

# Tragende Gründe



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

## **zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI - Off-Label-Use Hydroxycarbamid bei chronischer myelomonozytärer Leukämie**

Vom 18. Juli 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 .....	8
6.1 Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens .....	10
6.2 Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen.....	28
7. Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs nach § 84 AMG .....	28

## 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 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 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 16. Juli 2012 ist dem G-BA durch die Geschäftsstelle Kommissionen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) eine Bewertung (Stand vom 21.08.2012) der Expertengruppe Off-Label im Bereich Onkologie nach § 35c Abs. 1 SGB V zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis zur Anwendung von Hydroxycarbamid bei chronischer myelomonozytärer Leukämie 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 Hydroxycarbamid bei chronischer myelomonozytärer Leukämie überprüft.

Die Expertengruppe kommt zu folgendem Fazit:

*„Zum Zeitpunkt der Konzeption der Wattel-Studie existierte kein für die Indikation der CMML arzneimittelrechtlich in Deutschland zugelassenes Zytostatikum. In der Expertengruppe wurde diskutiert, ob die Ergebnisse des Vergleichs gegen VP16<sup>1</sup> für eine Bewertung genutzt werden können. Ein Vergleich gegen Placebo scheidet aus ethischen Gründen aus.*

*Nach Bewertung der Expertengruppe belegt die Studie von Wattel et al. (1996) einen Nutzen der Hydroxycarbamidtherapie für CMML-Patienten. Der Überlebensvorteil von 11 Monaten im Median war nicht nur statistisch signifikant, sondern ist, insbesondere angesichts der ungünstigen Prognose der Patienten, klinisch relevant und stellt eine erhebliche Verbesserung der Therapiemöglichkeiten bei der CMML dar.*

...

*Zusammenfassend erscheint es nach Bewertung der Expertengruppe sachgerecht, VP16 gegen Hydroxycarbamid als aktive Wirksubstanz, die damals regelhaft zur CMML-Therapie, insbesondere bei Leukozytose eingesetzt wurde, zu vergleichen.“*

Der Unterausschuss Arzneimittel ist nach Würdigung der Bewertung der Expertengruppe und der Beratungen der Arbeitsgruppe Off-Label-Use zu dem Ergebnis gekommen, dass die sachgerechte Bearbeitung des erteilten Auftrages plausibel ist und die Empfehlung durch folgende Ergänzung der Anlage VI in Teil A

„XIV Hydroxycarbamid bei chronischer myelomonozytärer Leukämie“  
umzusetzen.

Aus dem Stellungnahmeverfahren haben sich keine Änderungen ergeben.

### **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.

---

<sup>1</sup> Etoposid

In der Sitzung am 12. Februar 2013 wurde im Unterausschuss Arzneimittel die Bewertung der Expertengruppe zur Anwendung von Hydroxycarbamid bei chronischer myelomonozytärer Leukämie als Empfehlung angenommen und deren Umsetzung in die Arzneimittel-Richtlinie abschließend beraten und konsentiert.

Der Unterausschuss hat in der Sitzung am 12. Februar 2013 nach § 10 Abs. 1, 1. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Der Unterausschuss wurde in seiner Sitzung am 7. Mai 2013 über den Eingang der Stellungnahme der Bundesärztekammer (BÄK) informiert. Da die von der BÄK eingereichte Stellungnahme keine umsetzbaren Änderungsvorschläge enthält, konnte von der Durchführung eines mündlichen Anhörungsverfahrens ausnahmsweise abgesehen werden.

Der Unterausschuss „Arzneimittel“ hat die Beschlussvorlage in der Sitzung am 11. Juni 2013 ohne weitere Änderungen konsentiert.

### Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung der AG/ UA	Datum	Beratungsgegenstand
Übermittlung der Bewertung der Expertengruppe Off-Label mit Schreiben vom 16. Juli 2012		
AG „Off-Label-Use“	24. September 2012	Beratung der Umsetzung der Empfehlung der Expertengruppe zu Hydroxycarbamid bei chronischer myelomonozytärer Leukämie in die Arzneimittel-Richtlinie
UA „Arzneimittel“	12. Februar 2013	Annahme der Empfehlung, Konsentierung der Beschlussvorlage und Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage VI
UA „Arzneimittel“	7. Mai 2013	Information über eingegangene Stellungnahmen
UA „Arzneimittel“	11. Juni 2013	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage VI
Plenum	18. Juli 2013	Beschlussfassung über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie

Berlin, den 18. Juli 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 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 zur Anwendung von Hydroxycarbamid bei chronischer myelomonozytärer Leukämie zu folgendem Fazit (Empfehlung an den G-BA); in der Fassung: 22.05.2012.

#### „12.1 Off-Label Indikationen

*Patienten/innen mit einer chronischen myelomonozytären Leukämie (CMML), definiert nach der FAB-Klassifikation mit einer Monozytose > 1.000/µl im Blut und einem Blastenanteil im Knochenmark < 30 %, bei denen eine Indikation für eine zytostatische Therapie besteht (siehe 12.4) oder bei Patienten mit CMML nach Übergang in eine akute myeloische Leukämie (Blastenanteil im Knochenmark > 30 %), die eine Kontraindikation für eine aggressive Induktionschemotherapie mit einem konventionellen AML-Protokoll aufweisen.*

#### 12.2 Angabe des Behandlungsziels

*Palliative Therapie zur Überlebenszeitverlängerung*

#### 12.3 Welche Wirkstoffe sind für die entsprechende Indikation zugelassen?

*Für eine Untergruppe der CMML-Patienten/innen ist 5-Azacitidine zugelassen: Patienten, die nicht für eine Behandlung mit allogener Stammzelltransplantation geeignet sind und eine CMML mit 10 – 29 % Knochenmarkblasten ohne myeloproliferative Störung aufweisen.*

#### 12.4 Nennung der speziellen Patientengruppe

*CMML-Patienten/innen, bei denen eine Indikation zur zytostatischen Chemotherapie besteht.*

*Eine Indikation zur zytostatischen Chemotherapie besteht in der Regel, wenn 2 der folgenden Merkmale vorliegen:*

- *Leukozyten >16.000/µl, Hämoglobin < 10 g/dl, Thrombozyten < 100.000/µl, Blasten im Knochenmark > 5 %, Splenomegalie > 5 cm unterhalb Rippenbogen*

*und / oder wenn eines der folgenden Merkmale vorliegt:*

- *zytologisch oder histologisch nachgewiesene Beteiligung anderer Organe als Milz, Leber und Lymphknoten, histologisch gesicherte Hautbeteiligung, zytologisch gesicherter Befall bei Pleura- / Perikarderguss oder Aszites.*

*Bei Patienten, bei denen eine allogene Stammzelltransplantation geplant ist und die ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium aufweisen, wie z. B. Blastenanteil im Knochenmark 10 % oder mehr, deutliche Leukozytose, ausgeprägte Splenomegalie oder Organinfiltration (siehe oben) sollte in Erwägung gezogen werden, durch Vorbehandlung mit Hydroxycarbamid eine Remission anzustreben.*

### **12.5 Ggf. Nennung der Patienten, die nicht behandelt werden sollen**

*Patienten mit Leukozyten < 5.000/µl, sofern keine zytologisch oder histologisch nachgewiesene therapiebedürftige Organbeteiligung vorliegt (siehe 12.4).*

### **12.6 Dosierung (z.B. Mono- oder Kombinationstherapie, gleichzeitig, zeitversetzt, Abstand usw.)**

*Initiale Dosis: 2 x 500 mg Hydroxycarbamid per os täglich.*

*Bei viszeraler Beteiligung, drohendem oder bereits erfolgten AML-Übergang: initiale Dosis 2 x 1.000 mg Hydroxycarbamid per os täglich.*

*Die weitere Dosierung soll dem Leukozytenverlauf angepasst werden. Es sollen Leukozytenwerte zwischen 5.000/µl und 10.000/µl angestrebt werden. In den Dosierungsempfehlungen der Phase 3-Studie von Wattel et al. wurde als maximale Tagesdosis 2 x 2 g angegeben.*

*Bei ausgeprägter Granulo- und/oder Thrombozytopenie sind engmaschige Blutbildkontrollen erforderlich und rechtzeitig eine Dosisreduktion von Hydroxycarbamid bzw. supportive Maßnahmen wie Antibiotikaprophylaxe und/oder Thrombozytentransfusionen in Erwägung zu ziehen.*

### **12.7 Behandlungsdauer, Anzahl der Zyklen**

*Es handelt sich um eine orale Dauertherapie, die so lange fortgeführt wird, wie die CMML ausreichend kontrolliert werden kann.*

### **12.8 Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?**

*Die Hydroxycarbamidtherapie soll abgebrochen werden, wenn auch bei der maximal tolerablen Dosis eine ausreichende Kontrolle der Leukozytose oder der Organinfiltration nicht (mehr) erreicht werden kann.*

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

*Insbesondere bei ausgeprägter Leukozytose muss mit der Entwicklung eines Tumorlysesyndroms gerechnet werden. Deshalb sind entsprechende Vorsichtsmaßnahmen zu ergreifen, eine ausreichende Diurese ist zu gewährleisten und ggf. die Gabe von Allopurinol in Betracht zu ziehen.*

*Häufige Nebenwirkungen sind Granulozytopenie, Anämie Thrombozytopenie und Hautreaktionen.*

*Die Fachinformation ist unbedingt zu beachten.*

### **12.10 Weitere Besonderheiten**

*Die Behandlung soll von einem/er Facharzt/ärztin für Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie durchgeführt werden.“*

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

## **5.2 Bewertungsentscheidung**

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

„13. Hydroxycarbamid bei chronischer myelomonozytärer Leukämie.“

Neben redaktionellen Anpassungen ergeben sich Änderungen im Vergleich zum ergänzenden Fazit der Expertengruppe hinsichtlich der Nennung der speziellen Patientengruppe.

Der unter 12.4 Nennung der speziellen Patientengruppe von der Expertengruppe aufgeführte Satz

„Bei Patienten, bei denen eine allogene Stammzelltransplantation geplant ist und die ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium aufweisen, wie z. B. Blastenanteil im Knochenmark 10 % oder mehr, deutliche Leukozytose, ausgeprägte Splenomegalie oder Organinfiltration (siehe oben) sollte in Erwägung gezogen werden, durch Vorbehandlung mit Hydroxycarbamid eine Remission anzustreben.“

wird nicht übernommen, da sich hierfür keine hinreichende Datengrundlage in der Bewertung findet.

In dem der Bewertung beigefügten Extraktionsbogen der maßgeblichen Studie von Wattel et al. (1996) finden sich Angaben zu weiteren Risikomerkmalen der speziellen Patientengruppe. Diese werden durch Ergänzung der nachfolgenden Sätze:

„Diese Merkmale sichern, dass keine Niedrigrisikopatienten therapiert werden. Nach heutigem Kenntnisstand sind zudem erhöhter Laktatdehydrogenase-Wert und ungünstiger Karyotyp als weitere Risikomekmale zu nennen.“

abgebildet.

## 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)	Ublerstraße 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

Gemäß § 91 Abs. 5 SGB V i. V. m. 1. Kapitel § 11 Abs. 2 der Verfahrensordnung des G-BA wurde zudem der Bundesärztekammer Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben, da der Gegenstand des Beschlusses die Berufsausübung der Ärzte berührt.

Darüber hinaus 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. Februar 2013**

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses hat am 11. Februar 2013 beschlossen, folgende Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie einzuleiten:

1. Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage VI – Off-Label-Use:

Hydroxycarbamid bei chronischer myelomonozytärer Leukämie

2. Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage VI – Off-Label-Use:

Imiquimod zur Behandlung analer Dysplasien als Präkanzerosen bei HIV

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 Ärztegesellschaften 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 12. März 2013 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-Datei bis zum

16. April 2013

zu richten an:

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Abteilung Arzneimittel  
Wegelystraße 8  
10623 Berlin

E-Mail zu 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. Februar 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Hecken

## 6.1 Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10598 Berlin

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

gemäß § 91 SGB V  
Unterausschuss  
"Arzneimittel"

**Besuchsadresse:**  
Wegelystraße 8  
10623 Berlin

**Ansprechpartner/in:**  
Dr. 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:**  
12. März 2013

**Stellungnahmeverfahren zu der Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage VI, Off-Label-Use: Ergänzung in Teil A: „XIII. Hydroxycarbamid bei chronischer myelomonozytärer Leukämie“**

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 12. Februar 2013 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung einzuleiten. Anlage VI der AM-RL soll wie folgt ergänzt werden:

- **in Teil A um XIII. Hydroxycarbamid bei chronischer myelomonozytärer Leukämie**

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

**16. April 2013**

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 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**

Die Abfrage zur Bestätigung der Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauches nach § 84 AMG erfolgt zu einem späteren Zeitpunkt.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gern zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen



i. A. Dr. Petra Nies  
stv. Abteilungsleiterin



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

gemäß § 91 SGB V  
Unterausschuss  
"Arzneimittel"

Besuchsadresse:  
Wegelystraße 8  
10623 Berlin

Ansprechpartner/in:  
Dr. 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:  
12. März 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

Bundesärztekammer  
Dezernat III  
Herr Dr. Zorn  
Herbert-Lewin-Platz 1  
10623 Berlin

**Stellungnahmemöglichkeit der Bundesärztekammer nach § 91 Abs. 5 SGB V zu einer  
Änderung der Arzneimittel-Richtlinie**

Sehr geehrter Herr Dr. Zorn,

gemäß § 91 Absatz 5 SGB V ist bei Beschlüssen des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), deren Gegenstand die Berufsausübung der Ärzte berührt, der Bundesärztekammer Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Der Unterausschuss Arzneimittel des G-BA hat in seiner Sitzung am 12. Februar 2013 beschlossen, ein Stellungsverfahren zur Änderung der Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie einzuleiten. Anlage VI der AM-RL soll im Teil A um:

- XIII. Hydroxycarbamid bei chronischer myelomonozytärer Leukämie

ergänzt werden.

Der Gemeinsame Bundesausschuss soll in der 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.

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

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.

Gemäß § 91 Abs. 5 SGB V i. V. m. 1. Kapitel § 11 Abs. 2 der Verfahrensordnung des G-BA wird der Bundesärztekammer Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben, da vorgesehen wird, dass die Behandlung mit Hydroxycarbamid bei chronischer myelomonozytärer Leukämie von einem Facharzt/ einer Fachärztin für Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie durchgeführt werden soll.

Im Rahmen Ihres Stellungnahmerechts nach § 91 Abs. 5a SGB V erhalten Sie bis zum

**16. April 2013**

Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme zum beigefügten Beschluss. Später bei uns eingegangene Stellungnahmen können nicht berücksichtigt werden.

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 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](mailto:off-label-use@g-ba.de)**

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.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gern zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen



i. A. Dr. 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.

<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

**Stellungnahmeverfahren zum Thema „Anlage VI – Off-Label-Use Hydroxycarbamid bei chronischer myelomonozytärer Leukämie“**

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:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	



# Beschluss



## **des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI - Off-Label-Use Hydroxycarbamid bei chronischer myelomonozytärer Leukämie**

Vom 12. Februar 2013

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 12. Februar 2013 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 TT. Monat JJJJ (BAnz-Nr. XX S. XX XXX), beschlossen:

I. Die Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie wird im Teil A wie folgt ergänzt:

„XIII. Hydroxycarbamid bei chronischer myelomonozytärer Leukämie

1. Hinweise zur Anwendung von Hydroxycarbamid bei chronischer myelomonozytärer Leukämie gemäß § 30 Abs. 2 AM-RL

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

Patienten/innen mit einer chronischen myelomonozytären Leukämie (CMML), definiert nach der FAB-Klassifikation mit einer Monozytose  $> 1.000/\mu\text{l}$  im Blut und einem Blastenanteil im Knochenmark  $< 30\%$ , bei denen eine Indikation für eine zytostatische Therapie besteht (siehe „Spezielle Patientengruppe“) oder bei Patienten mit CMML nach Übergang in eine akute myeloische Leukämie (AML, Blastenanteil im Knochenmark  $\geq 30\%$ ), die eine Kontraindikation für eine aggressive Induktionstherapie mit einem konventionellen AML-Protokoll aufweisen.

b) Behandlungsziel:

Palliative Therapie zur Überlebenszeitverlängerung

c) Folgende Wirkstoffe sind zugelassen:

Für eine Untergruppe der CMML-Patienten/innen ist 5-Azacytidine zugelassen: Patienten, die nicht für eine Behandlung mit allogener Stammzelltransplantation geeignet sind und eine CMML mit  $10 - 29\%$  Knochenmarkblasten ohne myeloproliferative Störung aufweisen.

d) Spezielle Patientengruppe:

CMML-Patienten/innen, bei denen eine Indikation zur zytostatischen Chemotherapie besteht.

Eine Indikation zur zytostatischen Chemotherapie besteht in der Regel, wenn 2 der folgenden Merkmale vorliegen:

- Leukozyten  $>16.000/\mu\text{l}$ , Hämoglobin  $< 10 \text{ g/dl}$ , Thrombozyten  $< 100.000/\mu\text{l}$ , Blasten im Knochenmark  $> 5 \%$ , Splenomegalie  $> 5 \text{ cm}$  unterhalb Rippenbogen

und / oder wenn eines der folgenden Merkmale vorliegt:

- zytologisch oder histologisch nachgewiesene Beteiligung anderer Organe als Milz, Leber und Lymphknoten, histologisch gesicherte Hautbeteiligung, zytologisch gesicherter Befall bei Pleura- / Perikarderguss oder Aszites.

Diese Merkmale sichern, dass keine Niedrigrisikopatienten therapiert werden. Nach heutigem Kenntnisstand sind zudem erhöhter Laktatdehydrogenase-Wert und ungünstiger Karyotyp als weitere Risikomerkmale zu nennen.

e) Patienten, die nicht behandelt werden sollten:

Patienten mit Leukozyten  $< 5.000/\mu\text{l}$ , sofern keine zytologisch oder histologisch nachgewiesene therapiebedürftige Organbeteiligung vorliegt (siehe „Spezielle Patientengruppe“).

f) Dosierung:

Initiale Dosis: 2 x 500 mg Hydroxycarbamid per os täglich.

Bei viszeraler Beteiligung, drohendem oder bereits erfolgten AML-Übergang: initiale Dosis 2 x 1.000 mg Hydroxycarbamid per os täglich.

Die weitere Dosierung soll dem Leukozytenverlauf angepasst werden. Es sollen Leukozytenwerte zwischen  $5.000/\mu\text{l}$  und  $10.000/\mu\text{l}$  angestrebt werden. In den Dosierungsempfehlungen der Phase 3-Studie von Wattel et al. (1996) wurde als maximale Tagesdosis 2 x 2 g angegeben.

Bei ausgeprägter Granulo- und/oder Thrombozytopenie sind engmaschige Blutbildkontrollen erforderlich und rechtzeitig eine Dosisreduktion von Hydroxycarbamid bzw. supportive Maßnahmen wie Antibiotikaprophylaxe und/oder Thrombozytentransfusionen in Erwägung zu ziehen.

g) Behandlungsdauer:

Es handelt sich um eine orale Dauertherapie, die so lange fortgeführt wird, wie die CMML ausreichend kontrolliert werden kann.

h) Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?

Die Hydroxycarbamidtherapie soll abgebrochen werden, wenn auch bei der maximal tolerablen Dosis eine ausreichende Kontrolle der Leukozytose oder der Organinfiltration nicht (mehr) erreicht werden kann.

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

Insbesondere bei ausgeprägter Leukozytose muss mit der Entwicklung eines Tumorlysesyndroms gerechnet werden. Deshalb sind entsprechende Vorsichtsmaßnahmen zu ergreifen, eine ausreichende Diurese ist zu gewährleisten und ggf. die Gabe von Allopurinol in Betracht zu ziehen.

Häufige Nebenwirkungen sind Granulozytopenie, Anämie, Thrombozytopenie und Hautreaktionen.

Die Fachinformation ist unbedingt zu beachten.

j) Weitere Besonderheiten

Die Behandlung soll von einem Facharzt/ einer Fachärztin für Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie durchgeführt werden.

k) Zustimmung des pharmazeutischen Unternehmers:

Die folgenden pharmazeutischen Unternehmer haben für ihre Hydroxycarbamid-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 Hydroxycarbamid-haltigen Arzneimittel der Firmen

*wird ergänzt*

, da keine entsprechende Erklärung vorliegt.

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

entfällt“

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](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 12. Februar 2013

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 (AM-RL): Anlage VI - Off-Label-Use Hydroxycarbamid bei chronischer myelomonozytärer Leukämie**

Vom 12. Februar 2013

### Inhalt

1. Rechtsgrundlage .....	2
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	2
3. Verfahrensablauf .....	3
4. Bewertungsverfahren.....	6
4.1 Bewertungsgrundlage .....	6
4.2 Bewertungsentscheidung .....	7

## 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 16. Juli 2012 ist dem G-BA durch die Geschäftsstelle Kommissionen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) eine aktualisierte Bewertung (Stand vom 22.05.2012) der Expertengruppe Off-Label im Bereich Onkologie nach § 35c Abs. 1 SGB V zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis zur Anwendung von Hydroxycarbamid bei chronischer myelomonozytärer Leukämie (CMML) 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 Hydroxycarbamid bei chronischer myelomonozytärer Leukämie überprüft und die Plausibilität festgestellt.

Die Expertengruppe kommt zu folgendem Fazit:

*„Zum Zeitpunkt der Konzeption der Wattel-Studie existierte kein für die Indikation der CMML arzneimittelrechtlich in Deutschland zugelassenes Zytostatikum. In der Expertengruppe wurde diskutiert, ob die Ergebnisse des Vergleichs gegen VP16<sup>1</sup> für eine Bewertung genutzt werden können. Ein Vergleich gegen Plazebo scheidet aus ethischen Gründen aus.*

*Nach Bewertung der Expertengruppe belegt die Studie von Wattel et al. (1996) einen Nutzen der Hydroxycarbamidtherapie für CMML-Patienten. Der Überlebensvorteil von 11 Monaten im Median war nicht nur statistisch signifikant, sondern ist, insbesondere angesichts der ungünstigen Prognose der Patienten, klinisch relevant und stellt eine erhebliche Verbesserung der Therapiemöglichkeiten bei der CMML dar.*

...

*Zusammenfassend erscheint es nach Bewertung der Expertengruppe sachgerecht, VP16 gegen Hydroxycarbamid als aktive Wirksubstanz, die damals regelhaft zur CMML-Therapie, insbesondere bei Leukozytose eingesetzt wurde, zu vergleichen.“*

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

„XIII. Hydroxycarbamid bei chronischer myelomonozytärer Leukämie“  
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 12. Februar 2013 wurde im Unterausschuss Arzneimittel die Bewertung der Expertengruppe zur Anwendung von Hydroxycarbamid bei chronischer myelomonozytärer Leukämie als Empfehlung angenommen und deren Umsetzung in die Arzneimittel-Richtlinie abschließend beraten und konsentiert.

Der Unterausschuss hat in der Sitzung am 12. Februar 2013 nach § 10 Abs. 1, 1. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

---

<sup>1</sup> Etoposid

### Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Übermittlung der Bewertung der Expertengruppe Off-Label mit Schreiben vom 16. Juli 2012		
11. Sitzung der AG Off-Label-Use	24. September 2012	Annahme und Beratung der Umsetzung der Empfehlung der Expertengruppe zu Hydroxycarbamid bei chronischer myelomonozytärer Leukämie in die Arzneimittel-Richtlinie
72. Sitzung des Unterausschuss Arzneimittel	12. Februar 2013	Konsentierung der Beschlussvorlage und 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 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 Ärztegesellschaften 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)	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

Gemäß § 91 Abs. 5 SGB V i. V. m. 1. Kapitel § 11 Abs. 2 der Verfahrensordnung des G-BA wird zudem der Bundesärztekammer Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben, da vorgesehen wird, dass die Behandlung von einem Facharzt/ einer Fachärztin für Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie durchgeführt werden soll.

Darüber hinaus wird die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht.

Berlin, den 12. Februar 2013

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 Hydroxycarbamid bei chronischer myelomonozytärer Leukämie zu folgendem Fazit (Empfehlung an den G-BA); in der Fassung: 22.05.2012.

#### „12.1 Off-Label Indikationen

*Patienten/innen mit einer chronischen myelomonozytären Leukämie (CMML), definiert nach der FAB-Klassifikation mit einer Monozytose > 1.000/µl im Blut und einem Blastenanteil im Knochenmark < 30 %, bei denen eine Indikation für eine zytostatische Therapie besteht (siehe 12.4) oder bei Patienten mit CMML nach Übergang in eine akute myeloische Leukämie (Blastenanteil im Knochenmark > 30 %), die eine Kontraindikation für eine aggressive Induktionschemotherapie mit einem konventionellen AML-Protokoll aufweisen.*

#### 12.2 Angabe des Behandlungsziels

*Palliative Therapie zur Überlebenszeitverlängerung*

#### 12.3 Welche Wirkstoffe sind für die entsprechende Indikation zugelassen?

*Für eine Untergruppe der CMML-Patienten/innen ist 5-Azacitidine zugelassen: Patienten, die nicht für eine Behandlung mit allogener Stammzelltransplantation geeignet sind und eine CMML mit 10 – 29 % Knochenmarkblasten ohne myeloproliferative Störung aufweisen.*

#### 12.4 Nennung der speziellen Patientengruppe

*CMML-Patienten/innen, bei denen eine Indikation zur zytostatischen Chemotherapie besteht.*

*Eine Indikation zur zytostatischen Chemotherapie besteht in der Regel, wenn 2 der folgenden Merkmale vorliegen:*

- *Leukozyten >16.000/µl, Hämoglobin < 10 g/dl, Thrombozyten < 100.000/µl, Blasten im Knochenmark > 5 %, Splenomegalie > 5 cm unterhalb Rippenbogen*

*und / oder wenn eines der folgenden Merkmale vorliegt:*

- *zytologisch oder histologisch nachgewiesene Beteiligung anderer Organe als Milz, Leber und Lymphknoten, histologisch gesicherte Hautbeteiligung, zytologisch gesicherter Befall bei Pleura- / Perikarderguss oder Aszites.*

*Bei Patienten, bei denen eine allogene Stammzelltransplantation geplant ist und die ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium aufweisen, wie z. B. Blastenanteil im Knochenmark 10 % oder mehr, deutliche Leukozytose, ausgeprägte Splenomegalie oder*

Organinfiltration (siehe oben) sollte in Erwägung gezogen werden, durch Vorbehandlung mit Hydroxycarbamid eine Remission anzustreben.

#### **12.5 Ggf. Nennung der Patienten, die nicht behandelt werden sollen**

Patienten mit Leukozyten < 5.000/ $\mu$ l, sofern keine zytologisch oder histologisch nachgewiesene therapiebedürftige Organbeteiligung vorliegt (siehe 12.4).

#### **12.6 Dosierung (z.B. Mono- oder Kombinationstherapie, gleichzeitig, zeitversetzt, Abstand usw.)**

Initiale Dosis: 2 x 500 mg Hydroxycarbamid per os täglich.

Bei viszeraler Beteiligung, drohendem oder bereits erfolgten AML-Übergang: initiale Dosis 2 x 1.000 mg Hydroxycarbamid per os täglich.

Die weitere Dosierung soll dem Leukozytenverlauf angepasst werden. Es sollen Leukozytenwerte zwischen 5.000/ $\mu$ l und 10.000/ $\mu$ l angestrebt werden. In den Dosierungsempfehlungen der Phase 3-Studie von Wattel et al. wurde als maximale Tagesdosis 2 x 2 g angegeben.

Bei ausgeprägter Granulo- und/oder Thrombozytopenie sind engmaschige Blutbildkontrollen erforderlich und rechtzeitig eine Dosisreduktion von Hydroxycarbamid bzw. supportive Maßnahmen wie Antibiotikaprophylaxe und/oder Thrombozytentransfusionen in Erwägung zu ziehen.

#### **12.7 Behandlungsdauer, Anzahl der Zyklen**

Es handelt sich um eine orale Dauertherapie, die so lange fortgeführt wird, wie die CMML ausreichend kontrolliert werden kann.

#### **12.8 Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?**

Die Hydroxycarbamidtherapie soll abgebrochen werden, wenn auch bei der maximal tolerablen Dosis eine ausreichende Kontrolle der Leukozytose oder der Organinfiltration nicht (mehr) erreicht werden kann.

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

Insbesondere bei ausgeprägter Leukozytose muss mit der Entwicklung eines Tumorzellsyndroms gerechnet werden. Deshalb sind entsprechende Vorsichtsmaßnahmen zu ergreifen, eine ausreichende Diurese ist zu gewährleisten und ggf. die Gabe von Allopurinol in Betracht zu ziehen.

Häufige Nebenwirkungen sind Granulozytopenie, Anämie Thrombozytopenie und Hautreaktionen.

Die Fachinformation ist unbedingt zu beachten.

#### **12.10 Weitere Besonderheiten**

Die Behandlung soll von einem/er Facharzt/ärztin für Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie durchgeführt werden.“

Die vollständige Bewertung 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 folgende Ziffer:

„13. Hydroxycarbamid bei chronischer myelomonozytärer Leukämie.“

Neben redaktionellen Anpassungen ergeben sich Änderungen im Vergleich zum ergänzenden Fazit der Expertengruppe haben sich hinsichtlich der Nennung der speziellen Patientengruppe.

Der unter 12.4 Nennung der speziellen Patientengruppe von der Expertengruppe aufgeführte Satz

„Bei Patienten, bei denen eine allogene Stammzelltransplantation geplant ist und die ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium aufweisen, wie z. B. Blastenanteil im Knochenmark 10 % oder mehr, deutliche Leukozytose, ausgeprägte Splenomegalie oder Organinfiltration (siehe oben) sollte in Erwägung gezogen werden, durch Vorbehandlung mit Hydroxycarbamid eine Remission anzustreben.“

wird nicht übernommen, da sich hierfür keine hinreichende Datengrundlage in der Bewertung findet.

In dem der Bewertung beigefügten Extraktionsbogen der maßgeblichen Studie von Wattel et al. (1996) finden sich Angaben zu weiteren Risikomerkmalen der speziellen Patientengruppe. Diese werden durch Ergänzung der nachfolgenden Sätze:

„Diese Merkmale sichern, dass keine Niedrigrisikopatienten therapiert werden. Nach heutigem Kenntnisstand sind zudem erhöhter Laktatdehydrogenase-Wert und ungünstiger Karyotyp als weitere Risikomekmale zu nennen.“

abgebildet.

## 6.2 Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Bundesärztekammer (BÄK)	16. April 2013

Ausweislich ihrer Stellungnahme hat die BÄK keine Ergänzungs- oder Änderungshinweise.

## 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 Hydroxycarbamid-haltiges Arzneimittel besitzen, angeschrieben und um Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs ihrer Hydroxycarbamid-haltigen Arzneimittel zur Anwendung bei chronischer myelomonozytärer Leukämie 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.