

# **Tragende Gründe zum Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie**

## **Einfügen eines Abschnittes H und Anfügen einer Anlage 9 in die Arzneimittel-Richtlinie nach § 35b Abs. 3 SGB V**

### **Inhaltsverzeichnis**

<b>1.</b>	<b>Gesetzlicher Auftrag</b>	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Erstellung eines Anhörungsentwurfs</b>	<b>2</b>
2.1	Formaler Ablauf der Beratungen	3
2.2	Einleitung des Anhörungsverfahrens	3
2.3	Eingegangene Stellungnahmen	4
2.4	Beratung der Stellungnahmen des Anhörungsverfahrens in der Arbeitsgruppe und im Unterausschuss	6
	Zeitlicher Beratungsverlauf	6
<b>3.</b>	<b>Bewertung der Stellungnahmen</b>	<b>7</b>
3.1	Stellungnahmen der Anhörungsberechtigten	7
3.2	Stellungnahmen der Nicht-Anhörungsberechtigten	9
<b>4.</b>	<b>Anmerkungen</b>	<b>16</b>
4.1	Abschnitt H der Arzneimittel-Richtlinie	16
4.2	Anlage 9, Teil A	16
4.3	Anlage 9, Teil B	16
<b>5.</b>	<b>Anhang</b>	<b>18</b>
5.1	Anhörungsberechtigte nach § 92 Abs. 3a SGB V	18
5.2	Anhörungsschreiben	19
5.3	Anhörungsentwurf	22

## 1. Gesetzlicher Auftrag

Nach § 35b Abs. 3 SGB V werden dem Gemeinsamen Bundesausschuss 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/ AMR) festlegen, welche zugelassenen Arzneimittel in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten verordnungsfähig sind.

## 2. Erstellung eines Stellungnahmeentwurfs

Dem Gemeinsamen Bundesausschuss wurden die folgenden Empfehlungen zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse der Expertengruppe Off-Label durch die Geschäftsstelle am Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte zugeleitet. Die Bewertungen sind auch auf den Internetseiten des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) veröffentlicht.

Wirkstoff/ Arzneimittel und Indikation	Stand	Briefdatum	Anmerkung
Irinotecan bei kleinzelligem Bronchialkarzinom (Therapie der extensive disease)  Zusatzinformation aufgrund aktueller Kongressdaten	20.07.2004	23.03.2005  29.08.2005	Modifizierung der Feststellung entsprechend Zusatzinformation zum Punkt 11.3: „Eine beim ASCO 2005 im Mai als Vortrag publizierte Phase III-Studie zeigt, dass Irinotecan/Cisplatin der Etoposid/Platin Therapie nicht überlegen ist. Diese Studie unterscheidet sich von der Noda-Studie hinsichtlich Patientenzahl, der Patientenpopulation und der Dosierung“  zum Punkt 12 Ergänzung unter 1.: „Es gibt eine weitere Studie (Hanna, ASCO 2005) die keine Überlegenheit zeigt.“
Exemestan zur adjuvanten Behandlung postmenopausaler Frauen mit Östrogen- und/oder Progesteronrezeptor positivem oder –	23.06.2005	02.08.2005	Zuleitung der Empfehlung einschließlich Minderheitenvotum

Wirkstoff/ Arzneimittel und Indikation	Stand	Briefdatum	Anmerkung
unbekanntem invasiven Mammakarzinom			
Inhalatives Interleukin-2 bei metastasiertem Nierenzellkarzinom	Juli 2005	29.08.2005	
Fluorouracil in der adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms	23.06.2005	30.08.2005	

Anm: Für die Empfehlung zu 5-Fluorouracil ohne Kombination mit Folinsäure in der (neo-) adjuvanten Therapie kolorektaler Karzinome (eingesendet mit Schreiben vom 7. November 2005) wurde am 1. März 2006 das Stellungnahmeverfahren nach § 92 Abs. 3a SGB V eingeleitet. Die Frist endete am 31. März 2006.

Voraussetzung für eine Beschlussfassung, welche zugelassenen Arzneimittel in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten verordnungsfähig sind, ist das Einfügen eines neuen Abschnittes in die Arzneimittel-Richtlinie, in dem der Bereich des sog. Off-Label-Use allgemein geregelt wird.

Die Konkretisierung des neuen Abschnittes der Arzneimittel-Richtlinie zum Off-Label-Use erfolgt durch Aufführen der bewerteten Arzneimittel in einer Anlage.

## 2.1 Formaler Ablauf der Beratungen

Der Unterausschuss „Arzneimittel“ hat zur Vorbereitung seiner Beratungen eine Arbeitsgruppe einberufen, die sich aus Vertretern der Kassen- und Ärzteseite sowie aus Patientenvertretern zusammensetzt.

In den vorbereitenden Sitzungen der Arbeitsgruppe am 7. Juli 2005 und 8. September 2005 wurde ein Vorschlag zum Einfügen eines Abschnitts H sowie einer Anlage 9 in die Arzneimittel-Richtlinie erarbeitet. Das Beratungsergebnis der Arbeitsgruppe wurde anschließend im Unterausschuss „Arzneimittel“ am 6. Oktober 2005 beraten.

Die Aufnahme der von der Expertengruppe bewerteten Arzneimittel (hier: Irinotecan beim kleinzelligen Bronchialkarzinom, Exemestan zur adjuvanten Behandlung des Mammakarzinoms, inhalatives Interleukin-2 beim metastasiertem Nierenzellkarzinom und 5-Fluorouracil in der adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms) in Teil A oder B der Anlage 9 wurden in der Arbeitsgruppe am 8. September 2005 und abschließend im Unterausschuss „Arzneimittel“ am 6. Oktober 2005 beraten.

## 2.2 Einleitung des Stellungnahmeverfahrens

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 15. November 2005 die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der

Arzneimittel-Richtlinie in der Fassung vom 31. August 1993 (BAnz. S. 11 155) beschlossen (Anlage 6.3).

Mit Schreiben vom 19. Dezember 2005 wurde den Stellungnahmeberechtigten nach § 92 Abs. 3a SGB V (Anlage 5.1) bis zum 27. Januar 2006 Gelegenheit zur Stellungnahme (Anlage 5.2) zur Richtlinienänderung gegeben. (Anlage 5.3).

### 2.3 Eingegangene Stellungnahmen

Aufgrund des Stellungnahmeschreibens sind folgende Stellungnahmen stellungnahmeberechtigter Organisationen eingegangen:

Stellungnahmeberechtigte Organisation:	Briefdatum:	Eingangsdatum:	Anmerkung:
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (VFA)	26.01.2006	27.01.2006	
Gesellschaft anthroposophischer Ärzte	26.01.2006	26.01.2006	
Gesellschaft für Phytotherapie e.V. (GPT)	03.01.2006	03.01.2006	keine inhaltliche Stellungnahme
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI)	25.01.2006	26.01.2006	

Zudem sind weitere Stellungnahmen nicht stellungnahmeberechtigter Organisationen eingegangen:

Nicht Stellungnahmeberechtigte Organisation:	Briefdatum:	Eingangsdatum:	Anmerkung:
Deutsche Morbus Crohn/Colitis ulcerosa Vereinigung DCCV	03.01.2006	03.01.2006	
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie	27.01.2006	27.01.2006	
Deutsche Alzheimer Gesellschaft	25.01.2006	25.01.2006	
Deutsche Krebsgesellschaft	27.01.2006	27.01.2006	
Deutsche Sarkoidose Vereinigung	20.01.2006	20.01.2006	
Klinik für Neurologie, Philipps-Universität Marburg	17.01.2006	20.01.2006	keine inhaltliche Stellungnahme
Mukoviszidose eV	20.01.2006	20.01.2006	
Deutscher Psoriasis Bund eV	17.01.2006	17.01.2006	

## 2.4 Beratung der Stellungnahmen des Stellungnahmeverfahrens in der Arbeitsgruppe und im Unterausschuss

Alle Stellungnahmen incl. Literatur sind an die Mitglieder des Unterausschusses „Arzneimittel“ per CD-ROM mit Schreiben vom 10. Februar 2006 verschickt worden.

Die eingegangenen Stellungnahmen und die aktuelle medizinisch-wissenschaftliche Literatur, wie in den Stellungnahmen benannt, wurden detailliert analysiert und hinsichtlich ihrer Aussagefähigkeit für die Beratung des Ausschusses bewertet.

In der Sitzung der Arbeitsgruppe am 3. März 2006 wurden die Stellungnahmen zum Stellungnahmeentwurf vorgestellt und bezüglich aller stellungnahmebezogener sowie weiterer Punkte abschließend zusammenfassend diskutiert.

In der 25. Sitzung des Unterausschusses am 7. März 2006 wurde der daraus resultierende Vorschlag zur Änderung der AMR und in der 26. Sitzung des Unterausschusses am 6. April 2006 die entsprechende Beschlussvorlage (Beschlussentwurf und Tragende Gründe) für den Gemeinsamen Bundesausschuss konsentiert.

### Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung der AG/ UA/ G-BA	Datum	Beratungsgegenstand
Sitzung AG	7. Juli 2005	Beratung zur Einfügung eines Abschnitts H in die AMR
19. Sitzung UA „Arzneimittel“	6. Sept. 2005	Beratung zur Einfügung eines Abschnitts H in die AMR
Sitzung AG	8. Sept. 2005	Beratung zur Aufnahme einer Anlage 9 in die AMR
20. Sitzung UA „Arzneimittel“	6. Okt. 2005	Beratung zur Einfügung eines Abschnitts H und zur Aufnahme einer Anlage 9 in die AMR
21. Sitzung UA „Arzneimittel“	2. Nov. 2005	Beschlussvorlage zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der AMR
Sitzung AG	3. März 2006	Auswertung der Stellungnahmen
25. Sitzung UA „Arzneimittel“	7. März 2006	Beratung der Auswertung der Stellungnahmen
26. Sitzung UA „Arzneimittel“	6. April 2006	Abschließende Beratung und Konsentierung des Beschlussentwurfs und der Tragenden Gründe zur Änderung der AMR

### **3. Bewertung der Stellungnahmen**

#### **3.1 Stellungnahmen der Stellungnahmeberechtigten**

##### **BPI**

Der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie weist in seiner Stellungnahme darauf hin, dass auch die Firma Riemser eine Erklärung zum bestimmungsgemäßen Gebrauch für ihre 5-Fluorouracil-haltigen Arzneimittel abgegeben hat.

##### Bewertung:

Die entsprechende Anerkennung der Firma Riemser Arzneimittel AG wurde am 11. Januar 2006 von der Geschäftsstelle Kommissionen per Fax an den G-BA weitergeleitet. Eine Aufnahme der Riemser Arzneimittel AG zu den Firmen mit verordnungsfähigen 5-FU-haltigen Arzneimitteln und Streichung des Satzes „Nicht verordnungsfähig sind in diesem Zusammenhang die 5-Fluorouracil-haltigen Arzneimittel der Firma Riemser Arzneimittel AG, da keine entsprechende Erklärung vorliegt.“ (Anlage 9A, I. 5-Fluorouracil-haltige Arzneimittel; Punkt 1 j)) sollte erfolgen.

##### **Gesellschaft anthroposophischer Ärzte e. V.**

Die Stellungnahme der Gesellschaft anthroposophischer Ärzte e. V. durch Keller & Kollegen (Rechtsanwälte) in Stuttgart weist auf die Einbindung von Sachverstand und Fachkompetenz der Kommission C, D und E, soweit Arzneimittel der besonderen Therapierichtungen vorgesehen sind, hin.

##### Bewertung:

Da keine Arzneimittel der besonderen Therapierichtungen von der Richtlinienänderung betroffen sind, ist keine Änderung des Stellungnahmeentwurfs notwendig.

##### **Verband Forschender Arzneimittelhersteller**

Die Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller bezieht sich sowohl auf den Richtlinientext in Abschnitt H als auch auf die Umsetzung der Empfehlungen der Expertengruppe in Anlage 9.

1. Unter Abschnitt H sollte klargestellt werden, dass es sich nur um die Verordnungsfähigkeit zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung handelt und nicht um die generelle Verordnungsfähigkeit.

##### Bewertung:

Da der Gemeinsame Bundesausschuss die Arzneimittel-Richtlinie nur für die vertragsärztliche Versorgung beschliesst, ergibt sich hieraus kein Änderungsbedarf des Stellungnahmeentwurfs.

2. Nr. 24 könne zu Fehlinterpretationen dahingehend führen, dass alleinige Basis der Verordnung die Anlage 9 sei. Es würde insofern nicht der breite Sektor erfasst, für den noch keine Empfehlungen der Expertengruppen und keine Umsetzung in die Arzneimittel-Richtlinie erfolgt sei.

Bewertung:

Da Nr. 24 die generelle Zulässigkeit der Verordnung regelt, ergibt sich hieraus kein Änderungsbedarf des Stellungnahmeentwurfs.

3. Zu Nr. 29 wird gefordert, dass eine Aktualisierung zeitnah erfolgen soll. In Analogie zur Nutzenbewertung wird gefordert, dass nicht nur in geeigneten Abständen zu überprüfen sei, sondern auch auf Antrag des Herstellers.

Bewertung:

Da es dem Hersteller freisteht, von sich aus neuere Erkenntnisse dem Gemeinsamen Bundesausschuss anzuzeigen, sodass dieser dann entscheidet, eine Aktualisierung vorzunehmen, wird kein Änderungsbedarf bzgl. des Stellungnahmeentwurfs gesehen.

### **Stellungnahme der Firma Bristol-Myers Squibb über den VFA**

Die Firma Bristol-Myers Squibb schlägt in ihrer Stellungnahme vor, in Anlage 9A unter I. 5-Fluorouracil-haltige Arzneimittel, Punkt 1.c) Taxol aufzunehmen.

Bewertung:

Da das Arzneimittel Taxol mit dem arzneilich wirksamen Bestandteil Paclitaxel mittlerweile „zur adjuvanten Therapie von Patientinnen mit nodal-positivem Mammakarzinom im Anschluss an eine Anthrazyklin-/Cyclophosphamid-Therapie (AC)“ zugelassen ist, sollte Paclitaxel in Anlage 9A unter I. 5-Fluorouracil-haltige Arzneimittel; Punkt 1 c) werden.

### **Stellungnahme der Firma Pfizer Deutschland GmbH über den VFA**

Die Firma Pfizer gibt in ihrer Stellungnahme an,

1. dass die Studie von Hanna eine Gleichwertigkeit von Irinotecan/Cisplatin gegenüber Etoposid/Cisplatin und eine bessere Verträglichkeit von Irinotecan/Cisplatin zeige.

Bewertung:

Aus Ziffer 7 des Datenextraktionsbogens zur Bewertung des Abstracts zur Studie von Hannah (vgl. Schreiben der Geschäftsstelle Kommissionen vom 29.08.2005) ergibt sich, dass die Studie von Hannah auf den Nachweis der Überlegenheit und nicht der Gleichwertigkeit angelegt war. In Bezug auf die bessere Verträglichkeit wird auf Ziffer 24 bzw. 25 der Datenextraktionsbögen verwiesen.

2. dass einzelne Studien belegen, dass eine irinotecanbasierte Therapie auch bei Patienten mit refraktären SCLC eine wirksame Therapie darstellen könnte und im begründeten Fall als Second-Line-Therapie berechtigt sei.

Bewertung:

Da sich die Auswahl der Studien der Expertengruppe ausschließlich auf die First-Line-Therapie beschränkt, sollte in der Anlage 9B unter I. wie folgt ergänzt werden:

„I. Irinotecan (Campto®) zur Therapie des kleinzelligen Bronchialkarzinoms im Stadium extensive disease, First-Line-Therapie“

3. Es wird vorgeschlagen, die Vollpublikation der Hannah Studie abzuwarten (bisher liegt lediglich ein ASCO-Bericht vor) beziehungsweise die Ergebnisse derzeit noch laufender Phase-III-Studien.

Bewertung:

In einer aktuellen Recherche in Medline und Embase wurde dies nachvollzogen, es liegt wohl bis heute keine entsprechende Vollpublikation vor. Da die Expertengruppe eine Vollpublikation der Hannah-Studie bzw. die Veröffentlichung nicht abgewartet hat, sondern ihre Empfehlung aufgrund des ASCO-Berichtes modifiziert hat (vgl. Schreiben der Geschäftsstelle Kommissionen vom 29.08.2005), ist dies vom G-BA zu beachten.

### **3.2 Stellungnahmen der nicht Stellungnahmeberechtigten**

#### **Deutsche Morbus Crohn/ Colitis ulcerosa Vereinigung**

Die Deutsche Morbus Crohn/ Colitis ulcerosa Vereinigung weist in ihrer Stellungnahme daraufhin, dass ein Off-Label-Use weiterhin möglich sein sollte.

Bewertung:

Der jetzige Richtlinienentwurf trägt diesem Rechnung, sodass sich eine Änderung des Stellungnahmeentwurfs nicht ergibt.

#### **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie**

Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie weist in ihrer Stellungnahme auf folgende Punkte hin

1. dass die Umsetzung der Irinotecan-Feststellung durch den G-BA im Kontrast zu der Empfehlung der Off-Label-Expertengruppe steht.

Bewertung:

Die Onkologen waren bei der Erstellung der Feststellung einbezogen, insofern sollte zumindest innerhalb der Onkologen, die beteiligt waren, bekannt sein, dass die Off-Label-Expertengruppe eine Zusatzinformation zur Modifikation der Feststellung mit Stand 20. Juli 2004 geschickt hat.

2. dass Exemestan mittlerweile zugelassen ist.

Bewertung:

Da ein Exemestan-haltiges Arzneimittel mittlerweile zur adjuvanten Behandlung postmenopausaler Frauen mit Östrogen- und/oder Progesteronrezeptor-positivem oder –unbekanntem invasiven Mammakarzinom zugelassen ist, entfällt die Aufnahme in die Anlage 9B.

3. dass eine jährliche Überprüfung der Feststellungen durch die Expertengruppe erfolgen sollte.

Bewertung:

Da in Nr. 29 des Richtlinienentwurfs eine Überprüfung der Regelung vorgesehen ist und der Hersteller den G-BA von sich aus über neuere Erkenntnisse seinerseits informieren kann, besteht diesbezüglich kein Änderungsbedarf der Stellungnahmefassung.

4. dass die Expertengruppen die Freiheit haben sollten, auf eigene Initiative hin Überprüfungen vorzunehmen.

Bewertung:

Die Regelung der Beauftragung und Arbeitsweise der Expertengruppen erfolgt per Erlass durch das BMG und nicht durch die Arzneimittel-Richtlinie.

5. dass die Beurteilung des Nutzens eines Medikaments nicht auf Überlegenheit in bestimmten Situationen reduziert werden dürfe und damit ein genereller Ausschluss erfolge. Dies trage der Vielfältigkeit des Einsatzes nicht Rechnung.

Bewertung:

Da sich die Auswahl der Studien der Expertengruppe zu Irinotecan ausschließlich auf die First-Line-Therapie beschränkt, sollte in der Anlage 9B unter I wie folgt ergänzt werden:

„I. Irinotecan (Campto®) zur Therapie des kleinzelligen Bronchialkarzinoms im Stadium extensive disease, First-Line-Therapie“

6. Off-Label-Use darf nicht von der Zustimmung des pharmazeutischen Unternehmens abhängig gemacht werden.

Bewertung:

Da dies in § 35b Abs. 3 Satz 2 SGB V entsprechend vorgesehen ist, ergibt sich kein Änderungsbedarf der Stellungnahmefassung.

7. dass die Nr. 27 überflüssig sei.

Bewertung:

Nach dem Berufsrecht ist ein Arzt zur Meldung der Nebenwirkungen verpflichtet. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass sie nur in sehr begrenztem Falle gemeldet werden. So geht die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft davon aus, dass „die Erfassungsquote selbst für schwere UAW vermutlich bei nur fünf bis zehn Prozent“ liegt (Göttler 1999). Dementsprechend ist die Aufnahme von Nr. 27 zur Regelung des Off-Label-Use gerechtfertigt und eine Änderung der Stellungnahmefassung nicht erforderlich.

#### Literatur

Göttler, M.; Munter, K.-H.; Hasford, J. et al.: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen: zu viele Ärzte sind „meldemüde“, in: Dt. Ärztebl. 96 (1999), S. 1704-1706.

8. Die Regelung Nr. 28 wird begrüßt, jedoch wird eine zusätzliche Finanzierung gefordert.

#### Bewertung:

Eine Finanzierung ist nicht Gegenstand der Richtlinie. Zudem besteht derzeit kein entsprechender Bedarf, da der Beschlussentwurf in Anlage 9A keine besondere Dokumentation vorsieht. Eine Änderung der Stellungnahmefassung ist dementsprechend nicht erforderlich.

### **Deutsche Alzheimer-Gesellschaft**

Die Deutsche Alzheimer Gesellschaft bittet in ihrer Stellungnahme um Berücksichtigung der Anwendungsgebiete bei Demenz.

#### Bewertung

Derzeit liegen keine entsprechenden Bewertungen der Expertengruppen vor, sodass eine diesbezügliche Änderung der Stellungnahmefassung nicht erfolgen kann.

### **Deutsche Krebsgesellschaft**

1. Die Deutsche Krebsgesellschaft möchte zu den zur Stellungnahme berechtigten Organisationen aufgenommen werden.

#### Bewertung

Nach § 92 Abs. 3a SGB V sind den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer und der Apotheker sowie den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben. Die Krebsgesellschaft erfüllt nicht die gesetzlichen Voraussetzungen für eine Anerkennung als stellungnahmeberechtigte Organisation gemäß § 92 Abs. 3a SGB V, da sie keinen maßgeblichen Dachverband der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene darstellt.

2. Die Deutsche Krebsgesellschaft weist in ihrer Stellungnahme daraufhin, dass Nr. 24 so gefasst sei, dass zugelassene Arzneimittel in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten nur nach Aufnahme in Anlage 9A verordnungsfähig seien.

Bewertung:

In der Stellungnahmefassung findet sich in Nr. 24 das Wort „nur“ nicht. Der Unterausschuss hat vor dem Hintergrund, dass Off-Label-Use-Anwendungen von Arzneimitteln, die nicht durch die Expertengruppen bewertet und durch den G-BA in die AMR übernommen wurden, entsprechend den Kriterien des BSG-Urteils weiterhin verordnungsfähig sind, Nr. 24 der Stellungnahmefassung entsprechend ohne das Wort „nur“ formuliert. Eine Änderung der Stellungnahmefassung in diesem Punkt ist somit nicht notwendig.

3. dass die Verordnungsfähigkeit unabhängig vom pharmazeutischen Unternehmer gemacht werden solle.

Bewertung:

Da dies in § 35b Abs. 3 Satz 2 SGB V entsprechend vorgesehen ist, ergibt sich kein Änderungsbedarf der Stellungnahmefassung.

4. dass die Anlage 9B wie eine Negativliste sei und kontinuierlich überarbeitet werden müsste.

Bewertung:

Eine entsprechende Regelung ist in Nr. 29 der Stellungnahmefassung vorgesehen, sodass sich kein weiterer Änderungsbedarf diesbezüglich ergibt.

5. dass die berufsrechtlich begründete Anzeigepflicht ausreichend sei.

Bewertung:

Nach dem Berufsrecht ist ein Arzt verpflichtet zur Meldung der Nebenwirkungen. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass sie nur in sehr begrenztem Falle gemeldet werden. So geht die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft davon aus, dass „die Erfassungsquote selbst für schwere UAW vermutlich bei nur fünf bis zehn Prozent“ liegt (Göttler 1999). Dementsprechend ist die Aufnahme von Nr. 27 zur Regelung des Off-Label-Use gerechtfertigt und eine Änderung der Stellungnahmefassung nicht erforderlich.

Literatur

Göttler, M.; Munter, K.-H.; Hasford, J. et al.: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen: zu viele Ärzte sind „meldemüde“, in: Dt. Ärztebl. 96 (1999), S. 1704-1706.

6. dass eine Ermächtigungsgrundlage für spezifische Dokumentationserfordernisse bei Arzneimitteln fehle, da der § 135 SGB V für zulassungspflichtige Arzneimittel keine Anwendung findet.

Bewertung

Das ärztliche Berufsrecht, das Underreporting von Nebenwirkung sowie die besondere Sorgfaltspflicht bei der Anwendung von Arzneimitteln im Off-Label-Use sprechen für eine entsprechende Regelung in Nr. 28 der Stellungnahmefassung, sodass kein Änderungsbedarf der Stellungnahmefassung gesehen wird.

7. dass die Bewertung von Irinotecan keine Überlegenheit, aber auch keine Unterlegenheit zeige.

Bewertung:

Dies ist so nicht korrekt, da das Design der Hannah-Studie auf Überlegenheit angelegt war (vgl. Ziffer 7 des Datenextraktionsbogens zur Bewertung des Abstracts zur Studie von Hannah, Schreiben der Geschäftsstelle Kommissionen vom 29.08.2005). Außerdem muss der Nachweis der Überlegenheit gegenüber den zugelassenen Arzneimitteln erfolgen sowie eine Verbesserung des Nebenwirkungsmanagements. Angesichts der Vielzahl zugelassener Arzneimittel zur Behandlung des kleinzelligen Bronchialkarzinoms zum Zeitpunkt der Entscheidung ist es nicht vorstellbar, dass es Therapiesituationen gibt, wo tatsächlich eine Versorgungslücke entstehen könnte. Dementsprechend ergibt sich kein Änderungsbedarf der Stellungnahmefassung.

8. dass der G-BA für die Aufnahme von Behandlungen in die GKV kein Erkenntnismaterial, das nicht vollständig vorliegt, akzeptieren sollte.

Bewertung:

Da die Expertengruppe eine Vollpublikation der Hannah-Studie bzw. die Veröffentlichung nicht abgewartet hat, sondern ihre Empfehlung aufgrund des ASCO-Berichtes modifiziert hat (vgl. Schreiben der Geschäftsstelle Kommissionen vom 29.08.2005), ist dies vom G-BA zu beachten.

9. dass der G-BA von der Bewertung der Expertengruppe abweiche

Bewertung:

Da die Expertengruppe eine Vollpublikation der Hannah-Studie bzw. die Veröffentlichung nicht abgewartet hat, sondern ihre Empfehlung aufgrund des ASCO-Berichtes modifiziert hat (vgl. Schreiben der Geschäftsstelle Kommissionen vom 29.08.2005), ist dies vom G-BA zu beachten.

10. hinsichtlich der Notwendigkeit eines Off-Label-Use wird auf den Bundesverfassungsgerichtsbeschluss vom 06.12.2005, Az.: 1 BvR 347/98 hingewiesen und dieser zitiert.

Bewertung:

Der zitierte Bundesverfassungsgerichtsbeschluss ist auf den vorliegenden Fall nicht anwendbar, da keine ausfüllungsbedürftigen Versorgungslücken bestehen. Für die in Rede stehende Off-Label-Use Indikation von Irinotecan stehen zugelassene Fertigarzneimittel als therapeutische Alternativen zur Verfügung. Ein Änderungsbedarf der Stellungnahmefassung ergibt sich somit nicht.

11. zum Ausschluss von Exemestan wird darauf hingewiesen, dass hier eine Versorgungslücke bestünde, welche niemals abstrakt, sondern konkret zu prüfen sei.

Bewertung:

Angesichts der Zulassung der anderen Aromatasehemmer zum Zeitpunkt der Entscheidung ist nicht vorstellbar, dass es Therapiesituationen gibt, wo tatsächlich eine Versorgungslücke vorgelegen hätte. Eine solche Konstellation benennt die Gesellschaft auch nicht. Aufgrund der erfolgten Zulassungserweiterung ist Exemestan jedoch in Anlage 9B zu streichen.

### **Deutsche Sarkoidose Vereinigung**

Die Deutsche Sarkoidose Vereinigung weist in ihrer Stellungnahme auf die mögliche Bewertung verschiedener Mittel bei der Sarkoidose hin.

Bewertung:

Eine Expertengruppe, die sich hiermit befasst, ist derzeit nicht durch das BMG eingerichtet, insofern sind entsprechende Feststellungen nicht zu erwarten, die dem G-BA zur Beschlussfassung zugeleitet werden. Darüberhinaus ergibt sich ein Änderungsbedarf der Stellungnahmefassung aus der Stellungnahme der Deutschen Sarkoidose Vereinigung nicht.

### **Klinik für Neurologie, Prof. Dr. W. H. Oertel, Philipps-Universität Marburg,**

Herr Prof. Dr. Oertel begrüßt in seiner Stellungnahme die vorgesehene Änderung der Arzneimittel-Richtlinie.

Bewertung:

Es ergibt sich kein Änderungsbedarf der Stellungnahmefassung aus der Stellungnahme.

### **Gesellschaft für Mukoviszidose e.V.**

Die Gesellschaft für Mukoviszidose e.V. schlägt in ihrer Stellungnahme vor, den Off-Label-Gebrauch von Bisphosphonaten bei Patienten mit Mukoviszidose zur Prävention der Osteoporose zu bewerten.

Bewertung:

Eine diesbezügliche Expertengruppe ist vom Ministerium nicht eingerichtet, insofern kann keine Beauftragung stattfinden und es ist auch nicht mit entsprechenden Feststellungen zu rechnen. Darüberhinaus ergibt sich kein Änderungsbedarf der Stellungnahmefassung aus der Stellungnahme.

**Deutscher Psoriasis-Bund**

Der Deutsche Psoriasis Bund beantragt die Bewertung verschiedener Wirkstoffe im Off-Label-Use.

Bewertung:

Da eine entsprechende Expertenkommission nicht vom Bundesministerium für Gesundheit eingerichtet ist, sind auch Feststellungen, auf die der Gemeinsame Bundesausschuss seine Beschlussfassungen fußen könnte, nicht vorliegend und auch nicht zu erwarten. Darüberhinaus ergibt sich kein Änderungsbedarf der Stellungnahmefassung aus der Stellungnahme.

## **4. Anmerkungen**

### **4.1 Abschnitt H der Arzneimittel-Richtlinie**

Die Regelungen der Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use) werden in einem eigenen Abschnitt H der Arzneimittel-Richtlinie aufgeführt. Zum Zwecke der Konkretisierung dieses Abschnitts H wird eine Anlage 9 mit den Teilen A und B angefügt.

### **4.2 Anlage 9, Teil A**

In Teil A der Anlage 9 werden verordnungsfähige Arzneimittel in zulassungsüberschreitenden Anwendungen (Off-Label-Use) aufgelistet (gemäß Nr. 24), sowie die Angaben zur ggf. notwendigen Verlaufsdokumentation (gemäß Nr. 28). Notwendige Voraussetzungen sind dafür die Zustimmung des pharmazeutischen Unternehmers (gemäß Nr. 24 a) sowie eine positive Empfehlung durch die Expertengruppe (gemäß Nr. 24 b). Bei der Übernahme der Empfehlungen der Expertengruppe prüft der Gemeinsame Bundesausschuss, ob die Anwendung des Wirkstoffes in der Off-Label-Indikation medizinisch notwendig oder wirtschaftlich ist (gemäß Nr. 24c).

Nach Überprüfung der Voraussetzungen werden in Teil A der Anlage 9 5-Fluorouracil-haltige Arzneimittel in der adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms aufgenommen.

### **4.3 Anlage 9, Teil B**

In Teil B der Anlage 9 werden nicht verordnungsfähige Wirkstoffe in zulassungsüberschreitenden Anwendungen (Off-Label-Use) aufgelistet (gemäß Nr. 25).

Nach Überprüfung der notwendigen Voraussetzungen wird vorgeschlagen, den Teil B der Anlage 9 wie folgt zu fassen:

#### I. Irinotecan (Campto®) zur Therapie des kleinzelligen Bronchialkarzinoms im Stadium extensive disease, First-line Therapie

##### *Erläuterung:*

Die Off-Label-Expertengruppe hat mitgeteilt, dass eine Studie (Noda 2002) eine Überlegenheit gegenüber einer der zugelassenen Standardtherapien aufgezeigt hat. In einer weiteren Studie (Hannah 2004) fand sich jedoch keine Überlegenheit.

Bei dem jetzigen Stand des Wissens ist eine Überlegenheit von Irinotecan beim kleinzelligen Bronchialkarzinom in der First-Line-Therapie im Stadium extensive disease nicht eindeutig nachgewiesen. Von daher besteht keine medizinische Notwendigkeit über die zugelassenen Arzneimittel hinaus, eine Versorgungslücke durch einen Off-Label-Gebrauch zu schließen.

## II. Inhalatives Interleukin-2 (Proleukin®) zur Therapie des Nierenzellkarzinoms

### *Erläuterung:*

Die Off-Label-Expertengruppe kommt zu folgendem Fazit:

Es existiert keine prospektiv randomisierte klinische Studie für die Indikation, mit der die Äquivalenz oder Überlegenheit einer ausschließlichen Interleukin-2 Inhalation oder eines Therapieregimes, das eine Inhalation von Interleukin-2 beinhaltet, im direkten Vergleich mit einer zugelassenen Therapie erwiesen werden konnte.

Es bestehen zur Interleukin-2-Inhalation bei der Indikation nur ganz vereinzelte kasuistische Schilderungen, die darauf verweisen, dass durch ein Protokoll, in dem (auch) Interleukin-2 inhaliert wurde, ein Behandlungserfolg palliativ erzielt worden ist, nachdem andere Verfahren versagt haben. Die Kasuistiken sind nicht im Detail überprüfbar und die Selektionskriterien für die Auswahl von Patienten, die bevorzugt von einer alleinigen oder zusätzlichen Interleukin-2-Inhalation profitieren, sind nicht abgesichert.

Die Expertengruppe kommt in ihrer Prüfung der Fragestellung zu dem Ergebnis, dass ein „Off-Label-Einsatz“ von Interleukin-2 in inhalativer Darreichung derzeit NICHT gerechtfertigt ist.

Zusammenfassend entspricht der zulassungsüberschreitende Einsatz nicht dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnis.

## 5. Anhang

### 5.1 Stellungnahmeberechtigte nach § 92 Abs. 3a SGB V

Firma	Strasse	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI)	Robert-Koch-Platz 4	10115 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e.V.	Postfach 10 03 36	70003 Stuttgart
Verband Forschender Arzneimittelhersteller	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e.V.	Am Hofgarten 5	53113 Bonn
Bundesverband der Arzneimittelimporteure e.V. (BAI)	Am Gaenslehen 4 – 6	83451 Piding
Bundesverband der Arzneimittelhersteller e.V. (BAH)	Ubierstraße 73	53173 Bonn
Deutscher Generikaverband e.V. Haus der Verbände	Littenstraße 10	10179 Berlin
Deutscher Apothekerverband e.V. (DAV)	Carl-Mannich-Straße 26	65760 Eschborn/Ts
Gesellschaft für Phytotherapie e.V. Geschäftsstelle	Siebengebirgsallee 24	50939 Köln

## 5.2 Stellungnahmeschreiben



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

gemäß § 91 Abs. 5 SGB V  
Unterausschuss „Arzneimittel“

Besuchsadresse:  
Auf dem Seidenberg 3a  
53721 Siegburg

Ihr Ansprechpartner:  
Petra Nies

Telefon:  
02241-9388-394

Telefax:  
02241-9388-36

E-Mail:  
petra.nies@g-ba.de

Internet:  
www.g-ba.de

Unser Zeichen:  
pn

Datum:  
19. Dez. 2005

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 1763, 53707 Siegburg

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

### Stellungnahmeverfahren im Rahmen der Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMR) nach § 35b Abs. 3 i.V.m. Abs. 2 Satz 1 SGB V (Off-Label-Use)

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Gemeinsame Bundesausschuss hat am 15. November 2005 beschlossen, das  
Stellungnahmeverfahren zur Änderung der AMR in Bezug auf die Verordnungsfähigkeit  
von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-  
Label-Use) einzuleiten.

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

**27.01.2006**

Stellung zu nehmen. Später bei uns eingegangene Stellungnahmen können nicht  
berücksichtigt werden.

Nach § 35b Abs. 3 i. V. m. Abs. 2 Satz 1 SGB V leiten die Expertengruppen Off-Label  
dem G-BA Bewertungen zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse über die  
Anwendung von Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten als  
Empfehlung zu. Der Gemeinsame Bundesausschuss legt in der Richtlinie nach § 92  
Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V (Arzneimittel-Richtlinie) fest, welche zugelassenen  
Arzneimittel in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten verordnungsfähig sind.

Hierzu beabsichtigt der G-BA, einen neuen Abschnitt H in die Arzneimittel-Richtlinie  
einzufügen. Die Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht  
zugelassenen Anwendungsgebieten wird zu den einzelnen Wirkstoffen in der Anlage 9  
konkretisiert.

Der Gemeinsame Bundesausschuss ist eine juristische Person des öffentlichen Rechts nach § 91 SGB V. Der Gemeinsame Bundesausschuss wird gebildet von:  
AEV - Arbeiter-Ersatzkassenverband e.V., Siegburg · AOK-Bundesverband, Bonn · BKK Bundesverband, Essen · Bundesknappschaft, Bochum  
Bundesverband der landwirtschaftlichen Krankenkassen, Kassel · Deutsche Krankenhausgesellschaft, Düsseldorf · IKK-Bundesverband, Bergisch Gladbach  
Kassenärztliche Bundesvereinigung, Berlin · Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung, Köln · Verband der Angestellten Krankenkassen e.V., Siegburg



Bitte berücksichtigen Sie, dass die Expertengruppe nach § 35 Abs. 3 SGB V ihre Feststellungen zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis bereits zur Anhörung gestellt und ausgewertet haben.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beurteilt die Übernahme der Empfehlungen in die Arzneimittel-Richtlinie insbesondere unter den Gesichtspunkten der medizinischen Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zum Richtlinienentwurf bitten wir Sie von daher Stellung zu nehmen zur

1. medizinischen Notwendigkeit
2. und Wirtschaftlichkeit.

Erläuterungen zur Umsetzung von Empfehlungen der Expertengruppe Off-Label in der Arzneimittel-Richtlinie entnehmen Sie bitte der beigefügten Anlage.

Sollten Sie Ihre Stellungnahme zum Richtlinienentwurf durch wissenschaftliche Literatur begründen, ist diese Ihrer Stellungnahme im Volltext beizufügen. Für diesen Fall ergänzen Sie Ihre Stellungnahme obligat durch standardisierte und vollständige Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisse.

Näheres zur Aufbereitung der Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisse entnehmen Sie bitte dem beigefügten Begleitblatt „Literaturverzeichnis“.

Ihre Stellungnahme richten Sie bitte sowohl in Papier- als auch in elektronischer Form als Word-Datei (per CD oder E-Mail) an:

**Gemeinsamer Bundesausschuss  
Unterausschuss „Arzneimittel“  
Auf dem Seidenberg 3a  
53721 Siegburg  
E-mail: [off-label-use@g-ba.de](mailto:off-label-use@g-ba.de)**



Ist die Zusendung in elektronischer Form nicht möglich, so bitten wir um Zusendung der Papierform in dreifacher Ausfertigung.

Mit freundlichen Grüßen

i. A. Katrin Althoff  
Referentin

i. A. Petra Nies  
Referentin

**Anlagen**

Beschluss  
Erläuterungen zum Beschluss  
Begleitblatt zum Literaturverzeichnis

## 5.3 Stellungnahmeentwurf

### Beschluss

#### zur Einleitung eines Anhörungsverfahrens zur Änderung der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie/ AMR)

vom 15. November 2005

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 15. November 2005 die Einleitung eines Anhörungsverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in der Fassung vom 31. August 1993 (BAnz. 1993 S. 11 155), zuletzt geändert am [ ] (BAnz. S. [ ] [ ]), beschlossen:

- I. Nach Abschnitt G wird folgender neuer Abschnitt H eingefügt:
  - H. Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use)
24. Die Verordnung von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten ist zulässig, wenn die Expertengruppen nach § 35 b Abs. 3 S. 1 SGB V
  - a) mit Zustimmung des pharmazeutischen Unternehmers
  - b) eine positive Bewertung zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis über die Anwendung dieser Arzneimittel in den nicht zugelassenen Indikationen oder Indikationsbereichen als Empfehlung abgegeben haben
  - c) und der Gemeinsame Bundesausschuss die Empfehlung in diese Richtlinie übernommen hat (Anlage 9A).

25. Arzneimittel zur Anwendung in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten
- die nach Bewertung der Expertengruppen nicht dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis entsprechen oder
  - die medizinisch nicht notwendig oder
  - die unwirtschaftlich sind,
- werden in der Anlage 9B indikationsbezogen aufgeführt.
26. Der Vertragsarzt hat die Hinweise zur Anwendung der nach Nr. 24 positiv bewerteten Arzneimittel in den nicht zugelassenen Anwendungsgebieten zu beachten.
27. Der Vertragsarzt ist nach ärztlichem Berufsrecht verpflichtet, die bei der Anwendung der nach Nr. 24 verordnungsfähigen Arzneimittel beobachteten unerwünschten Arzneimittel Wirkungen (UAW) zu melden, insbesondere unter Angabe der Off-Label Indikation.
28. Im Falle von zulässigem Off-Label-Use im Sinne dieser Richtlinie ist gegebenenfalls eine Verlaufsdokumentation nach Anlage 9A erforderlich.
29. Der Gemeinsame Bundesausschuss überprüft in geeigneten Zeitabständen die in der Anlage 9 zusammengestellten Arzneimittel.

- II. Der Arzneimittel-Richtlinie wird zum Zwecke der Konkretisierung von Abschnitt H Nr. 24 und 25 folgende Anlage 9 angefügt.

„Teil A

Folgende Arzneimittel sind unter Beachtung der dazu gegebenen Hinweise in den nachfolgend aufgelisteten nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use) verordnungsfähig:

I. 5-Fluorouracil-haltige Arzneimittel

1. Hinweise zur Anwendung von 5-Fluorouracil gemäß Nr. 24

- a) nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation):  
5-Fluorouracil zur adjuvanten Chemotherapie des primären invasiven Mammakarzinoms
- b) Behandlungsziel:  
Kurativ
- c) Folgende Wirkstoffe sind für die Indikation Mammakarzinom zugelassen:  
Doxorubicin, Cyclophosphamid, Methotrexat, Epirubicin,  
Vindesin, Bendamustin  
Tamoxifen, Letrozol, Anastrozol
- d) Spezielle Patientengruppe (z.B. vorbehandelt, nicht vorbehandelt, Voraussetzungen wie guter Allgemeinzustand usw.):  
Ältere, postmenopausale, nodal-negative Patientinnen mit einem geringeren Rezidivrisiko (G1-Histologie) bei Vorliegen eines prognostisch ungünstigen Risikofaktors (negativer Hormonrezeptor-Status, Tumorgöße > 2 cm) und einem erhöhten Risiko für kardiale Toxizitäten anstelle eines anthrazyklinhaltigen Regimes
- e) Patienten, die nicht behandelt werden sollten:  
Entfällt

- f) Dosierung (z.B. Mono- oder Kombinationstherapie, gleichzeitig, zeitversetzt, Abstand):  
Im Rahmen einer Kombinationstherapie mit Cyclophosphamid, Methotrexat und Fluorouracil (CMF) ist folgende Dosierung des Fluorouracils anzuwenden:  
600 mg/m<sup>2</sup> intravenös,  
Tage 1 und 8, alle 4 Wochen.
- g) Behandlungsdauer, Anzahl der Zyklen:  
3 oder 6 Zyklen
- h) Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?  
Unverträglichkeit oder Progress
- i) Nebenwirkungen/Wechselwirkungen, wenn diese über die zugelassene Fachinformation hinausgehen oder dort nicht erwähnt sind:  
Entfällt
- j) Zustimmung des pharmazeutischen Unternehmers:  
Die folgenden pharmazeutischen Unternehmer haben für ihre 5-Fluorouracil-haltigen Arzneimittel eine Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs abgegeben (Haftung des pharmazeutischen Unternehmers), sodass ihre Arzneimittel für die vorgenannte Off-Label-Indikation verordnungsfähig sind:  
Betapharm Arzneimittel GmbH  
Biosyn Arzneimittel GmbH  
EBEWE Pharma GmbH  
Gry-Pharm GmbH  
HAEMATO-pharm Gesell. F. pharm. Dienstleistungen u. Präparate  
Hexal AG  
Medac Gesell. f. klinische Spezialpräparate mbH  
Neocorp AG  
Onkoworks GmbH  
Ribosepharm GmbH  
Stada Arzneimittel AG  
Nicht verordnungsfähig sind in diesem Zusammenhang die 5-

Fluorouracil-haltigen Arzneimittel der Firma Riemser  
Arzneimittel AG, da keine entsprechende Erklärung vorliegt.

2. Anforderungen an eine Verlaufsdocumentation gemäß Nr. 28:  
Entfällt.

Teil B

Folgende Wirkstoffe sind in den nachfolgend aufgelisteten  
zulassungsüberschreitenden Anwendungen (Off-Label-Use) nicht  
verordnungsfähig:

- I. Irinotecan (Campto®) zur Therapie des kleinzelligen  
Bronchialkarzinoms im Stadium extensive disease
- II. Exemestan (Aromasin®) zur adjuvanten Therapie des  
Mammakarzinoms
- III. Inhalatives Interleukin-2 (Proleukin®) zur Therapie des  
Nierenzellkarzinoms“

III. Die bisherigen Abschnitte H bis L werden die Abschnitte I bis M.

IV. Die Änderungen treten am Tage nach ihrer Veröffentlichung im  
Bundesanzeiger in Kraft.

Siegburg, den 15. November 2005

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Der Vorsitzende

Dr. jur. R. Hess

## **Erläuterung zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie**

### **Regelungen in der Arzneimittel-Richtlinie zur Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten**

#### **1. Gesetzlicher Auftrag**

Nach § 35b Abs. 3 SGB V werden dem Gemeinsamen Bundesausschuss die Bewertungen der vom BMGS 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, als Empfehlung zur Beschlussfassung zugeleitet.

Der Gemeinsame Bundesausschuss legt in der Richtlinie nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V (Arzneimittel-Richtlinie) fest, welche zugelassenen Arzneimittel in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten ordnungsfähig sind.

#### **2. Erläuterungen zum Richtlinienentwurf**

##### **2.1 Neuer Abschnitt H der Arzneimittel-Richtlinie**

Die Regelungen zur Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use) werden in einem eigenen Abschnitt H der Arzneimittel-Richtlinie aufgeführt. Zum Zwecke der Konkretisierung wird eine Anlage 9 mit den Teilen A und B angefügt. In Teil A werden die Arzneimittel aufgelistet, die in den aufgeführten nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use) unter den dort genannten Modalitäten ordnungsfähig sind. In Teil B werden die Wirkstoffe aufgelistet, die in den aufgeführten zulassungsüberschreitenden Anwendungen (Off-Label-Use) nicht ordnungsfähig sind.

##### **2.2 Umsetzung der Empfehlungen der Expertengruppe Off-Label**

Dem Gemeinsamen Bundesausschuss wurden folgende Empfehlungen zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse der Expertengruppe Off-Label durch die Geschäftsstelle beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte zugeleitet. Die Feststellungen sind auch auf den Internetseiten des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) veröffentlicht.

Wirkstoff/ Arzneimittel und Indikation	Bewertung
<p>Irinotecan bei kleinzelligem Bronchiakarzinom (Therapie der extensive disease)</p> <p>Nachgereichte Zusatzinformation der Off-Label-Expertengruppe:</p> <p>zum Punkt 11.3: „Eine beim ASCO 2005 im Mai als Vortrag publizierte Phase III-Studie zeigt, dass Irinotecan/Cisplatin der Etoposid/Platin-Therapie nicht überlegen ist. Diese Studie unterscheidet sich von der Noda-Studie hinsichtlich Patientenzahl, der Patientenpopulation und der Dosierung“</p> <p>zum Punkt 12 Ergänzung unter 1.: „Es gibt eine weitere Studie (Hanna, ASCO 2005) die keine Überlegenheit zeigt.“:</p>	<p>Bei dem jetzigen Stand des Wissens ist eine Überlegenheit von Irinotecan beim kleinzelligen Bronchiakarzinom in der First-Line-Therapie im Stadium extensive disease nicht eindeutig nachgewiesen.</p> <p>Von daher besteht keine medizinische Notwendigkeit über die zugelassenen Arzneimittel hinaus, eine Versorgungslücke durch einen Off-Label-Gebrauch zu schließen.</p>
<p>Exemestan zur adjuvanten Behandlung postmenopausaler Frauen mit Östrogen- und/oder Progesteronrezeptor positivem oder – unbekanntem invasivem Mammakarzinom</p>	<p>Exemestan gehört zu der Wirkstoffgruppe der Aromatasehemmer. Aus dieser Gruppe ist Anastrozol sowie Letrozol im Anschluss an eine Tamoxifen-Therapie zugelassen. Eine Versorgungslücke, die durch einen Off-Label-Gebrauch geschlossen werden müsste, besteht von daher nicht. Die medizinische Notwendigkeit ist nicht gegeben.</p>
<p>Inhalatives Interleukin-2 bei metastasiertem Nierenzellkarzinom</p>	<p>Die Expertengruppe kommt in ihrer Prüfung der Fragestellung zu dem Ergebnis dass ein „Off-Label-Einsatz“ von Interleukin-2 in inhalativer Darreichung derzeit NICHT gerechtfertigt ist.</p> <p>Der zulassungsüberschreitende Einsatz von inhalativem Interleukin zur Therapie des Nierenzellkarzinoms entspricht nicht dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnis.</p>
<p>Fluorouracil in der adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms</p>	<p>Aufnahme in die Regelversorgung</p>

**2.2.1 Anlage 9, Teil A**

Nach Überprüfung der zugeleiteten Empfehlung wird die Einordnung in Teil A der Anlage 9 vorgenommen, für:

- 5-Fluorouracilhaltige Arzneimittel in der adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms

**2.2.2 Anlage 9, Teil B**

Nach Überprüfung der zugeleiteten Empfehlungen und Informationen wird die Einordnung in Teil B der Anlage 9 vorgenommen, für:

- Irinotecan (Campto®) zur Therapie des kleinzelligen Bronchialkarzinoms im Stadium extensive disease
- Exemestan (Aromasin®) zur adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms
- Inhalatives Interleukin-2 (Proleukin®) zur Therapie des Nierenzellkarzinoms

## 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 Off-Label-Use**

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:	

Düsseldorf, den 18. April 2006

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Der Vorsitzende

Hess