 2011 nach § 10 Abs. 1 des 1. Kapitels 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 Doxorubicin beim Merkelzellkarzinom mit Schreiben vom 29. 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
28. Sitzung UA „Arzneimittel“	11. Januar 2011	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 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.

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:

Organisation	Straße	Ort
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 11. Januar 2011

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 Onkologie kommt in ihrer aktualisierten Bewertung von Doxorubicin beim Merkelzellkarzinom zu folgendem Fazit (Empfehlung an den G-BA):

„13.1 Off-label Indikationen

Palliative Therapie des disseminierten oder lokoregionär fortgeschrittenen/ inoperablen Merkelzellkarzinoms.

13.2 Angabe des Behandlungsziels

Erreichen einer Remission, Verlängerung /der Remissionsdauer im Falle eines Ansprechens auf die Therapie.

13.3 Welche Wirkstoffe sind für die entsprechende Indikation zugelassen?

Keine.

13.4 Nennung der speziellen Patientengruppe (z.B. vorbehandelt – nicht vorbehandelt, Voraussetzungen wie guter Allgemeinzustand usw.)

Für Chemotherapie bei lokal fortgeschrittenem Tumor kommen nur Patienten in Betracht, bei denen die lokalen Behandlungsmöglichkeiten mit Operation und/oder Radiatio ausgeschöpft oder nicht möglich sind. Chemotherapie kann unter dieser Voraussetzung bei lokalisierter Erkrankung oder bei metastasierter Erkrankung sowohl in der Erstlinie als auch in einer späteren Therapielinie eingesetzt werden. Keine Altersbegrenzung.

13.5 ggf. Nennung der Patienten, die nicht behandelt werden sollen

Patienten mit Kontraindikationen für anthrazyklinhaltige Chemotherapie, insbesondere echokardiographisch mittel- oder hochgradig eingeschränkte Myokardfunktion sollten kein Doxorubicin erhalten (siehe Fachinformation zu Doxorubicin)

Der Stellenwert einer adjuvanten Chemotherapie ist nicht belegt, weder nach Operation, noch nach Bestrahlung, so dass diese Patienten nicht mit Doxorubicin behandelt werden sollten. Auch eine Kombination von Doxorubicin mit Radiatio im Sinne einer Radiochemotherapie wird außerhalb klinischer Studien nicht empfohlen, da Nutzen und Risiken nicht bewertet werden können.

13.6 Dosierung (z.B. Mono- oder Kombinationstherapie, gleichzeitig, zeitversetzt, Abstand usw.)

Empfohlen wird die Kombination von Doxorubicin mit Cyclophosphamid und Vincristin:

Doxorubicin 45 - 50 mg/m² Tag 1

Cyclophosphamid 1.000 mg/m² Tag 1

Vincristin 1,4 mg/m² (maximale Dosis 2 mg)Tag 1

Wiederholung Tag 22.

13.7 Behandlungsdauer, Anzahl der Zyklen

Zur Anzahl der Therapiezyklen bzw. Dauer der Behandlung bei Patienten mit Merkelzellkarzinom existieren keine publizierten Daten. In Analogie zur Therapie des kleinzelligen Bronchialkarzinom wird empfohlen bei Patienten, die auf die Behandlung ansprechen, 6 Zyklen CAV zu verabreichen.

13.8 Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?

- Bei fehlendem Ansprechen nach 2 Kursen CAV oder bei Progression des Tumors unter Chemotherapie.*
- Bei trotz optimaler supportiver Therapie, Verlängerung der Applikationsintervalle und/oder Dosisreduktion nicht ausreichend beherrschbaren, klinisch kritischen Nebenwirkungen.*

- *Bei Erreichen einer Doxorubicin-Gesamtdosis von 550 mg/m² und/oder echokardiographisch dokumentierter, klinisch relevanter Verschlechterung, der linksventrikulären Funktion. (s.o.).*

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

Nein

13.10 Weitere Besonderheiten

keine.“

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

4.2 Bewertungsentscheidung

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

„VIII. Doxorubicin beim Merkelzellkarzinom“.