

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI - Off-Label-Use 5-Fluorouracil in Kombination mit Mitomycin und Bestrahlung bei Analkarzinom

Vom 21. Februar 2013

Inhalt

1. Rechtsgrundlagen.....	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
3. Bürokratiekosten.....	3
4. Verfahrensablauf	3
5. Bewertungsverfahren.....	5
5.1 Bewertungsgrundlage.....	5
5.2 Bewertungsentscheidung.....	6
6. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	7
6.1 Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	9
6.2 Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen.....	24
7. Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs nach § 84 AMG	24

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 Abschnittes K der AM-RL regelt, wann eine Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln im Off-Label-Use nicht gegeben ist. Für Arzneimittel, deren Anwendung in nicht zugelassenen Indikationen oder Indikationsbereichen nach Bewertung der Expertengruppen nicht dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis entspricht oder die medizinisch nicht notwendig oder unwirtschaftlich sind, ist eine Verordnungsfähigkeit dementsprechend nicht gegeben. Diese werden in Anlage VI Teil B der AM-RL aufgeführt.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Mit Briefdatum vom 6. März 2012 ist dem G-BA durch die Geschäftsstelle Kommissionen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) eine aktualisierte Bewertung (Stand vom 18.01.12) der Expertengruppe Off-Label im Bereich Onkologie nach § 35c Abs. 1 SGB V zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis zur Anwendung von 5-Fluorouracil in Kombination mit Mitomycin und Bestrahlung bei Analkarzinom zur Umsetzung in der Arzneimittel-Richtlinie zugeleitet worden.

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

Die vom Unterausschuss „Arzneimittel“ eingesetzte Arbeitsgruppe „Off-Label-Use“ hat die Empfehlung der Expertengruppe zur Anwendung von 5-Fluorouracil in Kombination mit Mitomycin und Bestrahlung bei Analkarzinom überprüft und die Plausibilität festgestellt.

Die Expertengruppe kommt zu folgendem Fazit:

„Der Off-Label-Einsatz ist berechtigt“

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

„XII. 5-Fluorouracil in Kombination mit Mitomycin und Bestrahlung bei Analkarzinom“
umzusetzen.

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

3. Bürokratiekosten

Durch die im Beschluss enthaltenen Regelungen entstehen keine Informationspflichten für Leistungserbringerinnen und Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO. Daher entstehen auch keine Bürokratiekosten.

4. 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 der Sitzung am 10. Dezember 2012 wurde im Unterausschuss „Arzneimittel“ die Bewertung der Expertengruppe zur Anwendung von 5-Fluorouracil in Kombination mit Mitomycin und Bestrahlung bei Analkarzinom als Empfehlung angenommen und deren Umsetzung in die Arzneimittel-Richtlinie abschließend beraten und konsentiert.

Der Unterausschuss hat in der Sitzung am 11. September 2012 nach § 10 Abs. 1, 1. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens sind keine Stellungnahmen eingegangen. Von der Durchführung eines mündlichen Anhörungsverfahrens konnte daher ausnahmsweise abgesehen werden.

Der Unterausschuss „Arzneimittel“ hat die Beschlussvorlagen in der Sitzung am 10. Dezember 2012 ohne weitere Änderungen konsentiert.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung der AG/ UA	Datum	Beratungsgegenstand
Übermittlung der aktualisierten Bewertung der Expertengruppe Off-Label mit Schreiben vom 6. März 2012		
10. Sitzung AG „Off-Label-Use“	9. Mai 2012	Annahme und Beratung der Umsetzung der Empfehlung der Expertengruppe zur Anwendung von „5-Fluorouracil beim Analkarzinom in Kombination mit Mitomycin und/oder Bestrahlung und Mitomycin beim Analkarzinom in Kombination mit 5-Fluorouracil und/oder Bestrahlung“ in die Arzneimittel-Richtlinie
63. Sitzung UA „Arzneimittel“	11. September 2012	Konsentierung der Beschlussvorlage und Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage VI
69. Sitzung UA „Arzneimittel“	11. Dezember 2012	Auswertung des Stellungnahmeverfahrens und Konsentierung der Beschlussvorlage zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage VI
Sitzung des Plenums	21. Februar 2013	Beschlussfassung

Berlin, den 21. Februar 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

5. 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.

5.1 Bewertungsgrundlage

Die Expertengruppe Off-Label im Bereich Onkologie kommt in ihrer Bewertung von „5-Fluorouracil beim Analkarzinom in Kombination mit Mitomycin und/oder Bestrahlung und Mitomycin beim Analkarzinom in Kombination mit 5-Fluorouracil und/oder Bestrahlung“ zu folgendem Fazit (Empfehlung an den G-BA); in der Fassung: 18.01.2012:

„13.1 Off-Label-Indikationen

Die Behandlung mit 5-Fluorouracil und Mitomycin parallel zur Strahlentherapie ist angezeigt für nicht vorbehandelte Patienten mit Analkarzinom, bei denen die potenziell kurative operative Behandlung zum Verlust des natürlichen Darmausgangs führen würde.

Die Behandlung mit 5-Fluorouracil und Mitomycin parallel zur Strahlentherapie ist angezeigt für Patienten mit Rezidiv eines Analkarzinoms nach operativer Behandlung.

13.2 Angabe des Behandlungsziels

Vermeidung der abdominoperinealen Rektumresektion und der dadurch notwendigen Anlage eines Kolostomas; damit Verbesserung der Lebensqualität durch Erhalt des natürlichen Darmausgangs. Im Vergleich zur alleinigen Radiatio: Verbesserung der lokalen Kontrollrate und Verlängerung des krankheitsspezifischen Überlebens.

13.3 Welche Wirkstoffe sind für die entsprechende Indikation zugelassen?

Keine.

13.4 Nennung der speziellen Patientengruppe

Erstlinien-Therapie von Patienten mit Analkarzinom, bei denen die Indikation zur Radiotherapie gestellt wurde. Für Patienten mit einem Allgemeinzustand ECOG > 1 oder der Histologie eines Adenokarzinoms fehlen Daten klinischer Studien zur Bewertung der Radiochemotherapie.

13.5 Nicht behandelt werden sollten folgende Patienten

Patienten mit Kontraindikationen, wie in den Fachinformationen der beiden Medikamente angegeben.

13.6 Dosierung

Nach dem RTOG/ECOG-Protokoll (Flam et al., 1996):

5-Fluorouracil 1000 mg/m² als Infusion über 24 Stunden Tage 1 - 4 und Tage 29 - 32, maximale Tagesdosis absolut 2.000 mg.

Mitomycin 10 mg/m² Tage 1 und 29 als Bolus i.v., maximale Dosis absolut 20 mg.

Die Chemotherapie wird an den Tagen 1 bis 4 und an den Tagen 29 bis 32 (1. und 5. Woche) der Strahlentherapie verabreicht. Gesamtdosis der Bestrahlung 45 Gy, 1,8 Gy

täglich über 5 Wochen, Boost 5,4-9 Gy abhängig von Tumorgröße, Nodalstatus und Remission (Details siehe Originalpublikation von Flam, 1996).

13.7 Behandlungsdauer, Anzahl der Zyklen, s.o.

siehe 13.3

13.8 Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?

Bei einzelnen Patienten kann es zu einer schweren chemotherapie-induzierten Mukositis kommen. Wenn diese sich in seltenen Fällen schon während der ersten 4-tägigen Chemotherapiephase mit Schmerzen in der Mundschleimhaut manifestiert, kann erwogen werden, bei Fortführung der Bestrahlung auf die Gabe des zweiten Zyklus Chemotherapie zu verzichten oder die 5-FU-Dosis zu reduzieren.

Bei lebensbedrohlichen Nebenwirkungen (insbesondere schweren Infektionen, pulmonale Toxizität, Nephrotoxizität etc.) sollte auf den 2. Zyklus Chemotherapie verzichtet werden. Wenn möglich sollte die Strahlenbehandlung fortgeführt werden.

Abbruch der Chemotherapie mit 5 FU bei pektanginösen Beschwerden oder anderen ischämisch-vaskulären Ereignissen (z.B. Apoplex).

Mitomycin-Dosisreduktion im Zyklus 2 nach Grad-3/4-Hämatotoxizität nach Zyklus 1, bei höhergradiger Hämatotoxizität ggf. auch Unterbrechung der Radiochemotherapie für 1 Woche.

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

Besonders zu beachten sind synergistische Toxizitäten durch parallele Gabe von Strahlentherapie und zytostatischer Chemotherapie, insbesondere Schleimhaut-Toxizität im Bestrahlungsfeld.

Bei Patienten mit Analkarzinom auf der Basis einer Immunsuppression oder einer Immundefizienz muss die Indikationsstellung zur Chemotherapie besonders kritisch gestellt werden und die Überwachung unter laufender Therapie besonders sorgfältig sein, z. B. frühzeitige Diagnose von Infektionen.

13.10 Weitere Besonderheiten

Alternativ können auch das EORTC-Protokoll (Bartelink et al., 1997) oder das UKCCCR-Protokoll (Lancet 1996) eingesetzt werden. Vergleichende Studien zwischen diesen Protokollen bzw. mit dem RTOG/ECOG-Protokoll existieren nicht, so dass eine Überlegenheit eines der Protokolle nicht gesichert ist. Das RTOG/ECOG-Protokoll wurde von der Expertengruppe empfohlen, da es mit den höchsten Raten für kolostomiefreies Überleben und Gesamtüberleben (jeweils nach 4 Jahren) verbunden war und eine besondere Therapiemodifikation für Patienten mit lokal fortgeschrittenerem Tumorstadium bzw. Fehlen einer histologischen Remission nach 5 Wochen Radiochemotherapie enthält.

Die Radiochemotherapie des Analkarzinoms erfordert ein interdisziplinäres Team bestehend aus Fachärzten/innen für Viszeralchirurgie, für Innere Medizin und Gastroenterologie, für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie und für Strahlentherapie, die gemeinsam die Indikation zur Radiochemotherapie stellen und die Durchführung der Therapie überwachen.“

5.2 Bewertungsentscheidung

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

„XII. 5-Fluorouracil in Kombination mit Mitomycin und Bestrahlung bei Analkarzinom“.

Dabei wurden lediglich redaktionelle Änderungen vorgenommen.

6. 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 Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften 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.	Reinhardtstraße 37	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e. V. (BAI)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)	Uwierstraße 73	53173 Bonn
Deutscher Generikaverband e. V.	Kurfürstendamm 190 - 192	10707 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 wurde die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht.



Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung des Gemeinsamen Bundesausschusses gemäß § 91 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Vom 11. September 2012

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses hat am 11. September 2012 beschlossen, folgende Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie einzuleiten:

1. Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage VI – Off-Label-Use:
Irinotecan bei kleinzelligem Bronchialkarzinom (SCLC), extensive disease
2. Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage VI – Off-Label-Use:
5-Fluorouracil in Kombination mit Mitomycin und Bestrahlung bei Analkarzinom
3. Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage VII – aut idem:
Ergänzung der Anlage VII um eine Gruppe austauschbarer Darreichungsformen mit dem Wirkstoff Ribavirin

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 9. Oktober 2012 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 in elektronischer Form (z. B. per CD/DVD oder per E-Mail) als Word-Datei bzw. die Literatur als PDF-Dateien bis zum

9. November 2012

zu richten an:

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Arzneimittel
Wegelystraße 8
10623 Berlin

1. + 2. E-Mail zu Anlage VI: off-label-use@g-ba.de
3. E-Mail zu Anlage VII: aut-idem@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 eingesehen werden.

Berlin, den 11. September 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Hecken

6.1 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:
09. Oktober 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 08 06, 10596 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 A: „XII. 5-Fluorouracil in Kombination mit Mitomycin und Bestrahlung bei Analkarzinom“

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss „Arzneimittel“ des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 11. September 2012 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Anlage VI einzuleiten. Anlage VI der AM-RL soll wie folgt ergänzt werden:

- **in Teil A um XII. 5-Fluorouracil in Kombination mit Mitomycin und Bestrahlung bei Analkarzinom.**

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

9. November 2012

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 - Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung, Köln

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

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.

Muster		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:	http://www.kidney.org/professionals/doqi/doqi/nut_a19.html
<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
5-Fluorouracil in Kombination mit Mitomycin und Bestrahlung bei Analkarzinom“**

Literaturliste [Hier Institution / Firma eingeben] Indikation [Hier zutreffende Indikation eingeben]

Nr.	Feldbezeichnung	Text
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	

Beschluss



des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahme- verfahrens zur Änderung der Arzneimittel- Richtlinie (AM-RL): Anlage VI - Off-Label-Use 5-Fluorouracil in Kombination mit Mitomycin und Bestrahlung bei Analkarzinom

Vom 11. September 2012

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 11. September 2012 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 T. Monat JJJJ (BAnz-Nr. XX S. XX XXX), beschlossen:

I. Der Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie wird in Teil A eine Ziffer XII. wie folgt angefügt:

„XII. 5-Fluorouracil in Kombination mit Mitomycin und Bestrahlung bei Analkarzinom

1. Hinweise zur Anwendung von 5-Fluorouracil in Kombination mit Mitomycin und Bestrahlung bei Analkarzinom gemäß § 30 Abs. 2 AM-RL

a) Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation):

Die Behandlung mit 5-Fluorouracil (5-FU) und Mitomycin parallel zur Strahlentherapie ist angezeigt für nicht vorbehandelte Patienten mit Analkarzinom, bei denen die potenziell kurative operative Behandlung zum Verlust des natürlichen Darmausgangs führen würde.

Die Behandlung mit 5-Fluorouracil (5-FU) und Mitomycin parallel zur Strahlentherapie ist angezeigt für Patienten mit Rezidiv eines Analkarzinoms nach operativer Behandlung.

b) Behandlungsziel:

Vermeidung der abdominoperinealen Resektion und der dadurch notwendigen Anlage eines Kolostomas; damit Verbesserung der Lebensqualität durch Erhalt des natürlichen Darmausgangs. Im Vergleich zur alleinigen Radiotherapie: Verbesserung der lokalen Kontrollrate und Verlängerung des krankheitsspezifischen Überlebens.

c) Folgende Wirkstoffe sind zugelassen:

Keine.

d) Spezielle Patientengruppe:

Erstlinien-Therapie von Patienten mit Analkarzinom, bei denen die Indikation zur Radiotherapie gestellt wurde. Für Patienten mit einem Allgemeinzustand ECOG > 1

oder der Histologie eines Adenokarzinoms fehlen Daten klinischer Studien zur Bewertung der Radiochemotherapie.

- e) Patienten, die nicht behandelt werden sollten:

Patienten mit Kontraindikationen, wie in den Fachinformationen der beiden Medikamente angegeben.

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

Nach dem RTOG/ECOG-Protokoll (Flam et al., 1996):

5-Fluorouracil 1000 mg/m² als Infusion über 24 Stunden Tage 1 - 4 und Tage 29 - 32, maximale Tagesdosis absolut 2.000 mg.

Mitomycin 10 mg/m² Tage 1 und 29 als Bolus i.v., maximale Dosis absolut 20 mg.

Die Chemotherapie wird an den Tagen 1 bis 4 und an den Tagen 29 bis 32 (1. und 5. Woche) der Strahlentherapie verabreicht.

Gesamtdosis der Bestrahlung 45 Gy, 1,8 Gy täglich über 5 Wochen, Boost 5,4-9 Gy abhängig von Tumorgroße, Nodalstatus und Remission (Details siehe Originalpublikation von Flam, 1996).

- g) Behandlungsdauer, Anzahl der Zyklen:

Siehe oben.

- h) Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?

Bei einzelnen Patienten kann es zu einer schweren chemotherapie-induzierten Mukositis kommen. Wenn diese sich in seltenen Fällen schon während der ersten 4-tägigen Chemotherapiephase mit Schmerzen in der Mundschleimhaut manifestiert, kann erwogen werden, bei Fortführung der Bestrahlung auf die Gabe des zweiten Zyklus Chemotherapie zu verzichten oder die 5-FU-Dosis zu reduzieren.

Bei lebensbedrohlichen Nebenwirkungen (insbesondere schweren Infektionen, pulmonale Toxizität, Nephrotoxizität etc.) sollte auf den 2. Zyklus Chemotherapie verzichtet werden. Wenn möglich sollte die Strahlenbehandlung fortgeführt werden.

Abbruch der Chemotherapie mit 5 FU bei pektanginösen Beschwerden oder anderen ischämisch-vaskulären Ereignissen (z.B. Apoplex).

Mitomycin-Dosisreduktion im Zyklus 2 nach Grad-3/4-Hämatotoxizität nach Zyklus 1, bei höhergradiger Hämatotoxizität ggf. auch Unterbrechung der Radiochemotherapie für 1 Woche.

- i) Nebenwirkungen/Wechselwirkungen, wenn diese über die zugelassene Fachinformation hinausgehen oder dort nicht erwähnt sind:

Besonders zu beachten sind synergistische Toxizitäten durch parallele Anwendung von Strahlentherapie und zytostatischer Chemotherapie, insbesondere Schleimhaut-Toxizität im Bestrahlungsfeld.

Bei Patienten mit Analkarzinom auf der Basis einer Immunsuppression oder einer Immundefizienz muss die Indikationsstellung zur Chemotherapie besonders kritisch gestellt werden und die Überwachung unter laufender Therapie besonders sorgfältig sein, z. B. frühzeitige Diagnose von Infektionen.

- j) Zustimmung des pharmazeutischen Unternehmers:

Die folgenden pharmazeutischen Unternehmer haben für ihre 5-Fluorouracil- und Mitomycin-haltigen Arzneimittel eine Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs abgegeben (Haftung des pharmazeutischen Unternehmers), sodass ihre Arzneimittel für die vorgenannte Off-Label-Indikation verordnungsfähig sind:

wird ergänzt

Nicht verordnungsfähig sind in diesem Zusammenhang die 5-Fluorouracil- und Mitomycin -haltigen Arzneimittel der Firmen

wird ergänzt

, da keine entsprechende Erklärung vorliegt.

2. Anforderungen an eine Verlaufsdokumentation gemäß § 30 Abs. 4 AM-RL:

Keine"

II. Die Änderung tritt am Tag nach ihrer Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 11. September 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage VI - Off-Label-Use 5-Fluorouracil in Kombination mit Mitomycin und Bestrahlung bei Analkarzinom

Vom 11. September 2012

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
3. Verfahrensablauf	3
4. Bewertungsverfahren.....	6
4.1 Bewertungsgrundlage	6
4.2 Bewertungsentscheidung	8

1. Rechtsgrundlage

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 Abschnittes K der AM-RL regelt, wann eine Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln im Off-Label-Use nicht gegeben ist. Für Arzneimittel, deren Anwendung in nicht zugelassenen Indikationen oder Indikationsbereichen nach Bewertung der Expertengruppen nicht dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis entspricht oder die medizinisch nicht notwendig oder unwirtschaftlich sind, ist eine Verordnungsfähigkeit dementsprechend nicht gegeben. Diese werden in Anlage VI Teil B der AM-RL aufgeführt.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Mit Briefdatum vom 6. März 2012 ist dem G-BA durch die Geschäftsstelle Kommissionen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) eine Bewertung der Expertengruppe Off-Label im Bereich Onkologie nach § 35c Abs. 1 SGB V zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis zur Anwendung von „5-Fluorouracil beim Analkarzinom in Kombination mit Mitomycin und/oder Bestrahlung und Mitomycin beim Analkarzinom in Kombination mit 5-Fluorouracil und/oder Bestrahlung“ zur Umsetzung in der Arzneimittel-Richtlinie zugeleitet worden.

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

Die vom Unterausschuss „Arzneimittel“ eingesetzte Arbeitsgruppe „Off-Label-Use“ hat die Empfehlung der Expertengruppe zur Anwendung von „5-Fluorouracil beim Analkarzinom in Kombination mit Mitomycin und/oder Bestrahlung und Mitomycin beim Analkarzinom in Kombination mit 5-Fluorouracil und/oder Bestrahlung“ überprüft und die Plausibilität festgestellt.

Die Expertengruppe kommt zusammenfassend zu folgendem Fazit:

„Der Off-Label-Einsatz ist berechtigt“

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

„XII. 5-Fluorouracil in Kombination mit Mitomycin und Bestrahlung bei Analkarzinom“ umzusetzen.

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 der Sitzung am 11. September 2012 wurde im Unterausschuss „Arzneimittel“ die Bewertung der Expertengruppe zur Anwendung von „5-Fluorouracil beim Analkarzinom in Kombination mit Mitomycin und/oder Bestrahlung und Mitomycin beim Analkarzinom in Kombination mit 5-Fluorouracil und/oder Bestrahlung“ als Empfehlung angenommen und deren Umsetzung in die Arzneimittel-Richtlinie abschließend beraten und konsentiert.

Der Unterausschuss hat in der Sitzung am 11. September 2012 nach § 10 Abs. 1, 1. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Übermittlung der Bewertung der Expertengruppe Off-Label mit Schreiben vom 1. März 2012		
10. Sitzung AG Off-Label-Use	9. Mai 2012	Annahme und Beratung der Umsetzung der Empfehlung der Expertengruppe zur Anwendung von „5-Fluorouracil beim Analkarzinom in Kombination mit Mitomycin und/oder Bestrahlung und Mitomycin beim Analkarzinom in Kombination mit 5-Fluorouracil und/oder Bestrahlung“ in die Arzneimittel-Richtlinie
62. Sitzung Unterausschuss Arzneimittel	11. September 2012	Konsentierung der Beschlussvorlage und Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens 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 stimmnahmeberechtigten Organisationen zur Verfügung zu stellen sind (§ 10 Abs. 2, 1. Kapitel Verfahrensordnung G-BA).

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

Eine Stellungnahme zur Richtlinienänderung ist durch Literatur (z.B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive einem standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, kann berücksichtigt werden.

Mit Abgabe einer Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in den Tragenden Gründen bzw. in der Zusammenfassenden Dokumentation wiedergegeben werden kann. Diese Dokumente werden jeweils mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V wird den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Folgende Organisationen werden angeschrieben:

Organisation	Straße	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (VFA)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e. V.	Reinhardtstraße 37	10117 Berlin
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.	Kurfürstendamm 190 - 192	10707 Berlin
Gesellschaft für Phytotherapie e. V.	Postfach 10 08 88	18055 Rostock
Pro Generika e. V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e. V.	Roggenstraße 82	70794 Filderstadt
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Deutsches Apothekerhaus Jägerstraße 49/50	10117 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin

Darüberhinaus wird die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht.

Berlin, den 11. September 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

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 zur Anwendung von „5-Fluorouracil beim Analkarzinom in Kombination mit Mitomycin und/oder Bestrahlung und Mitomycin beim Analkarzinom in Kombination mit 5-Fluorouracil und/oder Bestrahlung“ zu folgendem Fazit (Empfehlung an den G-BA); in der Fassung: 18.01.2012.

„13.1 Off-Label-Indikationen

Die Behandlung mit 5-Fluorouracil und Mitomycin parallel zur Strahlentherapie ist angezeigt für nicht vorbehandelte Patienten mit Analkarzinom, bei denen die potenziell kurative operative Behandlung zum Verlust des natürlichen Darmausgangs führen würde.

Die Behandlung mit 5-Fluorouracil und Mitomycin parallel zur Strahlentherapie ist angezeigt für Patienten mit Rezidiv eines Analkarzinoms nach operativer Behandlung.

13.2 Angabe des Behandlungsziels

Vermeidung der abdominoperinealen Rektumresektion und der dadurch notwendigen Anlage eines Kolostomas; damit Verbesserung der Lebensqualität durch Erhalt des natürlichen Darmausgangs. Im Vergleich zur alleinigen Radiatio: Verbesserung der lokalen Kontrollrate und Verlängerung des krankheitsspezifischen Überlebens.

13.3 Welche Wirkstoffe sind für die entsprechende Indikation zugelassen?

Keine.

13.4 Nennung der speziellen Patientengruppe

Erstlinien-Therapie von Patienten mit Analkanalkarzinom, bei denen die Indikation zur Radiotherapie gestellt wurde. Für Patienten mit einem Allgemeinzustand ECOG > 1 oder der Histologie eines Adenokarzinoms fehlen Daten klinischer Studien zur Bewertung der Radiochemotherapie.

13.5 Nicht behandelt werden sollten folgende Patienten

Patienten mit Kontraindikationen, wie in den Fachinformationen der beiden Medikamente angegeben.

13.6 Dosierung

Nach dem RTOG/ECOG-Protokoll (Flam et al., 1996):

5-Fluorouracil 1000 mg/m² als Infusion über 24 Stunden Tage 1 - 4 und Tage 29 - 32, maximale Tagesdosis absolut 2.000 mg.

Mitomycin 10 mg/m² Tage 1 und 29 als Bolus i.v., maximale Dosis absolut 20 mg.

Die Chemotherapie wird an den Tagen 1 bis 4 und an den Tagen 29 bis 32 (1. und 5. Woche) der Strahlentherapie verabreicht. Gesamtdosis der Bestrahlung 45 Gy, 1,8 Gy täglich über 5 Wochen, Boost 5,4-9 Gy abhängig von Tumorgröße, Nodalstatus und Remission (Details siehe Originalpublikation von Flam, 1996).

13.7 Behandlungsdauer, Anzahl der Zyklen, s.o.

siehe 13.3

13.8 Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?

Bei einzelnen Patienten kann es zu einer schweren chemotherapie-induzierten Mukositis kommen. Wenn diese sich in seltenen Fällen schon während der ersten 4-tägigen Chemotherapiephase mit Schmerzen in der Mundschleimhaut manifestiert, kann erwogen werden, bei Fortführung der Bestrahlung auf die Gabe des zweiten Zyklus Chemotherapie zu verzichten oder die 5-FU-Dosis zu reduzieren.

Bei lebensbedrohlichen Nebenwirkungen (insbesondere schweren Infektionen, pulmonale Toxizität, Nephrotoxizität etc.) sollte auf den 2. Zyklus Chemotherapie verzichtet werden. Wenn möglich sollte die Strahlenbehandlung fortgeführt werden.

Abbruch der Chemotherapie mit 5 FU bei pektanginösen Beschwerden oder anderen ischämisch-vaskulären Ereignissen (z.B. Apoplex).

Mitomycin-Dosisreduktion im Zyklus 2 nach Grad-3/4-Hämatotoxizität nach Zyklus 1, bei höhergradiger Hämatotoxizität ggf. auch Unterbrechung der Radiochemotherapie für 1 Woche.

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

Besonders zu beachten sind synergistische Toxizitäten durch parallele Gabe von Strahlentherapie und zytostatischer Chemotherapie, insbesondere Schleimhaut-Toxizität im Bestrahlungsfeld.

Bei Patienten mit Analkarzinom auf der Basis einer Immunsuppression oder einer Immundefizienz muss die Indikationsstellung zur Chemotherapie besonders kritisch gestellt werden und die Überwachung unter laufender Therapie besonders sorgfältig sein, z. B. frühzeitige Diagnose von Infektionen.

13.10 Weitere Besonderheiten

Alternativ können auch das EORTC-Protokoll (Bartelink et al., 1997) oder das UKCCCR-Protokoll (Lancet 1996) eingesetzt werden. Vergleichende Studien zwischen diesen Protokollen bzw. mit dem RTOG/ECOG-Protokoll existieren nicht, so dass eine Überlegenheit eines der Protokolle nicht gesichert ist. DAS RTOG/ECOG-Protokoll wurde von der Expertengruppe empfohlen, da es mit den höchsten Raten für kolostomiefreies Überleben und Gesamtüberleben (jeweils nach 4 Jahren) verbunden war und eine besondere Therapiemodifikation für Patienten mit lokal fortgeschrittenerem Tumorstadium bzw. Fehlen einer histologischen Remission nach 5 Wochen Radiochemotherapie enthält.

Die Radiochemotherapie des Analkarzinoms erfordert ein interdisziplinäres Team bestehend aus Fachärzten/innen für Viszeralchirurgie, für Innere Medizin und Gastroenterologie, für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie und für Strahlentherapie, die gemeinsam die Indikation zur Radiochemotherapie stellen und die Durchführung der Therapie überwachen.“

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

4.2 Bewertungsentscheidung

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

„XII. 5-Fluorouracil in Kombination mit Mitomycin und Bestrahlung bei Analkarzinom“.

Dabei wurden lediglich redaktionelle Änderungen vorgenommen.

6.2 Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen

Es sind keine Stellungnahmen eingegangen.

7. 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 5-Fluorouracil-haltiges oder ein Mitomycin-haltiges Arzneimittel besitzen, angeschrieben und um Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs ihrer Arzneimittel zur Anwendung von 5-Fluorouracil in Kombination mit Mitomycin und Bestrahlung bei Analkarzinom 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.