

**Tragende Gründe**  
**zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses**  
**über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):**  
**Anlage VI - Off-Label-Use**  
**Etoposid bei Ewing-Tumoren in verschiedenen Kombinationen**

Vom 21. Juli 2011

**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>5</b>
<b>4.</b>	<b>Bewertungsverfahren</b>	<b>7</b>
<b>5.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens</b>	<b>13</b>
<b>6.</b>	<b>Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs nach § 84 AMG</b>	<b>36</b>

## 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 Neurologie/Psychiatrie nach § 35c Abs. 1 SGB V zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis zur Anwendung von Etoposid bei Ewing-Tumoren in verschiedenen Kombinationen 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 Empfehlung der Expertengruppe zur Anwendung von Etoposid bei Ewing-Tumoren in verschiedenen Kombinationen überprüft und die Plausibilität festgestellt.

Die Expertengruppe kommt zu folgendem Fazit:

*„In der maßgeblichen INT-0091 Studie (VACA vs. VACA-IE) wurde Etoposid zusammen mit Ifosfamid verabreicht. Für diese Kombination fand sich bei Patienten mit nicht metastasierter Erkrankung ein signifikanter Überlebensvorteil gegenüber alleiniger VACA-Therapie. Die Raten therapieassoziierter Todesfälle und Zweitneoplasien waren niedrig und wurden durch die zusätzliche Gabe von Ifosfamid/ Etoposid nicht relevant erhöht (11,28).*

*In der EICESS-92 Studie (VAIA vs. EVAIA) war bei Patienten mit lokal begrenzten Hochrisiko-Tumoren ein Trend zugunsten besserer Überlebensraten durch die zusätzliche Gabe von Etoposid erkennbar; dieser erreichte jedoch keine sta-*

tistische Signifikanz. Therapieassoziierte Todesfälle und Zweitneoplasien traten bei Patienten mit konventionell dosierter Chemotherapie (d.h. ohne nachfolgende Hochdosistherapie) nur selten auf und waren bei zusätzlicher Gabe von Etoposid nicht relevant häufiger (12,29).

Unter der Voraussetzung, dass Therapiekonzepte bei seltenen Tumoren – wie den Ewing-Tumoren - oft über Jahrzehnte empirisch unter Zugrundelegung der jeweils besten Ergebnisse aus bisherigen Studien und der Zusammenfassung mehrerer simultan geprüfter Studienparameter entwickelt werden, lassen sich folgende Schlussfolgerungen aus den bisherigen Studiendaten ableiten:

1. Die Therapie von Patienten mit Ewing-Tumoren sollte weiterhin möglichst ausschließlich unter Teilnahme an klinischen Studien erfolgen, um einen optimalen Patientenschutz zu gewährleisten und wissenschaftliche Erkenntnisse zur Fortentwicklung der Behandlungskonzepte zu ermöglichen.

2. Die Erstlinientherapie von Patienten mit lokalisierten Ewing-Tumoren mit einer alternierenden Kombination von VACA-IE analog der INT-0091-Studie gilt derzeit als ein möglicher Therapiestandard, da die Überlebensraten durch Einfügung von Etoposid / Ifosamid signifikant verbessert werden konnten, ohne dass die Rate an therapieassoziierten Todesfällen oder Zweittumoren hierdurch klinisch relevant erhöht war (11,28).

3. In den Therapieoptimierungsstudien der deutschen Studiengruppe wurde für die Erstlinientherapie von Patienten mit Ewing-Tumoren und großem Tumorumfassen die Kombination „EVAIA“ analog der EICESS-92 Studie entwickelt. Nutzen und Risiken werden von der Expertengruppe als vergleichbar mit dem VACA-IE-Protokoll der INT-0091-Studie eingeschätzt, da sich für die Untergruppe mit großen aber lokalisierten Tumoren ein Trend zugunsten einer höheren Überlebensrate ohne relevante Zunahme der toxisch bedingten Todesfälle beschrieben wurde und somit das Ergebnis der INT-0091-Studie weitgehend bestätigt wurde (12,29).

4. Für Hochdosistherapie (auch unter Einschluss von Etoposid) mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation wurde weder in der Primärtherapie bei Hochrisikopatienten noch in der Rezidivtherapie bislang eine Verbesserung der Behandlungsergebnisse gesichert, so dass Hochdosistherapieprotokolle auf klinische Studien beschränkt bleiben müssen (5-8, 20,30).

*5. In der Rezidivsituation kann eine Etoposid-haltige Kombinationstherapie (IE, ICE, VIP) zu Remissionsraten in Höhe von ca. 35 - >50% und bei Therapieansprechen zu einer relevanten Rate an Langzeitüberleben führen. So betragen die 2- bzw. 5-Jahresüberlebensraten mit Kombinationen von Ifosfamid, Etoposid und Carboplatin (oder Cisplatin) 24-33% und das mediane Überleben bei therapieansprechenden Patienten ca. 14 Monate (versus 8 Monate bei Progression) (9,23-26). Allerdings handelt es sich um historische Daten. Bei Patienten, die nach den neueren Erstlinien-Protokollen bereits Etoposid erhalten haben, kann bei primärer Resistenz oder Frührezidiv keine Zweitlinientherapie mit Etoposid empfohlen werden.“*

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

„VII. Etoposid bei Ewing-Tumoren in verschiedenen Kombinationen“

umzusetzen.

Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens sind keine Stellungnahmen eingegangen, insofern stellen die vorliegenden tragenden Gründe den aktuellen Stand der zusammenfassenden Dokumentation dar.

### **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 der Sitzung am 11. Januar 2011 wurde im Unterausschuss „Arzneimittel“ die Bewertung der Expertengruppe Anwendung von Etoposid bei Ewing-Tumoren in verschiedenen Kombinationen 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.

Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens sind keine Stellungnahmen eingegangen.

Daher hat der Unterausschuss „Arzneimittel“ die Beschlussvorlage in der Sitzung am 10. Mai 2011 mit nur geringfügigen redaktionellen Änderungen zur Verbesserung der Lesbarkeit konsentiert.

### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

Sitzung der AG/ UA/ G-BA	Datum	Beratungsgegenstand
Übermittlung der Bewertung der Expertengruppe Off-Label mit Schreiben vom 29. Juli 2010		
3. Sitzung AG „Off-Label-Use“	30. September 2010	Annahme und Beratung der Umsetzung der Empfehlung der Expertengruppe zu Etoposid bei Ewing-Sarkom in verschiedenen Kombinationen in die Arzneimittel-Richtlinie
28. Sitzung UA „Arzneimittel“	11. Januar 2011	Konsentierung der Beschlussvorlage und Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage VI
32. Sitzung UA „Arzneimittel“	10. Mai 2011	Konsentierung der Beschlussvorlage zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage VI
Sitzung des Plenums	21. Juli 2011	Beschluss zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage VI

Berlin, den 21. Juli 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 in der vertragsärztlichen Versorgung 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 Bewertung von Etoposid bei Ewing-Tumoren in verschiedenen Kombinationen zu folgendem Fazit (Empfehlung an den G-BA):

#### *„13.1 Off-label Indikationen*

##### *Ewing-Tumoren*

- *Ewing-Sarkome des Knochens*
- *Extraossäre Ewing-Sarkome*
- *Maligne periphere/primitive neuroektodermale Tumoren (PNET)*

#### *13.2 Angabe des Behandlungsziels*

- *Langzeitremission bzw. Heilung bei Erstlinientherapie von Patienten mit Ewing-Tumoren*
- *Überwiegend Palliation aber mit einer relevanten Rate längerfristiger Remissionen bei Rezidiv-/’Salvage’-Therapie von Patienten mit Ewing-Tumoren*

#### *13.3 Welche Wirkstoffe sind für die entsprechende Indikation zugelassen?*

- *Doxorubicinhydrochlorid*
- *Cyclophosphamid*

- Vincristinsulfat
- Ifosfamid
- Dactinomycin

(s. unter Punkt 4 und Anlage 1b)

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

- Unvorbehandelt, lokalisiertes Stadium
- Vorbehandelt (rezidiert / refraktär)

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

Kontraindikationen gegen zytostatische Chemotherapie wie schwerwiegende Organinsuffizienzen oder Begleiterkrankungen bzw. massiv reduzierter Allgemeinzustand

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

Empfohlene Behandlungsprotokolle

1. Erstlinientherapie bei Patienten mit lokalisiertem Ewing Tumor:

**(a) VAC(A) – IE**

Auf der Basis der Daten der INT-0091-Studie (11):

Alternierende Therapiezyklen mit

VAC(A)

Vincristin 2 mg/m<sup>2</sup> (max. GD/Zyklus 2 mg) Tag 1

Doxorubicin (Adriamycin) 75 mg/m<sup>2</sup> Tag 1

Cyclophosphamid 1200 mg/m<sup>2</sup> Tag 1 (+ Mesna)

(Actinomycin D 1,25 mg/m<sup>2</sup> Tag 1 ersetzt Doxorubicin nach Erreichen einer kumulativen Doxorubicin-Dosis von 375 mg/m<sup>2</sup>)

und

### IE

Ifosfamid 1800 mg/m<sup>2</sup> Tag 1-5 (+ Mesna)

Etoposid 100 mg/m<sup>2</sup> i.v. Tag 1-5

Wdlg. q 3 Wochen, insgesamt 17 Kurse, also 9 x VAC(A) und 8 x IE (19)

### **(b) EVAIA**

Auf der Basis der EICECC-92 Studie (12):

Patienten mit Hochrisiko-Ewing-Tumor (Tumorvolumen  $\geq$  100 ml):

Etoposid 150 mg/m<sup>2</sup> Tag 1-3

Vincristin 1,5 mg/m<sup>2</sup> (max. GD/Zyklus 2 mg) Tag 1

Ifosfamid 2000 mg/m<sup>2</sup> Tag 1-3

Actinomycin D 0,5 mg/m<sup>2</sup> Tag 1-3

alternierend mit

Adriamycin (Doxorubicin) 30 mg/m<sup>2</sup> Tag 1+2

Wdlg. q 3 Wochen, 4 Zyklen vor lokaler Therapie, 10 Zyklen nach lokaler Therapie

### 2. Erstlinientherapie bei Patienten mit metastasiertem Ewing Tumor:

Keine Empfehlung Etoposid-haltiger Protokolle außerhalb klinischer Studien

### 3. Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Ewing-Tumor:

Sofern noch keine Primärtherapie unter Einschluß von Etoposid (und Ifosfamid) erfolgt ist, primär ein Ansprechen auf Etoposid gezeigt wurde und eine solche Behandlung länger zurückliegt (mindestens > 6 Monate), kommen folgende Optionen in Betracht:

#### **(a) IE (9)**

Ifosfamid 1800 mg/m<sup>2</sup> Tag 1-5 (+ Mesna)

Etoposid 100 mg/m<sup>2</sup> Tag 1-5

Wdlg. q 3 Wochen, insgesamt 12 Zyklen

#### **(b) ICE (23)**

Ifosfamid 1800 mg/m<sup>2</sup> Tag 1-5

Carboplatin 400 mg/m<sup>2</sup> Tag 1-2

*Etoposid 100 mg/m<sup>2</sup> Tag 1-5*

*plus G-CSF,*

*bei relevanter Toxizität oder verzögerter hämatologischer Regeneration Dosisreduktion!*

*Wdlg. q 3 Wochen bei zeitgerechter hämatologischer Regeneration, bis zu 12 Zyklen*

**(c) VIP (24)**

*Etoposid 75 mg/m<sup>2</sup> Tag 1-5*

*Ifosfamid 1200 mg/m<sup>2</sup> Tag 1-5*

*Cisplatin 20 mg/m<sup>2</sup> Tag 1-5*

*ggf. Gabe von G-CSF*

*bei relevanter Toxizität oder verzögerter hämatologischer Regeneration Dosisreduktion!*

*Wdlg. q 3 Wochen bei zeitgerechter hämatologischer Regeneration, bis zu 14 Zyklen*

*13.7 Behandlungsdauer, Anzahl der Zyklen*

*Nach Indikation:*

- *Primär-/Induktionstherapie:*  
*siehe Protokolle INT-0091, EICESS-92, Euro-EWING-99, AEWS0031:*  
*Die Gesamtdauer der Therapie erstreckt sich in der Regel über 8-12 Monate. Eine Induktionschemotherapie beinhaltet meist 3-6 Therapiezyklen und wird im Fall lokalisierter Tumoren gefolgt von Operation und/oder Strahlentherapie. Bei metastasierter Erkrankung schließt sich an die Induktionschemotherapie meist ebenfalls zunächst die lokale Primärtumorbehandlung und falls möglich die Resektion und/oder Strahlentherapie von Metastasen an. Im Anschluss an die lokale Tumorbehandlung folgt eine adjuvante oder konsolidierende Chemotherapie mit meist 6-10 Therapiezyklen. Die exakte Zahl der in den Protokollen vorgesehenen Zyklen wurde im vorherigen Abschnitt Nr. 6 angegeben.*
- *Metastasiert/rezidiert/refraktär: nach Ansprechen, bis zur Progression*  
*Die in den Studien maximal verabreichte Zahl von Zyklen wurde in dem vorherigen Abschnitt Nr. 6 angegeben.*

### 13.8 Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?

*Die Behandlung sollte abgebrochen werden, wenn vital bedrohliche Nebenwirkungen auftreten, die auch bei optimaler supportiver Therapie, Intervallverlängerung und/oder Dosisreduktion nicht beherrschbar erscheinen.*

*Die Behandlung sollte abgebrochen werden, wenn der Tumor unter Chemotherapie progredient ist oder nach 2 bis 3 Zyklen kein Ansprechen erkennbar ist.*

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

- *bei der Behandlung von Ewing-Tumoren mit Kombinationschemotherapien unter Einschluss u.a. von Etoposid können Zweittumoren auftreten. Das Risiko für sekundäre hämatologische Neoplasien (t-MDS, akute Leukämien, Lymphome) beträgt ca. 1% innerhalb von 5 Jahren (28,29). Das Risiko sekundärer Neoplasien unter Einschluss von Etoposid war in den publizierten Studien nicht signifikant gegenüber Therapieprotokollen ohne Etoposid erhöht, sofern konventionelle Dosierungen ohne Hochdosischemotherapie angewendet wurden.*

### 13.10 Weitere Besonderheiten

- *Keine Anmerkungen“*

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

## 4.2 Bewertungsentscheidung

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

„VII. Etoposid bei Ewing-Tumoren in verschiedenen Kombinationen“.

Für die Umsetzung der Empfehlung in die Arzneimittel-Richtlinie sind folgende Änderungen bzw. Ergänzungen zum Fazit der Expertengruppe vorgesehen:

Unter **b) Behandlungsziel** wird die Angabe „Überwiegend Palliation aber mit einer relevanten Rate längerfristiger Remissionen bei Rezidiv-/‘Salvage‘-Therapie von Patienten mit Ewing-Tumoren“ nicht übernommen, da sich hier kein Überlebensvorteil zeigte.

In der Erstlinientherapie bei Patienten mit metastasiertem Ewing-Tumor wird der Einsatz von Etoposid außerhalb klinischer Studien von der Expertengruppe nicht empfohlen (vgl. unter 13.6 in der Bewertung), weshalb diese bei der Übernahme der Empfehlung in die AM-RL nicht aufzuführen sind.

Für Patienten mit rezidivierten/refraktärem Ewing-Tumor, die nach den neueren Erstlinien-Protokollen bereits Etoposid erhalten haben, kann bei primärer Resistenz oder Frührezidiv keine Zweilinientherapie mit Etoposid von den Experten empfohlen werden (vgl. Punkt 5 unter 12. in der Bewertung). Die unter 13.6 genannten Patienten, für die noch keine Primärtherapie unter Einschluss von Etoposid (und Ifosfamid) erfolgte, ist, wenn eine solche Behandlung min. > 6 Monate zurückliegt, ein Ansprechen auf Etoposid in kleinen Fallzahlen bzw. in historischen Vergleichen gezeigt worden. In diesen Einzelfällen ist zu prüfen, ob ggf. eine Verordnung nach § 31 Abs. 1 Satz 4 SGB V entsprechend der aktuellen Rechtsprechung des Bundessozialgericht erfolgen kann.

Dementsprechend ist unter **d) Spezielle Patientengruppe** nur „Unvorbehandelt, lokalisiertes Stadium“ aufzuführen.

Unter **e) Patienten, die nicht behandelt werden sollten** sind „Patienten mit metastasiertem Ewing-Tumor“ und „Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Ewing-Tumor“ zu ergänzen.

Unter **f) Dosierung** ist nur die Erstlinientherapie bei Patienten mit lokalisiertem Ewing-Tumor zu nennen. Dabei ist die Angabe „insgesamt 17 Kurse, also 9 x VAC(A) und 8 x IE“ zu streichen, da sich die Gesamtdauer der Primär-/ Induktionstherapie in der Regel über 8-12 Monate erstreckt.

Unter **g) Behandlungsdauer** sind nur die Angaben zur Primär-/Induktionstherapie aufzuführen.

## 5. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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 Unternehmen, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Folgende Organisationen wurden 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

Darüber hinaus wurde die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekannt gemacht.

**Bundesministerium für Gesundheit**

**Bekanntmachung** [1924 A]  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**  
**gemäß § 91 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch**  
**(SGB V)**

**Vom 11. Januar 2011**

Der Unterausschuss „Arzneimittel“ des Gemeinsamen Bundesausschusses hat am 11. Januar 2011 beschlossen, folgende Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie einzuleiten:

1. Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage VI (Off-Label-Use): Etoposid bei Ewing-Tumoren in verschiedenen Kombinationen
2. Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage VI (Off-Label-Use): Doxorubicin beim Merkelzellkarzinom.

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 zu den beabsichtigten Änderungen der Arzneimittel-Richtlinie Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Die entsprechenden Entwürfe zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie werden zu diesem Zweck folgenden Organisationen und Verbänden mit der Bitte um Abgabe sachverständiger Stellungnahmen mit Schreiben vom 8. Februar 2011 zugeleitet:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z), Bundesvereinigung deutscher Apothekerverbände (ABDA),

Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI), Verband Forschender Arzneimittelhersteller (VFA), Bundesverband der Arzneimittelhersteller e.V. (BAH), Deutscher Generikaverband e.V., Pro Generika e.V., Bundesverband der Arzneimittelimporteure e.V. (BAI), Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e.V., Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e.V., Gesellschaft für Phytotherapie e.V.

Stellungnahmen zu diesen Entwürfen einschließlich Literatur sowie Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis sind sowohl in Papier als auch in elektronischer Form (z. B. per E-Mail oder per CD/DVD) als Word-Datei bzw. die Literatur als PDF-Dateien bis zum

10. März 2011

zu richten an:

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Abteilung Arzneimittel  
Wegelystraße 8  
10623 Berlin

E-Mail zur Anlage VI: [off-label-use@g-ba.de](mailto:off-label-use@g-ba.de)

Betroffene pharmazeutische Unternehmen, die nicht Mitglieder der oben genannten Verbände sind, erhalten die Entwürfe sowie die tragenden Gründe bei der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die Beschlüsse und die tragenden Gründe können auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) eingesehen werden.

Berlin, den 11. Januar 2011

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende  
H e s s

## 5.1 Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



### Gemeinsamer Bundesausschuss

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

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

gemäß § 91 SGB V  
Unterausschuss  
"Arzneimittel"

Besuchsadresse:  
Wegelystraße 8  
10623 Berlin

Ansprechpartner/In:  
Petra Nies  
Abteilung Arzneimittel

Telefon:  
030 275838210

Telefax:  
030 275838205

E-Mail:  
arzneimittel@g-ba.de

Internet:  
www.g-ba.de

Unser Zeichen:  
PN/uh

Datum:  
8. Februar 2011

### Stellungnahmeverfahren zu der Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage VI, Off-Label-Use: Ergänzung in Teil A: „VII. Etoposid bei Ewing-Tumoren in verschiedenen Kombinationen“

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss „Arzneimittel“ des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 11. Januar 2011 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Anlage VI einzuleiten. Anlage VI der AM-RL soll wie folgt ergänzt werden:

- in Teil A um VII. Etoposid bei Ewing-Tumoren in verschiedenen Kombinationen.

Im Rahmen Ihres Stellungnamerechts nach § 92 Abs. 3a SGB V erhalten Sie bis zum

**10. März 2011**

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 eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses 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.

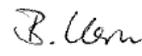
Ihre Stellungnahme einschließlich Literatur sowie Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis richten Sie bitte sowohl in Papier- als auch in elektronischer Form (z. B. per E-Mail oder per CD/DVD) als Word-Datei bzw. die Literatur als PDF-Dateien an:

**Gemeinsamer Bundesausschuss  
Unterausschuss „Arzneimittel“  
Wegelystraße 8  
10623 Berlin  
off-label-use@g-ba.de**

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gern zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

  
i. A. Petra Nies  
stv. Abteilungsleiterin

  
i.A. Beate Kern  
Referentin

## 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, d.h. Zeitschrift oder Internetadresse oder 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*]

Beispiel	Nr.	Feldbezeichnung	Text
<i>Zeitschriften- artikel</i>	1	AU:	Bruno MJ
		TI:	Endoscopic ultrasonography
		SO:	Endoscopy; 35 (11); 920-932 /2003/
<i>Zeitschriften- artikel</i>	2	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>Buch</i>	3	AU:	Stein J; Jauch KW (Eds)
		TI:	Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie
		SO:	Berlin: Springer. 2003
<i>Internet- dokument</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>HTA-Doku- ment</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

Tabellen - Vorlage „Literaturverzeichnis“

**Stellungnahmeverfahren zum Thema „Anlage VI - Off-Label-Use  
Etoposid bei Ewing-Tumoren in verschiedenen Kombinationen“**

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:	

**Beschluss**  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**  
**über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens**  
**zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:**  
**Anlage VI - Off-Label-Use**  
**Etoposid bei Ewing-Tumoren in verschiedenen Kombinationen**

Vom 11. Januar 2011

Der Unterausschuss „Arzneimittel“ des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 11. Januar 2011 die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a), zuletzt geändert am [ ] (BAnz S. [ ] [ ]), beschlossen:

I. Die Anlage VI wird im Teil A wie folgt ergänzt:

„VII. Etoposid bei Ewing-Tumoren in verschiedenen Kombinationen

1. Hinweise zur Anwendung von Etoposid bei Ewing-Tumoren gemäß § 30 Abs. 2 AM-RL
  - a) nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation):  
Ewing-Tumoren
    - Ewing-Sarkome des Knochens
    - Extraossäre Ewing-Sarkome
    - Maligne periphere/primitive neuroektodermale Tumoren (PNET)
  - b) Behandlungsziel:  
Langzeitremission bzw. Heilung bei Erstlinientherapie von Patienten mit Ewing-Tumoren
  - c) Folgende Wirkstoffe sind zugelassen:  
Doxorubicinhydrochlorid  
Cyclophosphamid

Vincristinsulfat  
Ifosfamid  
Dactinomycin

- d) Spezielle Patientengruppe:  
Unvorbehandelt, lokalisiertes Stadium
- e) Patienten, die nicht behandelt werden sollten:
- Patienten mit Kontraindikationen gegen zytostatische Chemotherapie wie schwerwiegende Organinsuffizienzen oder Begleiterkrankungen bzw. massiv reduzierter Allgemeinzustand
  - Patienten mit metastasiertem Ewing-Tumor
  - Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Ewing-Tumor
- f) Dosierung:  
Empfohlene Behandlungsprotokolle  
Erstlinientherapie bei Patienten mit lokalisiertem Ewing Tumor:

(a) VAC(A) – IE

Auf der Basis der Daten der INT-0091-Studie (Grier et al., 2003):  
Alternierende Therapiezyklen mit

**VAC(A)**

Vincristin 2 mg/m<sup>2</sup> (maximal Dosis/Zyklus 2 mg) Tag 1  
Doxorubicin (Adriamycin) 75 mg/m<sup>2</sup> Tag 1  
Cyclophosphamid 1200 mg/m<sup>2</sup> Tag 1 (+ Mesna)  
(Actinomycin D 1,25 mg/m<sup>2</sup> Tag 1 ersetzt Doxorubicin nach Erreichen einer kumulativen Doxorubicin-Dosis von 375 mg/m<sup>2</sup>)

und

**IE**

Ifosfamid 1800 mg/m<sup>2</sup> Tag 1-5 (+ Mesna)  
Etoposid 100 mg/m<sup>2</sup> i.v. Tag 1-5

Wdlg. q 3 Wochen

- g) Behandlungsdauer:  
- Primär-/Induktionstherapie:  
*siehe Protokolle INT-0091, EICESS-92, Euro-EWING-99, AEWS0031:*  
Die Gesamtdauer der Therapie erstreckt sich in der Regel über 8-12 Monate. Eine Induktionschemotherapie beinhaltet meist 3-6 Therapiezyklen und wird im Fall lokalisierter Tumoren gefolgt von Operation und/oder Strahlentherapie.
- h) Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?  
Die Behandlung sollte abgebrochen werden, wenn vital bedrohliche Nebenwirkungen auftreten, die auch bei optimaler supportiver Therapie, Intervallverlängerung und/oder Dosisreduktion nicht beherrschbar erscheinen. Die Behandlung sollte abgebrochen werden, wenn der Tumor unter Chemotherapie progredient ist oder nach 2 bis 3 Zyklen kein Ansprechen erkennbar ist.
- i) Nebenwirkungen/Wechselwirkungen, wenn diese über die zugelassene Fachinformation hinausgehen oder dort nicht erwähnt sind:  
Bei der Behandlung von Ewing-Tumoren mit Kombinationschemotherapien unter Einschluss u.a. von Etoposid können Zweittumoren auftreten. Das Risiko für sekundäre hämatologische Neoplasien (t-MDS, akute Leukämien, Lymphome) beträgt ca. 1% innerhalb von 5 Jahren. Das Risiko sekundärer Neoplasien unter Einschluss von Etoposid war in den publizierten Studien nicht signifikant gegenüber Therapieprotokollen ohne Etoposid erhöht, sofern konventionelle Dosierungen ohne Hochdosischemotherapie angewendet wurden.
- j) Zustimmung des pharmazeutischen Unternehmers:  
Die folgenden pharmazeutischen Unternehmer haben für ihre Etoposid-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*

2. Anforderungen an eine Verlaufsdocumentation gemäß  
§ 30 Abs. 4 AM-RL:  
Entfällt.“

II. Die Änderungen treten am Tag nach ihrer Veröffentlichung im  
Bundesanzeiger in Kraft.

Berlin, den 11. Januar 2011

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hess

**Tragende Gründe**  
**zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses**  
**über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens**  
**zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:**  
**Anlage VI - Off-Label-Use**  
**Etoposid bei Ewing-Tumoren in verschiedenen Kombinationen**

Vom 11. Januar 2011

**Inhaltsverzeichnis**

1.	Rechtsgrundlagen	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Verfahrensablauf	5
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 Neurologie/Psychiatrie nach § 35b Abs. 3 SGB V zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis zur Anwendung von Etoposid bei Ewing-Tumoren in verschiedenen Kombinationen 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 Empfehlung der Expertengruppe zur Anwendung von Etoposid bei Ewing-Tumoren in verschiedenen Kombinationen überprüft und die Plausibilität festgestellt.

Die Expertengruppe kommt zu folgendem Fazit:

*„In der maßgeblichen INT-0091 Studie (VACA vs. VACA-IE) wurde Etoposid zusammen mit Ifosfamid verabreicht. Für diese Kombination fand sich bei Patienten mit nicht metastasierter Erkrankung ein signifikanter Überlebensvorteil gegenüber alleiniger VACA-Therapie. Die Raten therapieassoziierter Todesfälle und Zweitneoplasien waren niedrig und wurden durch die zusätzliche Gabe von Ifosfamid/ Etoposid nicht relevant erhöht (11,28).*

*In der EICESS-92 Studie (VAIA vs. EVAIA) war bei Patienten mit lokal begrenzten Hochrisiko-Tumoren ein Trend zugunsten besserer Überlebensraten durch die zusätzliche Gabe von Etoposid erkennbar; dieser erreichte jedoch*

keine statistische Signifikanz. Therapieassoziierte Todesfälle und Zweitneoplasien traten bei Patienten mit konventionell dosierter Chemotherapie (d.h. ohne nachfolgende Hochdosistherapie) nur selten auf und waren bei zusätzlicher Gabe von Etoposid nicht relevant häufiger (12,29).

Unter der Voraussetzung, dass Therapiekonzepte bei seltenen Tumoren – wie den Ewing-Tumoren - oft über Jahrzehnte empirisch unter Zugrundelegung der jeweils besten Ergebnisse aus bisherigen Studien und der Zusammenfassung mehrerer simultan geprüfter Studienparameter entwickelt werden, lassen sich folgende Schlussfolgerungen aus den bisherigen Studiendaten ableiten:

1. Die Therapie von Patienten mit Ewing-Tumoren sollte weiterhin möglichst ausschließlich unter Teilnahme an klinischen Studien erfolgen, um einen optimalen Patientenschutz zu gewährleisten und wissenschaftliche Erkenntnisse zur Fortentwicklung der Behandlungskonzepte zu ermöglichen.

2. Die Erstlinientherapie von Patienten mit lokalisierten Ewing-Tumoren mit einer alternierenden Kombination von VACA-IE analog der INT-0091-Studie gilt derzeit als ein möglicher Therapiestandard, da die Überlebensraten durch Einfügung von Etoposid / Ifosfamid signifikant verbessert werden konnten, ohne dass die Rate an therapieassoziierten Todesfällen oder Zweittumoren hierdurch klinisch relevant erhöht war (11,28).

3. In den Therapieoptimierungsstudien der deutschen Studiengruppe wurde für die Erstlinientherapie von Patienten mit Ewing-Tumoren und großem Tumorumfang die Kombination „EVAIA“ analog der EICESS-92 Studie entwickelt. Nutzen und Risiken werden von der Expertengruppe als vergleichbar mit dem VACA-IE-Protokoll der INT-0091-Studie eingeschätzt, da sich für die Untergruppe mit großen aber lokalisierten Tumoren ein Trend zugunsten einer höheren Überlebensrate ohne relevante Zunahme der toxisch bedingten Todesfälle beschreiben wurde und somit das Ergebnis der INT-0091-Studie weitgehend bestätigt wurde (12,29).

4. Für Hochdosistherapie (auch unter Einschluss von Etoposid) mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation wurde weder in der Primärtherapie bei Hochrisikopatienten noch in der Rezidivtherapie bislang eine Verbesserung der Behandlungsergebnisse gesichert, so dass Hochdosistherapieprotokolle auf klinische Studien beschränkt bleiben müssen (5-8, 20,30).

*5. In der Rezidivsituation kann eine Etoposid-haltige Kombinationstherapie (IE, ICE, VIP) zu Remissionsraten in Höhe von ca. 35 - >50% und bei Therapieansprechen zu einer relevanten Rate an Langzeitüberleben führen. So betragen die 2- bzw. 5-Jahresüberlebensraten mit Kombinationen von Ifosfamid, Etoposid und Carboplatin (oder Cisplatin) 24-33% und das mediane Überleben bei therapieansprechenden Patienten ca. 14 Monate (versus 8 Monate bei Progression) (9,23-26). Allerdings handelt es sich um historische Daten. Bei Patienten, die nach den neueren Erstlinien-Protokollen bereits Etoposid erhalten haben, kann bei primärer Resistenz oder Frührezidiv keine Zweitlinientherapie mit Etoposid empfohlen werden.“*

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

„VII. Etoposid bei Ewing-Tumoren in verschiedenen Kombinationen“

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 der Sitzung am 11. Januar 2011 wurde im Unterausschuss „Arzneimittel“ die Bewertung der Expertengruppe Anwendung von Etoposid bei Ewing-Tumoren in verschiedenen Kombinationen 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 Bewertung der Expertengruppe Off-Label mit Schreiben vom 29. Juli 2010		
3. Sitzung AG „Off-Label-Use“	30. September 2010	Annahme und Beratung der Umsetzung der Empfehlung der Expertengruppe zu Etoposid bei Ewing-Sarkom in verschiedenen Kombinationen in die Arzneimittel-Richtlinie
28. Sitzung UA „Arzneimittel“	11. Januar 2011	Konsentierung der Beschlussvorlage und Beschluss zur Einleitung des Stimmnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage VI

Zum Zeitpunkt der Einleitung des Stimmnahmeverfahrens stellen die vorliegenden tragenden Gründe den aktuellen Stand der zusammenfassenden Dokumentation dar, welche den stimmungsberechtigten Organisationen zur Verfügung zu stellen sind (§ 10 Abs. 2, 1. Kapitel Verfahrensordnung G-BA).

Als Frist zur Stellungnahme wird ein Zeitraum von 4 Wochen vorgeschlagen.

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)	Am Gaenslehen 4 - 6	83451 Piding
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)	Ubiestraße 73	53173 Bonn
Deutscher Generikaverband e.V.	Saarbrücker Str. 7	10405 Berlin
Gesellschaft für Phytotherapie e.V.	Oranienburger Chaussee 25	13465 Berlin
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 Bewertung von Etoposid bei Ewing-Tumoren in verschiedenen Kombinationen zu folgendem Fazit (Empfehlung an den G-BA):

#### *„13.1 Off-label Indikationen*

##### *Ewing-Tumoren*

- *Ewing-Sarkome des Knochens*
- *Extraossäre Ewing-Sarkome*
- *Maligne periphere/primitive neuroektodermale Tumoren (PNET)*

#### *13.2 Angabe des Behandlungsziels*

- *Langzeitremission bzw. Heilung bei Erstlinientherapie von Patienten mit Ewing-Tumoren*
- *Überwiegend Palliation aber mit einer relevanten Rate längerfristiger Remissionen bei Rezidiv-/’Salvage’-Therapie von Patienten mit Ewing-Tumoren*

#### *13.3 Welche Wirkstoffe sind für die entsprechende Indikation zugelassen?*

- *Doxorubicinhydrochlorid*
- *Cyclophosphamid*

- Vincristinsulfat
- Ifosfamid
- Dactinomycin

(s. unter Punkt 4 und Anlage 1b)

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

- Unvorbehandelt, lokalisiertes Stadium
- Vorbehandelt (rezidiert / refraktär)

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

Kontraindikationen gegen zytostatische Chemotherapie wie schwerwiegende Organinsuffizienzen oder Begleiterkrankungen bzw. massiv reduzierter Allgemeinzustand

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

Empfohlene Behandlungsprotokolle

1. Erstlinientherapie bei Patienten mit lokalisiertem Ewing Tumor:

**(a) VAC(A) – IE**

Auf der Basis der Daten der INT-0091-Studie (11):

Alternierende Therapiezyklen mit  
VAC(A)

Vincristin 2 mg/m<sup>2</sup> (max. GD/Zyklus 2 mg) Tag 1

Doxorubicin (Adriamycin) 75 mg/m<sup>2</sup> Tag 1

Cyclophosphamid 1200 mg/m<sup>2</sup> Tag 1 (+ Mesna)

(Actinomycin D 1,25 mg/m<sup>2</sup> Tag 1 ersetzt Doxorubicin nach Erreichen einer kumulativen\_Doxorubicin-Dosis von 375 mg/m<sup>2</sup>)

und

IE

Ifosfamid 1800 mg/m<sup>2</sup> Tag 1-5 (+ Mesna)

Etoposid 100 mg/m<sup>2</sup> i.v. Tag 1-5

Wdlg. q 3 Wochen, insgesamt 17 Kurse, also 9 x VAC(A) und 8 x IE (19)

**(b) EVAIA**

Auf der Basis der EICECC-92 Studie (12):

Patienten mit Hochrisiko-Ewing-Tumor (Tumorvolumen  $\geq$  100 ml):

Etoposid 150 mg/m<sup>2</sup> Tag 1-3

Vincristin 1,5 mg/m<sup>2</sup> (max. GD/Zyklus 2 mg) Tag 1

Ifosfamid 2000 mg/m<sup>2</sup> Tag 1-3

Actinomycin D 0,5 mg/m<sup>2</sup> Tag 1-3

alternierend mit

Adriamycin (Doxorubicin) 30 mg/m<sup>2</sup> Tag 1+2

Wdlg. q 3 Wochen, 4 Zyklen vor lokaler Therapie, 10 Zyklen nach lokaler Therapie

2. Erstlinientherapie bei Patienten mit metastasiertem Ewing Tumor:

Keine Empfehlung Etoposid-haltiger Protokolle außerhalb klinischer Studien

3. Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Ewing-Tumor:

Sofern noch keine Primärtherapie unter Einschluß von Etoposid (und Ifosfamid) erfolgt ist, primär ein Ansprechen auf Etoposid gezeigt wurde und eine solche Behandlung länger zurückliegt (mindestens > 6 Monate), kommen folgende Optionen in Betracht:

**(a) IE (9)**

Ifosfamid 1800 mg/m<sup>2</sup> Tag 1-5 (+ Mesna)

Etoposid 100 mg/m<sup>2</sup> Tag 1-5

Wdlg. q 3 Wochen, insgesamt 12 Zyklen

**(b) ICE (23)**

Ifosfamid 1800 mg/m<sup>2</sup> Tag 1-5

Carboplatin 400 mg/m<sup>2</sup> Tag 1-2

*Etoposid 100 mg/m<sup>2</sup> Tag 1-5*

*plus G-CSF,*

*bei relevanter Toxizität oder verzögerter hämatologischer Regeneration  
Dosisreduktion!*

*Wdlg. q 3 Wochen bei zeitgerechter hämatologischer Regeneration, bis zu 12  
Zyklen*

**(c) VIP (24)**

*Etoposid 75 mg/m<sup>2</sup> Tag 1-5*

*Ifosfamid 1200 mg/m<sup>2</sup> Tag 1-5*

*Cisplatin 20 mg/m<sup>2</sup> Tag 1-5*

*ggf. Gabe von G-CSF*

*bei relevanter Toxizität oder verzögerter hämatologischer Regeneration  
Dosisreduktion!*

*Wdlg. q 3 Wochen bei zeitgerechter hämatologischer Regeneration, bis zu 14  
Zyklen*

**13.7 Behandlungsdauer, Anzahl der Zyklen**

**Nach Indikation:**

- **Primär-/Induktionstherapie:**  
*siehe Protokolle INT-0091, EICESS-92, Euro-EWING-99, AEWS0031:  
Die Gesamtdauer der Therapie erstreckt sich in der Regel über 8-12  
Monate. Eine Induktionschemotherapie beinhaltet meist 3-6 Therapie-  
zyklen und wird im Fall lokalisierter Tumoren gefolgt von Operation  
und/oder Strahlentherapie. Bei metastasierter Erkrankung schließt sich an  
die Induktionschemotherapie meist ebenfalls zunächst die lokale Primär-  
tumorbehandlung und falls möglich die Resektion und/oder Strahlen-  
therapie von Metastasen an. Im Anschluss an die lokale Tumor-  
behandlung folgt eine adjuvante oder konsolidierende Chemotherapie mit  
meist 6-10 Therapiezyklen. Die exakte Zahl der in den Protokollen vor-  
gesehenen Zyklen wurde im vorherigen Abschnitt Nr. 6 angegeben.*
- **Metastasiert/rezidiert/refraktär:** *nach Ansprechen, bis zur Progression  
Die in den Studien maximal verabreichte Zahl von Zyklen wurde in dem  
vorherigen Abschnitt Nr. 6 angegeben.*

### 13.8 Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?

Die Behandlung sollte abgebrochen werden, wenn vital bedrohliche Nebenwirkungen auftreten, die auch bei optimaler supportiver Therapie, Intervallverlängerung und/oder Dosisreduktion nicht beherrschbar erscheinen.

Die Behandlung sollte abgebrochen werden, wenn der Tumor unter Chemotherapie progredient ist oder nach 2 bis 3 Zyklen kein Ansprechen erkennbar ist.

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

- bei der Behandlung von Ewing-Tumoren mit Kombinationschemotherapien unter Einschluss u.a. von Etoposid können Zweittumoren auftreten. Das Risiko für sekundäre hämatologische Neoplasien (t-MDS, akute Leukämien, Lymphome) beträgt ca. 1% innerhalb von 5 Jahren (28,29). Das Risiko sekundärer Neoplasien unter Einschluss von Etoposid war in den publizierten Studien nicht signifikant gegenüber Therapieprotokollen ohne Etoposid erhöht, sofern konventionelle Dosierungen ohne Hochdosischemotherapie angewendet wurden.

### 13.10 Weitere Besonderheiten

- Keine Anmerkungen“

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

## 4.2 Bewertungsentscheidung

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

„VII. Etoposid bei Ewing-Tumoren in verschiedenen Kombinationen“.

Für die Umsetzung der Empfehlung in die Arzneimittel-Richtlinie sind folgende Änderungen bzw. Ergänzungen zum Fazit der Expertengruppe vorgesehen:

Unter **b) Behandlungsziel** wird die Angabe „Überwiegend Palliation aber mit einer relevanten Rate längerfristiger Remissionen bei Rezidiv-/‘Salvage’-Therapie von Patienten mit Ewing-Tumoren“ nicht übernommen, da sich hier kein Überlebensvorteil zeigte.

In der Erstlinientherapie bei Patienten mit metastasiertem Ewing-Tumor wird der Einsatz von Etoposid außerhalb klinischer Studien von der Expertengruppe nicht empfohlen (vgl. unter 13.6 in der Bewertung), weshalb diese bei der Übernahme der Empfehlung in die AM-RL nicht aufzuführen sind.

Für Patienten mit rezidivierten/refraktärem Ewing-Tumor, die nach den neueren Erstlinien-Protokollen bereits Etoposid erhalten haben, kann bei primärer Resistenz oder Frührezidiv keine Zweilinientherapie mit Etoposid von den Experten empfohlen werden (vgl. Punkt 5 unter 12. in der Bewertung). Die unter 13.6 genannten Patienten, für die noch keine Primärtherapie unter Einschluss von Etoposid (und Ifosfamid) erfolgte, ist, wenn eine solche Behandlung min. > 6 Monate zurückliegt, ein Ansprechen auf Etoposid in kleinen Fallzahlen bzw. in historischen Vergleichen gezeigt worden. In diesen Einzelfällen ist zu prüfen, ob ggf. eine Verordnung nach § 31 Abs. 1 Satz 4 SGB V entsprechend der aktuellen Rechtsprechung des Bundessozialgericht erfolgen kann.

Dementsprechend ist unter **d) Spezielle Patientengruppe** nur „Unvorbehandelt, lokalisiertes Stadium“ aufzuführen.

Unter **e) Patienten, die nicht behandelt werden sollten** sind „Patienten mit metastasiertem Ewing-Tumor“ und „Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Ewing-Tumor“ zu ergänzen.

Unter **f) Dosierung** ist nur die Erstlinientherapie bei Patienten mit lokalisiertem Ewing-Tumor zu nennen. Dabei ist die Angabe „insgesamt 17 Kurse, also 9 x VAC(A) und 8 x IE“ zu streichen, da sich die Gesamtdauer der Primär-/ Induktionstherapie in der Regel über 8-12 Monate erstreckt.

Unter **g) Behandlungsdauer** sind nur die Angaben zur Primär-/Induktionstherapie aufzuführen.

## **5.2 Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen**

Es sind keine Stellungnahmen eingegangen.

## **6. Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs nach § 84 AMG**

Im Nachgang zum Stellungnahmeverfahren wurden auf Basis einer seitens der Geschäftsstelle Kommissionen des BfArM übermittelten Adressliste die pharmazeutischen Unternehmer, die eine Zulassung für ein Etoposid-haltiges Arzneimittel besitzen, angeschrieben und um Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs ihrer Arzneimittel zur Anwendung bei Ewing-Tumoren in verschiedenen Kombinationen gebeten.

Die pharmazeutischen Unternehmer, die schriftlich eine Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs ihrer Arzneimittel nach § 84 AMG erklärt haben, werden in der Arzneimittel-Richtlinie entsprechend namentlich genannt.