

**Tragende Gründe**  
**zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses**  
**über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens**  
**zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:**

**Anlage VI - Off-Label-Use**

Vom 18. Juni 2009

**Inhaltsverzeichnis**

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlagen</b>	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung</b>	<b>3</b>
<b>3.</b>	<b>Verfahrensablauf</b>	<b>4</b>
<b>4.</b>	<b>Bewertungsverfahren</b>	<b>7</b>

## **1. Rechtsgrundlagen**

Nach § 35b Abs. 3 SGB V werden dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) die Empfehlungen der vom BMG berufenen Expertengruppen zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse über die Anwendung von zugelassenen Arzneimitteln für Indikationen oder Indikationsbereiche, für die sie nach dem Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz/AMG) nicht zugelassen sind, zur Beschlussfassung zugeleitet.

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

Die Regelungen der Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use) sind in Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) aufgeführt. Zum Zwecke der Konkretisierung dieses Abschnittes K ist eine Anlage VI angefügt.

In § 30 Abs. 1 des Abschnittes K der AM-RL sind die Voraussetzungen für eine Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln im Off-Label-Use aufgeführt. Voraussetzungen sind

1. dass die Expertengruppen mit Zustimmung des pharmazeutischen Unternehmers eine positive Bewertung zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis über die Anwendung dieser Arzneimittel in den nicht zugelassenen Indikationen oder Indikationsbereichen als Empfehlung abgegeben haben  
und
2. dass der G-BA die Empfehlung in Anlage VI Teil A übernommen hat.

In Teil A der Anlage VI werden somit verordnungsfähige Arzneimittel in zulassungsüberschreitenden Anwendungen (Off-Label-Use) aufgelistet (gemäß § 30 Abs. 1 AM-RL), sowie die Angaben zur ggf. notwendigen Verlaufsdokumentation (gemäß § 30 Abs. 4 AM-RL). Notwendige Voraussetzungen dafür sind die Zustimmung des pharmazeutischen Unternehmers sowie eine positive Empfehlung durch die Expertengruppe. Bei der Umsetzung der Empfehlungen der Expertengruppe prüft der Gemeinsame Bundesausschuss, ob die Anwendung des Wirkstoffes in der Off-Label-Indikation medizinisch notwendig und wirtschaftlich ist.

§ 30 Abs. 5 des Abschnitts K der AM-RL regelt, wann eine Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln im Off-Label-Use nicht gegeben ist. Für Arzneimittel, deren Anwendung in nicht zugelassenen Indikationen oder Indikationsbereichen nach Bewertung der Expertengruppen nicht dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis entspricht oder die medizinisch nicht notwendig oder unwirtschaftlich sind, ist eine Verordnungsfähigkeit dementsprechend nicht gegeben. Diese werden in Anlage VI Teil B der AM-RL aufgeführt.

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Mit Briefdatum vom 5. März 2009 ist dem G-BA durch die Geschäftsstelle Kommissionen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) eine Bewertung der Expertengruppe Off-Label im Bereich Onkologie nach § 35b Abs. 3 SGB V zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis zur Anwendung von Interleukin-2 in der systemischen Anwendung beim metastasierten malignen Melanom 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.

Der Unterausschuss „Arzneimittel“ hat die mit Schreiben vom 5. März 2009 zugeleitete Empfehlung der Expertengruppen zur Anwendung von Interleukin-2 in der systemischen Anwendung beim metastasierten malignen Melanom nach Prüfung der Plausibilität angenommen.

Entsprechend § 1 Satz 1 der AM-RL regelt die Richtlinie die Verordnung von Arzneimitteln durch die an der vertragsärztlichen Versorgung teilnehmenden Ärztinnen und Ärzte und in ärztlichen Einrichtungen nach § 95 SGB V. Nach § 1 Satz 2 AM-RL gilt die Richtlinie für die Versorgung mit Arzneimitteln in Einrichtungen nach § 116b SGB V entsprechend.

Die Expertengruppe kommt in ihrem Fazit zu der Empfehlung, dass es sich um eine hochtoxische Therapie handelt, die unter stationären Bedingungen unter der Leitung eines in der systemischen Therapie erfahrenen Internisten mit dem Schwerpunkt Hämatologie/internistische Onkologie durchzuführen ist. Darüberhinaus sind die Patienten darauf hinzuweisen, dass eine Lebensverlängerung nicht belegt und die Behandlung mit erheblichen Nebenwirkungen belastet ist.

Die Umsetzung der Empfehlung erfolgt dementsprechend durch Ergänzung der Anlage VI in Teil B um „III. Interleukin-2 in der systemischen Anwendung beim metastasierten malignen Melanom“.

Von einer Verordnungsfähigkeit von Interleukin-2 in der systemische Anwendung beim metastasierten malignen Melanom ist im Rahmen der ambulanten vertragsärztlichen Versorgung für diese hochtoxische Therapie, die mit erheblichen Nebenwirkungen belastet ist, abzusehen.

### 3.        **Verfahrensablauf**

Sitzung der AG/ UA/ G-BA	Datum	Beratungsgegenstand
7. Sitzung UA „Arzneimittel“	14. April 2009	Annahme und Beratung der Umsetzung der Empfehlung der Expertengruppe zu Interleukin-2 in der systemischen Anwendung beim metastasierten malignen Melanom in die Arzneimittel-Richtlinie
8. Sitzung UA „Arzneimittel“	12. Mai 2009	Konsentierung der Beschlussvorlage zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage VI
Sitzung des Plenums	18. Juni 2009	Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage VI

Der UA „Arzneimittel“ empfiehlt dem G-BA die Einleitung eines 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).

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:

<b>Organisation</b>	<b>Straße</b>	<b>Ort</b>
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (VFA)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e.V.	Am Hofgarten 5	53113 Bonn
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e.V. (BAI)	Am Gaenslehen 4 - 6	83451 Piding
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)	Ubierstraße 73	53173 Bonn
Deutscher Generikaverband e.V.	Saarbrücker Str. 7	10405 Berlin
Gesellschaft für Phytotherapie e.V.	Oranienburger Chaussee 25	13465 Berlin
Pro Generika e.V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e.V.	Roggenstraße 82	70794 Filderstadt
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Deutsches Apothekerhaus Jägerstraße 49/50	10117 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin

Darüberhinaus wird die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht.

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

Berlin, den 18. Juni 2009

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hess

## **4. Bewertungsverfahren**

Der Gemeinsame Bundesausschuss soll in der Arzneimittel-Richtlinie festlegen, welche zugelassenen Arzneimittel in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten verordnungsfähig sind. Hierzu werden dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) die Empfehlungen der Expertengruppen Off-Label zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse über die Anwendung von zugelassenen Arzneimitteln für Indikationen oder Indikationsbereiche, für die sie nach dem Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz/AMG) nicht zugelassen sind, zur Beschlussfassung zugeleitet.

### **4.1 Bewertungsgrundlage**

Die Expertengruppe Off-Label im Bereich Onkologie kommt in ihrer Bewertung von Interleukin-2 in der systemischen Anwendung beim metastasierten malignen Melanom zu folgendem Fazit (Empfehlung an den G-BA):

#### **1. Off-Label-Indikation /Anwendungsgebiet:**

Systemische Anwendung von Interleukin-2 beim metastasierten malignen Melanom

#### **2. Angabe des Behandlungsziels:**

Erreichen einer anhaltenden Remission.

#### **3. Welche Wirkstoffe sind für die entsprechende Indikation zugelassen?**

Für die nachfolgend genannten Substanzen liegen keine Daten bezüglich eines Überlebensvorteils im Vergleich zu supportive care vor. Es gibt keine etablierte Standardtherapie. Dacarbazin ist lediglich als Referenztherapie anzusehen.

#### ***Dacarbazin***

Das zugelassene Anwendungsgebiet lautet in der Fachinformation zu Detimedac®:

„ ... zur Behandlung des metastasierten, malignen Melanoms“

(Stand 11.07.2006)

### **Lomustin**

Das zugelassene Anwendungsgebiet lautet in der Fachinformation zu Cece-  
nuin®:

Kombinationstherapie

- zur krankheitslindernden (palliativen) Therapie von Hirntumoren und Hirnmetastasen anderer Tumoren,
- bei fortgeschrittenem Morbus Hodgkin, wenn die etablierten Chemotherapieschemata nicht mehr wirken,
- bei bösartigen Tumorerkrankungen der Haut (metastasierte, maligne Melanome)

sowie

- bei Lungentumor (kleinzelliges Bronchialkarzinom)

(Stand: September 2007)

### **Vindesinsulfat**

Das zugelassene Anwendungsgebiet für Vindesinsulfat lautet gemäß AMIS für Eldisine®:

Dieses Arzneimittel hat sich als Monosubstanz bzw. in Kombination mit anderen onkolytisch wirksamen Präparaten bei der Behandlung folgender Erkrankungen als wirksam erwiesen: akute lymphatische Leukämie, Blastenschub bei chronisch myeloischer Leukämie, maligne Lymphome, maligne Melanome, nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom. Eindeutiges Ansprechen wurde auch bei folgenden Erkrankungen erzielt, jedoch liegen hierfür erst geringere Erfahrungen vor: maligne Tumore der Brustdrüse, Plattenepithelkarzinom der Speiseröhre, kleinzelliges Bronchialkarzinom. In Einzelfällen wurde ein eindeutiges Ansprechen auch beobachtet bei: Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereiches, Hodenkarzinom.

(Stand: 20.01.2003; AMIS-Recherche vom 07.02.2008)



## **CISPLATIN<sup>1</sup>**

vorwiegend in Kombination mit weiteren zytostatisch wirksamen Substanzen

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

Patienten mit gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1), keine vorherige systemische Therapie, keine vorangegangene Immuntherapie, normale LDH, Stadium M1A und M1B (pulmonale Metastasen).

Stadieneinteilung:

M1a - Haut-/Fettgewebs-/juxtaregionale LK-Met.

M1b - Lungen-Met.

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

Patienten, die die vorgenannten Kriterien nicht erfüllen.

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

Einsatz nur als Monotherapie. Die geplante Dosierung zu Beginn der Therapie sollte bei 1,8 Mio IU/kg Körpergewicht (entsprechend der FDA Zulassung) liegen.

### **7. Behandlungsdauer, Anzahl der Zyklen**

Nach Ansprechen (s.u.). Maximal wurden in den Studien 6 Therapiezyklen appliziert.

### **8. Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?**

- Eine Therapieevaluation sollte auch wegen der zu erwartenden Toxizität bereits nach dem ersten Zyklus erfolgen. Bei fehlendem Ansprechen nach dem zweiten Zyklus sollte die Therapie abgebrochen werden.
- Abbruch bei intolerablen Nebenwirkungen.

---

<sup>1</sup> Eine Zulassung für die Anwendung bei Melanomen besteht für „Cisplatin Lederle 10“ und „Cisplatin Lederle 50“. Derzeit ist das Arzneimittel im Handel nicht erhältlich.

**9. Nebenwirkungen/Wechselwirkungen, wenn diese über die zugelassene Fachinformation hinausgehen oder dort nicht erwähnt sind:**

Entfällt.

**10. Weitere Besonderheiten:**

Da es sich um eine hochtoxische Therapie handelt, ist diese unter stationären Bedingungen unter der Leitung eines in der systemischen Therapie erfahrenen Internisten mit dem Schwerpunkt Hämatologie/internistische Onkologie durchzuführen. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass eine Lebensverlängerung nicht belegt und die Behandlung mit erheblichen Nebenwirkungen belastet ist.

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 dementsprechend durch Ergänzung der Anlage VI in Teil B um „III. Interleukin-2 in der systemischen Anwendung beim metastasierten malignen Melanom“.

Von einer ausnahmsweisen Verordnungsfähigkeit von Interleukin-2 in der systemische Anwendung beim metastasierten malignen Melanom ist im Rahmen der ambulanten vertragsärztlichen Versorgung für diese hochtoxische Therapie, die mit erheblichen Nebenwirkungen belastet ist, abzusehen.