

Tragende Gründe

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

Anlage VI (Off-Label-Use) – Rituximab bei
autoimmunhämolytischer Anämie (AIHA) sowie bei
mikroangiopathischer hämolytischer Anämie (MAHA)

Vom 12. März 2024

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
3.	Verfahrensablauf	6
3.1	Stellungnahmeberechtigte nach § 92 Absatz 3a SGB V.....	8
4.	Bewertungsverfahren.....	10
4.1	Bewertungsgrundlage	10
4.2	Bewertungsentscheidung	11

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35c Absatz 1 SGB V werden dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) die Empfehlungen der vom BMG berufenen Expertengruppe 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 Absatz 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 Absatz 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,
2. dass der G-BA die Empfehlung in diese Richtlinie übernommen hat (Anlage VI Teil A) und
3. dass das pharmazeutische Unternehmen den bestimmungsgemäßen Gebrauch für die zulassungsüberschreitende Anwendung seines Arzneimittels anerkannt hat und dieses pharmazeutische Unternehmen in Anlage VI Teil A wirkstoff- und indikationsbezogen aufgeführt ist.

In Teil A der Anlage VI werden somit verordnungsfähige Arzneimittel in zulassungsüberschreitenden Anwendungen (Off-Label-Use) aufgelistet (gemäß § 30 Absatz 1 AM-RL), sowie die Angaben zur ggf. notwendigen Verlaufsdocumentation (gemäß § 30 Absatz 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 Absatz 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 Expertengruppe nicht dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis entspricht oder die medizinisch nicht notwendig oder unwirtschaftlich sind, ist eine Verordnungsfähigkeit dementsprechend nicht gegeben. Diese werden in Anlage VI Teil B der AM-RL aufgeführt.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Mit Briefdatum vom 15. Dezember 2023 wurde dem G-BA durch die Geschäftsstelle Kommissionen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) eine Bewertung der Expertengruppe Off-Label nach § 35c Absatz 1 SGB V vom 15. Dezember 2023

zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis von „Rituximab bei autoimmunhämolytischer Anämie (AIHA) sowie bei mikroangiopathischer hämolytischer Anämie (MAHA)“ zugeleitet.

Die Expertengruppe Off-Label kommt zu folgendem Fazit:

„In diesem Off-Label-Use-Verfahren geht es um den Einsatz von Rituximab bei hämolytischen Anämien auf dem Boden eines Autoimmunprozesses. Das klinische Bild der Erkrankung wird primär dominiert von den Symptomen der Anämie, sekundär von Folgen der Therapie. Klinisch und pathophysiologisch werden drei Krankheitsbilder unterschieden.

Autoimmunhämolytische Anämie vom Wärmetyp (wAIHA)

Das Krankheitsbild der wAIHA ist durch den beschleunigten Abbau von Erythrozyten durch Autoantikörper mit einem Reaktionsoptimum bei etwa 370 Celsius bedingt. Die Inzidenz aller AIHA bei Erwachsenen wird auf 1-3/100.000 Einwohner pro Jahr geschätzt, bei Kindern auf etwa 0,8/100.000 pro Jahr. Die wAIHA macht bis zu zwei Drittel der autoimmunhämolytischen Anämien aus. Sie ist eine chronische Erkrankung. Die wAIHA kann primär, d. h. ohne erkennbare Ursache auftreten. Sekundär wird sie in Assoziation mit anderen Krankheiten wie der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL), anderen Autoimmunerkrankungen wie dem systemischen Lupus erythematodes (SLE) oder auch Medikamenten-assoziiert beobachtet. Die Symptomatik wird von der hämolytischen Anämie mit allgemeiner Schwäche, Fatigue und Ikterus dominiert.

Standard in der medikamentösen Behandlung der wAIHA ist der Einsatz von hochdosierten Kortikosteroiden, der intravenösen Gabe von Immunglobulinen und supportiven Maßnahmen einschl. der Transfusion von Erythrozytenkonzentraten. Weitere Arzneimittelzulassungen für diese spezifische Indikation liegen nicht vor. Bei rezidivierten/refraktären Erkrankungen sind die Folgen der langdauernden Kortikosteroid-Therapie und der Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten belastend.

In zwei randomisierten, in den Jahren 2013 und 2016 publizierten Studien mit insgesamt 96 randomisierten Pat. führte die Kombination Kortikosteroide / Rituximab gegenüber Kortikosteroiden zu einer signifikanten Steigerung der Ansprechrate. Das Ausmaß wurde in einem Cochrane Review der Daten mit dem Faktor 2,13 (Relative Risk, RR) berechnet. Eine der beiden Studien war Placebo-kontrolliert. Mehrere einarmige, prospektive Studien bestätigen die hohen Ansprechraten der Kombination Kortikosteroide / Rituximab.

Prospektive Daten zum Einfluss von Rituximab auf Parameter des Patient-Reported-Outcome einschl. Lebensqualität, auf die Anzahl transfundierter Erythrozytenkonzentrate, die Zahl stationärer Behandlungstage, die eingesetzte Menge an Kortikosteroiden und auf das Gesamtüberleben wurden nicht systematisch mit ausreichend hoher Datenqualität erhoben.

Die in den Studien eingesetzten Dosierungen von Rituximab lagen bei 375 mg/m² wöchentlich oder bei 1.000 mg absolut zweiwöchentlich, jeweils über eine Behandlungsdauer von 4 Wochen. Eine niedrigere Dosierung mit 100 mg wöchentlich ist ebenfalls wirksam, wurde aber nicht vergleichend getestet.

Auf der Basis der Daten der beiden randomisierten Studien bei Pat. mit erstdiagnostizierter, rezidivierter oder refraktärer wAIHA halten wir den Off-Label-Einsatz von Rituximab für gerechtfertigt

- in der Erstlinienbehandlung bei schweren Verläufen, oder*
- bei unzureichendem Ansprechen auf Kortikosteroide.*

Autoimmunhämolytische Anämie vom Kältetyp (cAIHA)

Bei diesem Typ der autoimmunhämolytischen Anämie differenzieren wir heute zwischen der Kälteagglutinin-Krankheit (CAD) und dem Kälteagglutinin-Syndrom (CAS). CAD ist eine distinkte Form der autoimmunhämolytischen Anämie. Ursache ist eine lymphoproliferative Erkrankung mit einer klonalen Vermehrung von B-Lymphozyten und Produktion anti-erythrozytärer IgM-Autoantikörpern. Sie binden bei Temperaturen <37°C an Erythrozyten-Antigene, induzieren Agglutination und aktivieren vor allem die klassische Komplementkaskade als zentralem Pathomechanismus. CAS ist in der Regel transient und tritt sekundär nach Infektionen, als Paraneoplasie bei malignen Erkrankungen oder als eine Manifestation im Rahmen anderer Autoimmunerkrankungen auf. CAD macht 15-25% der autoimmunhämolytischen Anämien aus. Die Erkrankung verläuft chronisch und beginnt häufig schleichend. Die Symptomatik wird von der hämolytischen Anämie mit allgemeiner Schwäche und Fatigue dominiert. Dazu können Durchblutungsprobleme auftreten wie Mikro-zirkulationsstörungen in Form von Akrozyanose und Raynaud-Phänomenen sowie Makro-zirkulationsstörungen mit thromboembolischen Komplikationen.

Kortikosteroide zeigen keine oder eine nur sehr geringe Wirksamkeit bei der CAD. Basis der Behandlung sind supportive Maßnahmen. Zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Rituximab liegen Daten aus prospektiven, einarmigen Studien vor. Sie zeigen für die Monotherapie Ansprechraten von etwa 50%, in Kombination mit Zytostatika bis zu 70%. Für die zytostatische Therapie liegen die besten Ergebnisse für die Kombination Rituximab / Bendamustin vor. Das Therapieansprechen ist langfristig.

Prospektive Daten zum Einfluss von Rituximab auf Parameter des Patient-Reported-Outcomes einschl. Lebensqualität, auf die Anzahl transfundierter Erythrozytenkonzentrate, die Zahl stationärer Behandlungstage und auf das Gesamtüberleben wurden nicht systematisch mit ausreichend hoher Datenqualität erhoben.

Die in den Studien eingesetzten Dosierungen von Rituximab lagen bei 375 mg/m² wöchentlich oder bei 1.000 mg absolut zweiwöchentlich, jeweils über eine Behandlungsdauer von 4 Wochen.

Zwischenzeitlich wurde im November 2022 mit Sutimlimab das erste Arzneimittel zur Behandlung der hämolytischen Anämie bei erwachsenen Pat. mit Kälteagglutinin-Krankheit (Cold Agglutinin Disease, CAD) von der EMA für die EU zugelassen. In der Placebo-kontrollierten Zulassungsstudie CADENZA waren 24 der 42 Pat. innerhalb der vorangehenden 5 Jahre mit Rituximab behandelt worden.

Auf der Basis der vorliegenden Daten halten wir den Off-Label-Einsatz von Rituximab bei Kälteagglutinin-Krankheit (CAD) für gerechtfertigt

- in der Erstlinienbehandlung und im Rezidiv,*
- als Monotherapie und in Kombination mit Zytostatika.*

Thrombotische Mikroangiopathien (TMA)

Die thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP) gehört zur Krankheitsgruppe der thrombotischen Mikroangiopathien (TMA). Leitbefund ist - wie bei allen TMA - eine Thrombozytopenie mit Coombs-negativer Hämolyse. Die seltene hereditäre Form, das Upshaw-Schulman-Syndrom (USS), wird durch homozygote oder compound-heterozygote Mutationen im ADAMTS13-Gen verursacht. Die erworbene Form (iTTP) ist eine immunvermittelte Erkrankung durch Bildung von Autoantikörpern gegen

ADAMTS13. Die klassische immunvermittelte TTP (iTTP) macht >90% aller TTP-Pat. aus. Eine ADAMTS 13 Aktivität <10% definiert die Erkrankung. Die TTP ist eine sehr seltene Erkrankung mit einer Inzidenz von 3-7/1.000.000 Einwohner.

Die klinische Symptomatik einer TTP ist hoch akut, aber vielfältig aufgrund der möglichen Beteiligung verschiedener Organe (Gehirn, Herz, Nieren, Darm, Pankreas). Das Symptomspektrum reicht von allgemeiner Schwäche, Durchfall oder Sehstörungen bis hin zum Schlaganfall oder plötzlichen Herztod. Häufig sind neurologische Symptome.

Eine einzige randomisierte Studie aus Kanada bei 102 Pat. führte Anfang der 90er Jahre zur Etablierung der Plasmapherese als Standardtherapie. Zur Suppression der Autoantikörper werden darüber hinaus Kortikosteroide und Rituximab eingesetzt.

Zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Rituximab liegen Daten aus prospektiven, einarmigen Studien vor. Sie zeigen im Vergleich mit historischen Kontrollen eine Steigerung der Ansprechraten und eine Senkung der Rezidivraten. In den meisten Studien wurde Rituximab in einer Dosierung von 375 mg/m² pro Woche eingesetzt.

Prospektive Daten zum Einfluss von Rituximab auf Parameter des Patient-Reported-Outcome einschl. Lebensqualität wurden nicht systematisch mit ausreichend hoher Datenqualität erhoben.

Seit Herbst 2018 steht zur Behandlung der erworbenen TTP der von Willebrand-Faktor Nano-Antikörper Caplacizumab zur Verfügung. Die Zulassung ist beschränkt auf die Kombination mit Plasma-Austausch und Immunsuppression. In der Zulassungsstudie wurde bei 43% der Pat. zusätzlich Rituximab eingesetzt.

Auf der Basis der vorliegenden Daten halten wir den Off-Label-Einsatz von Rituximab bei der erworbenen, immunvermittelten thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP) für gerechtfertigt

- zur ergänzenden Therapie in der Frühphase (vier Tage nach Behandlungsbeginn), wenn die Plasmapherese nicht zur Remission führt, oder
- zur präemptiven Therapie nach Abschluss der Erstbehandlung bei Pat. mit persistierend niedriger ADAMTS-13-Aktivität.“

Der Unterausschuss Arzneimittel ist nach Würdigung der Bewertung der Expertengruppe und der Beratungen der Arbeitsgruppe Off-Label-Use zu dem Ergebnis gekommen, die Empfehlung der Expertengruppe durch Ergänzung der Anlage VI Teil A um eine Ziffer XL umzusetzen.

Folgende Änderungen haben sich im Vergleich zum ergänzenden Fazit der Expertengruppe (siehe 4.1 Bewertungsgrundlage) ergeben:

- In Abschnitt a) „Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation)“ wird in Umsetzung der Empfehlung der Expertengruppe die Angabe „erworbene, immunvermittelte thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (aTTP)“ ergänzt.
- In Abschnitt c) „Welche Wirkstoffe sind für das entsprechende Anwendungsgebiet zugelassen?“ wird hinsichtlich der thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura die Angabe „erworben“ ergänzt und die Abkürzung aTTP entsprechend verwendet.
- In Abschnitt d) „Spezielle Patientengruppe“ wird der Hinweis aufgenommen, dass die Indikation zum Off-Label-Use bei den genannten Formen der autoimmunhämolytischen Anämie und aTTP auch für Kinder / Jugendliche (≥ 2 Jahre

bis 18 Jahre) gilt. Dieser findet sich in Abschnitt 14 „Bemerkungen“ in der Empfehlung der Expertengruppe.

- In Abschnitt g) „Behandlungsdauer“ wird eine Umformulierung dahingehend vorgenommen, dass eine Verlängerung der Therapiedauer bei persistierenden Krankheitszeichen *erwogen werden kann*. Diese Anpassung steht in Zusammenhang mit einer Ergänzung in Abschnitt h) „Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden“. In diesem Abschnitt wird die Angabe „bei fehlendem Ansprechen“ ergänzt, die sich in der Formulierung auch in Kapitel 11 der Empfehlung der Expertengruppe findet.
- In Abschnitt i) „Nebenwirkungen/Wechselwirkungen, wenn diese über die zugelassene Fachinformation hinausgehen oder dort nicht erwähnt sind“ wird ein Hinweis zur Meldung von Nebenwirkungen ergänzt und damit eine Anpassung an die aktuelle Beschlusspraxis des G-BA vorgenommen.

Darüber hinaus wurden sprachliche und redaktionelle Änderungen vorgenommen.

3. Verfahrensablauf

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, den vom GKV-Spitzenverband benannten Mitgliedern sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt.

In der Sitzung der AG Off-Label-Use am 9. Januar 2024 wurde über die Plausibilitätsprüfung der Bewertung der Expertengruppe Off-Label beraten und eine Beschlussvorlage zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens vorbereitet. Vor dem Hintergrund einer Frage zur Bewertung der Expertengruppe wurde eine E-Mail an das BfArM mit Datum 11.01.2024 gestellt, die mit E-Mail vom 13.02.2024 beantwortet wurde.

In der Sitzung des Unterausschusses Arzneimittel am 12. März 2024 wurde die Bewertung der Expertengruppe gemäß 4. Kapitel § 47 Verfahrensordnung des G-BA angenommen und die Beschlussvorlage zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage VI Teil A abschließend beraten und konsentiert. Der Unterausschuss hat in der Sitzung am 12. März 2024 nach § 10 Absatz 1, 1. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Schreiben des BfArM vom 15. Dezember 2023 mit Übermittlung der Bewertung zur Off-Label-Anwendung von Rituximab bei autoimmunhämolytischer Anämie (AIHA) sowie bei mikroangiopathischer hämolytischer Anämie (MAHA)		
AG Off-Label-Use	9 Januar 2024	Beratung und Plausibilitätsprüfung der Bewertung der Expertengruppe zur Anwendung von Rituximab bei autoimmunhämolytischer Anämie (AIHA) sowie bei mikroangiopathischer hämolytischer Anämie (MAHA)
Unterausschuss Arzneimittel	12. März 2024	Annahme der Bewertung, Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage VI Teil A

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 (1. Kapitel § 10 Absatz 2 VerfO).

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

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

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

Berlin, den 12. März 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

3.1 Stellungnahmeberechtigte nach § 92 Absatz 3a SGB V

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 Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Der maßgeblichen Spitzenorganisation der Medizinprodukte-Hersteller wird beschränkt auf Richtlinienänderungen bezogen auf sonstige in die Arzneimittelversorgung einbezogene Leistungen nach § 31 SGB V Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben.

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
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e. V. (BAI)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)	Friedrichstr. 134	10117 Berlin
Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e. V. (BIO Deutschland e. V.)	Schützenstraße 6a	10117 Berlin
Verband der Arzneimittelimporteure Deutschlands e. V. (VAD)	Im Holzhau 8	66663 Merzig
Pro Generika e. V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Bundesverband Medizintechnologie e.V. (BVMed)	Reinhardtstraße 29b	10117 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e.V. (ABDA)	Heidestr. 7	10557 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e. V.	Axel-Springer-Str. 54b	10117 Berlin

Organisation	Straße	Ort
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e. V.	Herzog-Heinrich-Str. 18	80336 München
Gesellschaft für Phytotherapie e. V.	Postfach 10 08 88	18055 Rostock

Gemäß § 91 Absatz 5 SGB V i. V. m. 1. Kapitel § 11 Absatz 2 der Verfahrensordnung des G-BA wird zudem der Bundesärztekammer Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben, da ein allgemeiner Hinweis zur Meldung von Nebenwirkungen aufgenommen werden soll.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens wird auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

4. Bewertungsverfahren

Der Gemeinsame Bundesausschuss soll in der Arzneimittel-Richtlinie festlegen, welche zugelassenen Arzneimittel in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten verordnungsfähig sind. Hierzu werden dem G-BA die Empfehlungen der Expertengruppe Off-Label zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis 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 kommt in ihrer Bewertung zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis einer „Rituximab bei autoimmunhämolytischer Anämie (AIHA) sowie bei mikroangiopathischer hämolytischer Anämie (MAHA)“ in der Fassung vom Stand 13. Februar 2024 zu folgendem ergänzenden Fazit als Empfehlung an den G-BA:

- 13.1 Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation)
Autoimmunhämolytische Anämie
- 13.2 Behandlungsziel
Ansprechen, Anstieg des Hämoglobingehaltes (Rückgang der Anämie),
Linderung von Symptomen, Verhinderung von Rezidiven
- 13.3 Welche Wirkstoffe sind für das entsprechende Anwendungsgebiet zugelassen?
Kortikosteroide, Immunglobuline, Sutimlimab (bei Kälteagglutinkrankheit,
CAD), Caplacizumab (bei thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura, TTP)
- 13.4 Spezielle Patient:innengruppe
 - Autoimmunhämolytische Anämie vom Wärmetyp (wAIHA)
 - in der Erstlinienbehandlung bei schweren Verläufen, oder
 - bei unzureichendem Ansprechen auf Kortikosteroide.
 - Autoimmunhämolytische Anämie vom Kältetyp (cAIHA)
 - in der Erstlinienbehandlung und im Rezidiv,
 - als Monotherapie und in Kombination mit Zytostatika.
 - Erworbene, immunvermittelte thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP)
 - zur ergänzenden Therapie in der Frühphase (vier Tage nach Behandlungsbeginn), wenn die Plasmapherese nicht zur Remission führt, oder
 - zur präemptiven Therapie nach Abschluss der Erstbehandlung bei Pat. mit persistierend niedriger ADAMTS-13-Aktivität
- 13.5 Patient:innen, die nicht behandelt werden sollen
Keine Angaben

- 13.6 Dosierung
375 mg/m² wöchentlich über 4 Wochen, oder 1000 mg zweiwöchentlich über 4 Wochen
- 13.7 Behandlungsdauer
Siehe 13.6.,
Verlängerung der Therapiedauer bei persistierenden Krankheitszeichen
- 13.8 Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?
Bei Auftreten unbeherrschbarer oder intolerabler Nebenwirkungen; bei Progress der Erkrankung
- 13.9 Nebenwirkungen/Wechselwirkungen, wenn diese über die zugelassene Fachinformation hinausgehen oder dort nicht erwähnt sind
Keine
- 13.10 Weitere Besonderheiten
Keine

4.2 Bewertungsentscheidung

Die Umsetzung der Empfehlung erfolgt durch Ergänzung der Anlage VI in Teil A um „XL Rituximab bei autoimmunhämolytischer Anämie (AIHA) sowie bei mikroangiopathischer hämolytischer Anämie (MAHA)“

Vorgenommene Änderungen im Vergleich zum ergänzenden Fazit der Expertengruppe werden unter „2. Eckpunkte der Entscheidung“ dargestellt.