

**Zusammenfassende Dokumentation**  
**zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses**  
**über eine Nichtänderung der Arzneimittel-Richtlinie:**  
**Anlage VI (Off-Label-Use)**  
**Intravenöse Immunglobuline (IVIg) bei der Multiplen Sklerose**  
Vom 20. Oktober 2011

**Inhaltsverzeichnis**

<b>A.</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss</b>	<b>2</b>
<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>Beschluss</b>	<b>7</b>
<b>5.</b>	<b>Anhang</b>	<b>8</b>
<b>5.1</b>	<b>Prüfung nach § 94 Abs. 1 SGB V</b>	<b>8</b>
<b>5.2</b>	<b>Veröffentlichung im Bundesanzeiger</b>	<b>9</b>
<b>B.</b>	<b>Bewertungsverfahren</b>	<b>10</b>
<b>C.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens</b>	<b>12</b>
<b>1.</b>	<b>Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens</b>	<b>13</b>
<b>2.</b>	<b>Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen</b>	<b>26</b>
<b>3.</b>	<b>Auswertung der Stellungnahmen</b>	<b>26</b>

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **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 Verlaufsdocumentation (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 unerwartet. Insbesondere finden sich unter den verfügbaren methodisch guten, kontrollierten und randomisierten Studien zur Wirksamkeitsbeurteilung sowohl solche mit positivem als auch mit negativem Ergebnis.“*

Der Gemeinsame Bundesausschuss ist nach Würdigung der eingegangenen Stellungnahmen zu dem Ergebnis gekommen, die Arzneimittel-Richtlinie mit Blick auf die zur Umsetzung in der Arzneimittel-Richtlinie zugeleitete Empfehlung „Bewertung der Expertengruppe Off-Label im Bereich Neurologie/ Psychiatrie nach § 35b Abs. 3 SGB V zur Anwendung von Intravenösem Immunglobulin G (IVIg) im Anwendungsgebiet Multiple Sklerose“ vom 15. Juli 2011 nicht zu ändern.

Auf Basis der vorliegenden Empfehlung der Expertengruppe Off-Label im Bereich Neurologie/Psychiatrie zur Anwendung von Intravenösem Immunglobulin G (IVIg) im Anwendungsgebiet Multiple Sklerose lässt sich weder eine positive noch eine negative Bewertung zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis feststellen.

Mit Blick auf die divergierenden Studienergebnisse hält die Expertengruppe „weitere methodisch angemessene Studien für erforderlich, insbesondere für die vielversprechende, aber bisher unzureichend gesicherte Indikation Schwangerschaft und Stillzeit, da hier ein besonderer Mangel an Therapiealternativen besteht“.

Angesichts der Heterogenität der Evidenzlage in der Bewertung der aktuellen Evidenzlage und unter Berücksichtigung der Tatsache, dass die wissenschaftliche Diskussion zu den widersprüchlichen Ergebnissen älterer randomisierter Studien im Vergleich zur PRIVIG-Studie anhält, wird von einer Umsetzung in die Arzneimittel-Richtlinie abgesehen.

### **3.     Verfahrensablauf**

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens sowie zur Auswertung der Stellungnahmen 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.

In seiner Sitzung am 13. Juli 2011 hat der Unterausschuss „Arzneimittel“ über die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens beraten. In der Sitzung des Unterausschusses „Arzneimittel“ am 10. August 2011 wurde über die Beschlussvorlage für die Sitzung des Plenums am 15. September 2011 beraten.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. September 2011 beschlossen, den Beschlussentwurf zur erneuten Beratung zurück in den Ausschuss Arzneimittel zu verweisen.

Nach Beratung in der Sitzung des Unterausschusses „Arzneimittel“ am 12. Oktober 2011, wurde dem Plenum zur Sitzung am 20. Oktober 2011 erneut eine Beschlussvorlage übermittelt.

### **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
6. Sitzung der AG „Off-Label-Use“	15. April 2011	Beratung der eingegangenen Stellungnahmen
32. Sitzung UA „Arzneimittel“	10. Mai 2011	Bericht über die Beratungen in der AG „Off-Label-Use“ zu den eingegangenen Stellungnahmen
36. Sitzung UA „Arzneimittel“	13. Juli 2011	Beratung zur Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
38. Sitzung UA „Arzneimittel“	10. August 2011	Beratung der Beschlussvorlage zur Umsetzung der Empfehlung der Expertengruppe

Sitzung der AG/ UA/ G-BA	Datum	Beratungsgegenstand
Sitzung des Plenums	15. September 2011	Beratung und Zurückverweisung an den Unterausschuss
42. Sitzung UA „Arzneimittel“	12. Oktober 2011	Beratung der Beschlussvorlage zur Umsetzung der Empfehlung der Expertengruppe
Sitzung des Plenums	20. Oktober 2011	Beschlussfassung

Berlin, den 20. Oktober 2011

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hess

#### **4. Beschluss**

**Beschluss**  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**  
**über eine Nichtänderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):**  
**Anlage VI – Off-Label-Use**  
**Intravenöse Immunglobuline (IVIG) bei der Multiplen Sklerose**

Vom 20. Oktober 2011

Der Gemeinsame Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 20. Oktober 2011 beschlossen, die 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 vom 31. März 2009), aufgrund der zur Umsetzung in der Arzneimittel-Richtlinie zugeleiteten Empfehlung „Bewertung der Expertengruppe Off-Label im Bereich Neurologie/ Psychiatrie nach § 35b Abs. 3 SGB V zur Anwendung von Intravenösem Immunglobulin G (IVIG) im Anwendungsgebiet Multiple Sklerose“ (Stand 21.06.2010) nicht zu ändern.

Die tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Homepage des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 20. Oktober 2011

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hess

## 5. Anhang

### 5.1 Prüfung nach § 94 Abs. 1 SGB V



Bundesministerium  
für Gesundheit

Bundesministerium für Gesundheit, 53107 Bonn

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Wegelystraße 8  
10623 Berlin

REFERAT 213  
BEARBEITET VON Walter Schmitz  
HAUSANSCHRIFT Rochusstraße 1, 53123 Bonn  
POSTANSCHRIFT 53107 Bonn  
TEL +49 (0)228 99 441-3103  
FAX +49 (0)228 99 441-4924  
E-MAIL walter.schmitz@bmg.bund.de  
INTERNET www.bmg.bund.de

vorab per Fax: 030 – 275838105

Bonn, 22. Dezember 2011  
AZ 213 - 21432 - 01

#### Beschlüsse des Gemeinsamen Bundesausschusses gem. § 91 SGB V vom 20.10.2011

hier: Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

1. Nichtänderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage VI – Off-Label-Use  
Intravenöse Immunglobuline (IVIG) bei der Multiplen Sklerose
2. Anlage VII – Hinweise zur Austauschbarkeit von Darreichungsformen  
(aut idem) gemäß § 129 Abs. 1a SGB V  
Ergänzung neuer Gruppen austauschbarer Darreichungsformen mit  
den Wirkstoffen Esomeprazol, Mycophenolatmofetil und Propiverin
3. Anlage VI – Off-Label-Use  
Valproinsäure für die Migräneprophylaxe bei Kindern und Jugendlichen

Sehr geehrte Damen und Herren,

die von Ihnen gemäß § 94 SGB V vorgelegten o.a. Beschlüsse vom 20.10.2011 zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie werden nicht beanstandet.

Mit freundlichen Grüßen  
Im Auftrag

Dr. Tautz



## 5.2 Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz. Nr. 6 (S. 132) vom 11.01.2012

[1350 A]

**Bekanntmachung  
eines Beschlusses  
des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Nichtänderung  
der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage VI – Off-Label-Use  
Intravenöse Immunglobuline (IVIG)  
bei der Multiplen Sklerose**

**Vom 20. Oktober 2011**

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 20. Oktober 2011 beschlossen, die 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 vom 31. März 2009), aufgrund der zur Umsetzung in der Arzneimittel-Richtlinie zugeleiteten Empfehlung „Bewertung der Expertengruppe Off-Label im Bereich Neurologie/Psychiatrie nach § 35b Abs. 3 SGB V zur Anwendung von Intravenösem Immunglobulin G (IVIG) im Anwendungsgebiet Multiple Sklerose“ (Stand 21. Juni 2010) nicht zu ändern.

Die tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Homepage des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 20. Oktober 2011

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

## **B. Bewertungsverfahren**

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.

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 zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis zur Anwendung von Intravenösem Immunglobulin 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 zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse über die Anwendung von Intravenösem Immunglobulin G (IVIG) im Anwendungsgebiet Multiple Sklerose überprüft und die Plausibilität festgestellt.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde die Umsetzung der Empfehlung durch Ergänzung der Anlage VI in Teil B um

„VII. Intravenöses Immunglobulin G (IVIG) im Anwendungsgebiet Multiple Sklerose“

vorgesehen.

Der Gemeinsame Bundesausschuss ist nach Würdigung der eingegangenen Stellungnahmen zu dem Ergebnis gekommen, die Arzneimittel-Richtlinie mit Blick auf die zur Umsetzung in der Arzneimittel-Richtlinie zugeleitete Empfehlung „Bewertung der Expertengruppe Off-Label im Bereich Neurologie/ Psychiatrie nach §

35b Abs. 3 SGB V zur Anwendung von Intravenösem Immunglobulin G (IVIg) im Anwendungsgebiet Multiple Sklerose“ vom 15. Juli 2011 nicht zu ändern.

Auf Basis der vorliegenden Empfehlung der Expertengruppe Off-Label im Bereich Neurologie/Psychiatrie zur Anwendung von Intravenösem Immunglobulin G (IVIg) im Anwendungsgebiet Multiple Sklerose lässt sich keine positive Bewertung zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis feststellen.

Mit Blick auf die divergierenden Studienergebnisse hält die Expertengruppe „weitere methodisch angemessene Studien für erforderlich, insbesondere für die vielversprechende, aber bisher unzureichend gesicherte Indikation Schwangerschaft und Stillzeit, da hier ein besonderer Mangel an Therapiealternativen besteht“.

Angesichts der Unklarheiten in der Bewertung der aktuellen Evidenzlage und unter Berücksichtigung der Tatsache, dass die wissenschaftliche Diskussion zu den widersprüchlichen Ergebnissen älterer randomisierter Studien im Vergleich zur PRIVIG-Studie anhält, wird von einer Umsetzung in die Arzneimittel-Richtlinie abgesehen.

### **C. 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 Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

## 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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:**  
1. Februar 2011

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10566 Berlin

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

**Stellungnahmeverfahren zu der Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage VI, Off-Label-Use: Ergänzung in Teil B: „VII. Intravenöse Immunglobuline G (IVIG) im Anwendungsgebiet Multiple Sklerose“**

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss „Arzneimittel“ des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 7. Dezember 2010 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Anlage VI einzuleiten. Anlage VI der AM-RL soll wie folgt ergänzt werden:

- **in Teil B um VII. Intravenöse Immunglobuline G (IVIG) im Anwendungsgebiet Multiple Sklerose.**

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

**3. 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.

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 · Kassenärztliche Bundesvereinigung, Köln

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

**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

Der Unterausschuss „Arzneimittel“ des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 7. Dezember 2010 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 vom 31. März 2009), zuletzt geändert am [ ] (BAnz. [ ] [ ]), beschlossen:

- I. Die Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie wird im Teil B wie folgt ergänzt:  
  
„VII. Intravenöse Immunglobuline G (IVIG) im Anwendungsgebiet Multiple Sklerose.“
- II. Die Änderung tritt am Tag nach ihrer Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Berlin, den 7. Dezember 2010

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hess

1

**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**

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



## 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 Intra-venösen 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 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 Unternehmen, 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 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 zulassungs-überschreitender 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



### Erläuterungen zur Erstellung von Literaturlisten als Anlage Ihrer Stellungnahme

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur die beigelegte 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

## 2. Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen

Stellungnahmeberechtigte Organisation:	Eingangsdatum
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)	22.02.2011
Genzyme GmbH (keine inhaltliche Stellungnahme)	17.02.2010

## 3. Auswertung der Stellungnahmen

### Einwand:

Die beabsichtigte Umsetzung in Teil B der Anlage VI würde nach Auffassung des BPI dem Grundgedanken der in der Bewertung der Expertengruppe Off-Label Neurologie formulierten Meinungen widersprechen. Die Expertengruppe habe in Ihrer Stellungnahme zum Ausdruck gebracht, dass die aktuelle Studienlage keine ‚nur‘ positive bzw. ‚nur‘ negative Einstufung zulässt. Sie habe aber dennoch klar gemacht, dass in bestimmten individuellen Situationen von MS Patienten, in denen Kontraindikationen und Unverträglichkeiten keine zugelassene Therapie ermöglichen, Immunglobuline ihren Stellenwert hätten.

Dies würde auch unterstützt durch die ‚Stellungnahme zum Einsatz von Immunglobulinen bei der Multiplen Sklerose‘ des medizinischen Beirats der DMSG. Darin würden namenhafte Autoren, die zum überwiegenden Teil auch Verfasser der DGN-Leitlinien sind, deutlich zum Ausdruck bringen, dass es sogar Konstellationen gäbe, in denen es keine Alternative zu einer IVIG Therapie gibt (Lit. 1, Seite 13, Tabelle 3, first line Therapie).

Die Expertengruppe würde eindrücklich die Komplexität des Krankheitsbildes Multiple Sklerose und die nach wie vor bestehenden Defizite in der Therapie trotz mehrerer zugelassener Arzneimittel unterstreichen.

Nach Auffassung des BPI sei die Bewertung im Ganzen davon getragen, dass die Anwendung von IVIG bei schubförmiger MS unter bestimmten Voraussetzungen prinzipiell möglich sein müsse.

Der BPI verweist auf einzelne Ausführungen der Expertengruppe Off-Label Neurologie in denen u. a. festgestellt würde, dass

- andere Therapieoptionen weiterhin notwendig seien, da man von einer Abbrecherquote von etwa 10-15 % ausginge. Diese sei zu einem beträchtlichen Teil auf UAWs und Unverträglichkeiten zurückzuführen.
- es zahlreiche Situationen gäbe, die nach neuen Therapieoptionen verlangen aufgrund von Unverträglichkeit, Nichtansprechen der Therapie, gelegentlichen Verschlechterungen, Komorbiditäten, Schwangerschaft und Stillzeit.
- zusammengefasst die bisherigen Daten und klinischen Erfahrungen darauf hin deuteten, dass IVIG in der Schwangerschaft sicher sei. Die bisherigen Studien sprächen für eine Wirksamkeit, erreichten allerdings nicht eine bestmögliche Evidenz.

Nach Auffassung des BPI erscheint es bei Alternativlosigkeit angemessen, nicht unbedingt die bestmögliche Evidenz zu verlangen, sondern sich an den praktischen, klinischen Erfahrungen zu orientieren.

Der BPI weist darauf hin, dass die Expertengruppe Off-Label Neurologie in ihrem FAZIT (12, Seite 52/53)

- weder eine positive noch eine negative Empfehlung für IVIG zur Off-Label-Behandlung bei MS abgegeben
- die Gründe für die weder-noch-Entscheidung in den nicht unerwarteten Diskrepanzen der Ergebnisse gesucht

und

- festgestellt habe, dass es methodisch gute, kontrollierte und randomisierte Studien zur Wirksamkeitsbeurteilung gäbe, teils mit negativem, aber auch solche mit positivem Ergebnis.

Darüberhinaus verweist der BPI auf die Bemerkungen der Expertengruppe Off-Label Neurologie, in denen sie die Wirksamkeit und eine Evidenz für den Einsatz von Immunglobulinen bei Schwangerschaft und während der Stillperiode konstatierte, auch wenn die Evidenz nicht durch klinische Studien, dafür aber durch klinische Praxis belegt sei.

Der BPI ist der Auffassung, dass bei schwangeren und insbesondere stillenden Frauen die Anwendung von IVIG möglich sein sollte. Ungeachtet der geschilder-

ten Datenlage, werde aus Mangel an Alternativen in der Schwangerschaft und besonders in der Stillperiode schon lange IVIG als individueller Heilversuch zur Schubprävention eingesetzt.

Die medizinische Notwendigkeit der Off-Label-Indikation von IVIG bei MS würde an etlichen Beispielen von der Expertengruppe unterstrichen. Zur Frage der Wirtschaftlichkeit verweist der BPI auf den Barmer GEK Arzneimittel-Report 2010, aus dem hervorgehe

1. Von MS seien besonders voll berufstätige Menschen betroffen.
2. Die Kosten einer IVIG Therapie sei im Vergleich zu den Standardtherapien mit Interferon, Glatirameracetat oder Natalizumab erheblich niedriger.
3. Mit Immunglobulinen würden ca. 2% der MS-Patienten behandelt.

Aufgrund der formalen Rahmenbedingungen habe die Expertengruppe im FAZIT weder eine positive noch eine negative Empfehlung aussprechen können. Daraus die Konsequenz abzuleiten, IVIG zur Behandlung der schubförmigen MS ohne Rücksicht auf besondere medizinische Erfordernisse vollständig aus der Verordnungsfähigkeit im Off-Label-Gebrauch auszuschließen, hält der BPI für nicht angemessen und wäre auch rechtlich zu hinterfragen.

Zusammenfassend sprechen folgende Fakten nach Ansicht des BPI gegen eine Aufnahme in den Teil B der Anlage VI:

1. Die medizinische Notwendigkeit für die Anwendung von IVIG bei MS unter genau definierten Rahmenbedingungen gehe aus der Bewertung der Expertengruppe eindeutig hervor.
2. Die Wirtschaftlichkeit von IVIG in der Behandlung der schubförmigen MS sei nachgewiesen und unstrittig.
3. Die Zustimmung der Hersteller würde nicht versagt.

Eine mit Einschränkungen (Kontraindikationen, Unverträglichkeiten oder Unwirksamkeiten und gegenüber zugelassenen Therapieoptionen und bei schwangeren und stillenden Frauen (mit hoher Krankheitsaktivität)) belegte Aufnahme in den Teil A der Anlage VI würde dem Fazit der Expertengruppe und den betroffenen Patienten gerecht werden.

Als einzige, aber eindeutig schlechtere Alternative sieht der BPI „nur die völlige Entfernung der geplanten Information zu IVIG aus dem Teil B.“

#### Bewertung:

Zunächst ist festzustellen, dass der Gemeinsame Bundesausschuss nach der Gesetzessystematik keine eigenen Bewertungen zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse vornehmen kann. Er ist insoweit auf das Einschätzungsvorrecht der Expertengruppen angewiesen.

Auf Basis der vorliegenden Empfehlung der Expertengruppe Off-Label im Bereich Neurologie/Psychiatrie zur Anwendung von Intravenösem Immunglobulin G (IVIG) im Anwendungsgebiet Multiple Sklerose lässt sich keine positive Bewertung zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis feststellen.

Mit Blick auf die divergierenden Studienergebnisse hält die Expertengruppe „weitere methodisch angemessene Studien für erforderlich, insbesondere für die vielversprechende, aber bisher unzureichend gesicherte Indikation Schwangerschaft und Stillzeit, da hier ein besonderer Mangel an Therapiealternativen besteht.“

Angesichts der Unklarheiten in der Bewertung der aktuellen Evidenzlage und unter Berücksichtigung der Tatsache, dass die wissenschaftliche Diskussion zu den widersprüchlichen Ergebnissen älterer randomisierter Studien im Vergleich zur PRIVIG-Studie anhält, wird von einer Umsetzung in die Arzneimittel-Richtlinie abgesehen.

Damit orientiert sich die Verordnungsfähigkeit an den vom Bundessozialgericht entwickelten Kriterien zum Off-Label-Use. Danach setzt ein zulässiger Off-Label-Use voraus, dass

- eine schwerwiegende oder auf Dauer die Lebensqualität nachhaltig beeinträchtigende Erkrankung vorliegt,
- keine andere – zugelassene – Therapie zu Verfügung steht und
- aufgrund der existierenden Datenlage die begründete Aussicht besteht, dass mit dem betroffenen Arzneimittel ein Behandlungserfolg erzielt werden kann.

Letztgenanntes Kriterium ist dann erfüllt, „wenn im Behandlungszeitpunkt entweder bereits eine klinische Prüfung mit Phase III-Studien veröffentlicht und ein entsprechender Zulassungsantrag gestellt worden ist oder wenn sonstwie zuverlässige, wissenschaftlich nachprüfbar Aussagen vorliegen, aufgrund derer sich in den einschlägigen Fachkreisen ein Konsens über den voraussichtlichen Nutzen der angewendeten Methode gebildet hat“ (vgl. hierzu zuletzt etwa BSG, Urteil vom 13. Oktober 2010, B 6 KA 48/09 R, Rn. 17 m.w.N., - Megestat und Dronabinol, zitiert nach [www.sozialgerichtsbarkeit.de](http://www.sozialgerichtsbarkeit.de)).

Basis für die Bewertung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnis kann dabei die auf der Internetpräsenz des BfArM veröffentlichte Bewertung der Expertengruppe nach § 35b Abs. 3 Satz 1 SGB V sein.

#### Beschluss:

Dem Einwand des Stellungnehmers wird Rechnung getragen und die AM-RL mit Blick auf die zur Umsetzung in der Arzneimittel-Richtlinie zugeleitete Empfehlung der Expertengruppe Off-Label im Bereich Neurologie/Psychiatrie zur Anwendung von Intravenösem Immunglobulin G (IVIg) im Anwendungsgebiet Multiple Sklerose nicht geändert.

Ein erneutes Stellungnahmeverfahren ist somit nicht erforderlich.