

Tragende Gründe



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage VI - Off-Label-Use Intravenöse Immunglobuline (IVIg) bei Polymyositis (Add-on-Behandlung bei therapieresistentem Verlauf) und bei Dermatomyositis (Add-on-Behandlung bei therapieresistentem Verlauf)

Vom 11. September 2012

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
3. Verfahrensablauf	3
4. Bewertungsverfahren.....	6
4.1 Bewertungsgrundlage	6
4.2 Bewertungsentscheidung	9

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 23. Januar 2012 ist dem G-BA durch die Geschäftsstelle Kommissionen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) eine Bewertung der Expertengruppe Off-Label im Bereich Neurologie nach § 35c Abs. 1 SGB V zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis zur Anwendung von „IVIg bei Polymyositis/Dermatomyositis“ zur Umsetzung in der Arzneimittel-Richtlinie zugeleitet worden.

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

Die vom Unterausschuss „Arzneimittel“ eingesetzte Arbeitsgruppe „Off-Label-Use“ hat die Empfehlung der Expertengruppe zur Anwendung von „IVIG bei Polymyositis/Dermatomyositis“ überprüft und die Plausibilität festgestellt.

Die Expertengruppe kommt zusammenfassend zu folgendem Fazit:

„Insgesamt ist der „Off-Label“-Einsatz von IVIG als Add-on-Therapie bei DM und PM im Erwachsenenalter gerechtfertigt bei Therapieresistenz oder Kontraindikation der zugelassenen Standard-Therapie.“

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

„XI. Intravenöse Immunglobuline (IVIG) bei Polymyositis (Add-on-Behandlung bei therapieresistentem Verlauf) und bei Dermatomyositis (Add-on-Behandlung bei therapieresistentem Verlauf)“

umzusetzen.

3. Verfahrensablauf

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

In der Sitzung am 11. September 2012 wurde im Unterausschuss „Arzneimittel“ die Bewertung der Expertengruppe zur Anwendung von „IVIG bei Polymyositis/Dermatomyositis“ als Empfehlung angenommen und deren Umsetzung in die Arzneimittel-Richtlinie abschließend beraten und konsentiert.

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

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Übermittlung der Bewertung der Expertengruppe Off-Label mit Schreiben vom 23. Januar 2012		
10. Sitzung AG Off-Label-Use	9.Mai 2012	Annahme und Beratung der Umsetzung der Empfehlung der Expertengruppe zu IVIG bei Polymyositis/Dermatomyositis in die Arzneimittel-Richtlinie
62. Sitzung Unterausschuss Arzneimittel	11. September 2012	Konsentierung der Beschlussvorlage und Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage VI

Zum Zeitpunkt der Einleitung des 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 Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Folgende Organisationen werden angeschrieben:

Organisation	Straße	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (VFA)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e. V.	Reinhardtstraße 37	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e. V. (BAI)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)	Ubierstraße 73	53173 Bonn
Deutscher Generikaverband e. V.	Kurfürstendamm 190 - 192	10707 Berlin
Gesellschaft für Phytotherapie e. V.	Postfach 10 08 88	18055 Rostock
Pro Generika e. V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e. V.	Roggenstraße 82	70794 Filderstadt
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Deutsches Apothekerhaus Jägerstraße 49/50	10117 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin

Darüberhinaus wird die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht.

Berlin, den 11. September 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

4. Bewertungsverfahren

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

4.1 Bewertungsgrundlage

Die Expertengruppe Off-Label im Bereich Neurologie kommt in ihrer Bewertung zur Anwendung von „IVIg bei Polymyositis/Dermatomyositis“ zu folgendem Fazit (Empfehlung an den G-BA); in der Fassung: 13.12.2011.

„13.1 Off-Label Anwendungsgebiet

1. *Polymyositis: Add-on-Behandlung bei therapieresistentem Verlauf (s.13.4)*
2. *Dermatomyositis: Add-on-Behandlung bei therapieresistentem Verlauf (s.13.4)*

13.2 Angabe des Behandlungsziels

Verbesserung der myogenen Paresen der quergestreiften Muskeln (Muskelkraft, gemessen z. B. mit MRC Skala), zusätzlich bei DM Verbesserung der Hautveränderungen (Fotodokumentation)

13.3 Welche Wirkstoffe sind für das entsprechende Anwendungsgebiet zugelassen?

13.3.1 Für das Anwendungsgebiet Polymyositis zugelassen

(Gem. Recherche in der Datenbank AMIS unter dem Suchbegriff „Polymyositis?“ und „verkehrsfähiges Arzneimittel“ zuletzt am 16.08.2011):

Prednisolon und Prednison

Rheumatologische Erkrankungen:

- *Polymyalgia rheumatica mit und ohne nachweisbare Riesenzellerarteriitis (DS:c).*
- *Arteriitis temporalis (DS: a, bei akutem Visusverlust hoch dosierte Stoßtherapie mit i.v. anwendbaren Glucocorticoiden, z. B. Prednisolon).*
- *Aktive Phasen von Kollagenosen (DS: a bis b): systemischer Lupus erythematodes, Panarteriitis nodosa und andere Vasculitiden, Polymyositis/Dermatomyositis soweit nicht direkt erregerbedingt, progressive systemische Sklerose, rezidivierende Polychondritis, Mischkollagenosen.*
- *Chronische Polyarthritiden (DS: b bis a): Entzündlich hochaktive Phasen und besondere Verlaufsformen, z. B. sehr schnell destruierend verlaufende Formen und/oder viszerale Manifestationen. Andere entzündlich-rheumatische Arthritiden, sofern die Schwere des Krankheitsbildes und Resistenz gegenüber nichtsteroidalen Antiphlogistika es erfordern (DS: c).*
- *Rheumatisches Fieber, soweit es der Verlauf erfordert (DS: a).*
- *Juvenile Arthritiden in hochaktiven Phasen und bei besonderen Verlaufsformen, z. B. viszerale Manifestationen (DS: a).*

(Fachinformation für Decortin® H 10 mg, Merck Pharma GmbH, Stand der Information Februar 2006 und für Decortin 1 mg, 5 mg, 5 mg Rheuma, 20 mg, 50 mg, Merck Pharma GmbH, Stand der Information Februar 2002)

Azathioprin

Azathioprin ist angezeigt in schweren Fällen der folgenden Erkrankungen, bei Patienten, die Steroide nicht vertragen oder von ihnen abhängig sind und bei denen trotz Behandlung mit hohen Steroid-Dosen keine ausreichende therapeutische Wirkung erzielt werden kann:

- schwere aktive rheumatoide Arthritis, die mit weniger toxischen Wirkstoffen nicht kontrolliert werden kann (disease modifying antirheumatic agents (DMARDs))
- schwere oder mittelschwere entzündliche Darmerkrankungen (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa)
- systemischer Lupus erythematodes
- Dermatomyositis und Polymyositis
- autoimmune Hepatitis
- Polyarteriitis nodosa
- refraktäre autoimmune hämolytische Anämie, hervorgerufen durch IgG21 Wärmeantikörper
- chronische refraktäre idiopathische thrombozytopenische Purpura.

(Fachinformation für Azathioprin Sandoz® 50 mg Filmtabletten, Sandoz Pharmaceuticals GmbH, Stand der Information Oktober 2007)

13.3.2 Für das Anwendungsgebiet Dermatomyositis zugelassen:

(Gem. Recherche in der Datenbank AMIS unter dem Suchbegriff „Dermatomyositis?“ und „verkehrsfähiges Arzneimittel“ zuletzt am 06.08.2011):

Methylprednisolon

Hautkrankheiten:

Erkrankungen der Haut und Schleimhäute, die aufgrund ihres Schweregrades und/oder Ausdehnung bzw. Systembeteiligung nicht oder nicht ausreichend mit topischen Glukokortikoiden behandelt werden können. Dazu gehören:

- allergische, pseudoallergische und infektaergische Erkrankungen, z. B. akute Urtikaria, anaphylaktoide Reaktionen,
- Arzneimittelexantheme, Erythema exsudativum, multifforme, toxische epidermale
- Nekrolyse (Lyell-Syndrom), Erythema nodosum, allergisches Kontaktekzem,
- Vaskulitiden, z. B. Vasculitis allergica, Polyarteriitis nodosa,
- Autoimmunerkrankungen, z. B. Dermatomyositis, systemische Sklerodermie (indurative Phase), chronisch discoider und subakut kutaner Lupus erythematodes.

(Fachinformation für Urbason® 4 mg bzw. 16 mg Tabletten, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Stand der Information März 2008)

Prednisolon/Prednison

siehe auch unter "Polymyositis"

Dexamethason

Orale Behandlung aktiver Phasen von Kollagenosen (systemischer Lupus erythematodes, insbesondere viszerale Formen, Panarteriitis nodosa, Dermatomyositis, viszerale Formen von progressiver systemischer Sklerose).

(gem. AMIS-Recherche vom 06.12.2010 beispielsweise Dexamethason 8 mg Galen, GALENpharma GmbH)

Systemische Anwendung:

- Chronische Polyarthritiden (entzündlichhochaktive Phasen und besondere Verlaufsformen, z. B. sehr schnell destruierend verlaufende Formen und/oder viszerale Manifestationen).
- Juvenile Arthritiden in hochaktiven Phasen und bei besonderen Verlaufsformen, z. B. viszerale Manifestationen.
- Akute rheumatische Karditis mit schwerem Verlauf.
- Parenterale Anfangsbehandlung aktiver Phasen von Kollagenosen (systemischer Lupus erythematodes, insbesondere viszerale Formen, Panarteriitis nodosa, Polymyositis, Sharp-Syndrom, insbesondere viszerale Formen Manifestationen).

(Fachinformation für Dexabene® Merckle Recordati GmbH, Stand der Information Mai 2006)

Azathioprin (siehe auch unter „Polymyositis“)

Imurek ist, üblicherweise in Kombination mit Glukokortikosteroiden, bei mäßig schweren bis schweren Verlaufsformen der nachfolgend genannten Erkrankungen angezeigt. In Kombination mit Glukokortikosteroiden hat die Anwendung von Imurek in der Regel eine Glukokortikosteroid-einsparende Wirkung. Weiterhin ist Imurek bei Patienten mit nachfolgend genannten Erkrankungen angezeigt, wenn Glukokortikosteroide nicht vertragen werden bzw. wenn mit hohen Dosen von Glukokortikosteroiden keine ausreichende therapeutische Wirkung erzielt werden kann:

- Schwere Formen der aktiven rheumatoiden Arthritis (chronische Polyarthritiden), die mit weniger toxischen, antirheumatischen Basis-Therapeutika (disease modifying antirheumatic drugs — DMARDs) nicht kontrolliert werden können
- Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa)
- Autoimmunhepatitis
- Systemischer Lupus erythematodes
- Dermatomyositis
- Polyarteriitis nodosa
- Pemphigus vulgaris und bullöses Pemphigoid
- Morbus Behcet
- Refraktäre autoimmune hämolytische Anämie, hervorgerufen durch IgG Wärmeantikörper
- Chronisch refraktäre idiopathische thrombozytopenische Purpura

(Fachinformation für Imurek®, GaxoSmithKline GmbH & Co KG, Stand der Information Dezember 2008)

Triamcinolon

Gemäß einer am 16.08.2011 aktualisierten AMIS-Recherche sind für die Indikation PM und DM folgende Arzneimittel zugelassen:

Volon 4 mg (Beragena und Emramed)

Volon 8 MG (Eurimpharma und Emramed)

Die aktuellen Fachinformation für Volon 4/8/16mg führt die Anwendungsgebiete PM und DM nicht mehr auf (Fachinformation, Dermapharm AG, Stand der Information April 2011)

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

Patienten mit gesicherter Diagnose einer Polymyositis oder Dermatomyositis (Leitlinien der DGN 2008), die unter der zugelassenen Therapie eine Therapieresistenz zeigen.

Therapieresistenz liegt in der Initialphase vor, wenn Kortikoide in Monotherapie z.B. bei einem foudroyanten Verlauf, nicht wirksam sind, d. h. weder in Tagen bzw. spätestens nach 2-3 Wochen keinen Einfluss auf die klinischen und/oder laborchemischen Parameter zeigen oder wenn, z.B. bei schweren Einschränkungen im ADL, in der Langzeittherapie in der Kombination mit Azathioprin eine Absenkung der Kortikoiddosis unter die Cushing-Schwelle nicht gelingt oder wenn 6 Monate nach Eindosierung von Azathioprin zu einer laufenden Steroidtherapie eine klinische Besserung ausbleibt.

Bei Patienten mit lebensbedrohlicher DM, z.B. Atemlähmung oder schwerwiegende Schluckstörung, kann IVIG als Kombinationspartner erwogen werden

13.5 ggf. Nennung der Patienten, die nicht behandelt werden sollen

Gegenanzeigen entsprechen denen der Fachinformation

13.6 Dosierung (z.B. Mono- oder Kombinationstherapie)

IVIG 2 g/kg KG einmal pro Monat (0,4 g/kg KG pro Tag für 5 Tage)

13.7 Behandlungsdauer

- bei Respondern mindestens 6 Monate (siehe DALAKAS et al. 1993, CHERIN et al. 2002), nach Wirkung auch länger

- bei Nonrespondern nach 3 Monaten Abbruch, Kriterien für Therapieresponse bei PM und DM: klinisch relevante Besserung der Muskelkraft, Abnahme der CK-Werte im Verlauf, bei DM zusätzlich dazu Verbesserung der Hautveränderungen

13.8 Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?

- siehe Fachinformation

- bei Nonrespondern nach 3 Zyklen (3 Monaten)

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

Keine

13.10 Weitere Besonderheiten

keine“

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

4.2 Bewertungsentscheidung

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

„XI. Intravenöse Immunglobuline (IVIG) bei Polymyositis (Add-on-Behandlung bei therapieresistentem Verlauf) und bei Dermatomyositis (Add-on-Behandlung bei therapieresistentem Verlauf)“.

nach Maßgabe der nachfolgend beschriebenen und gegenüber der Empfehlung vorgenommenen Modifikationen.

Die Angabe zur Dosierung wird entsprechend der Angabe in der Studie von DALAKAS et al. (1993) geändert in „IVIG 1 g/kg Körpergewicht zweimal pro Monat (0,4 g/kg Körpergewicht pro Tag für 5 Tage)“.

Bei den Angaben zur speziellen Patientengruppe werden im 1. Satz des 2. Absatzes die Worte „weder in Tagen bzw.“ gestrichen, da diese missverständlich sind. Von einer Therapieresistenz in der Initialphase ist auszugehen, wenn Kortikoide in Monotherapie spätestens nach 2-3 Wochen keinen Einfluss auf die klinischen und/oder laborchemischen Parameter zeigen.

Darüberhinaus wurden lediglich redaktionelle Änderungen vorgenommen.