

# Tragende Gründe



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

## **zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI - Off-Label-Use Mycophenolat Mofetil bei Myasthenia gravis**

Vom 9. April 2013

### **Inhalt**

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

## 1. Rechtsgrundlage

Nach § 35c Abs. 1 SGB V werden dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) die Empfehlungen der vom BMG berufenen Expertengruppen zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse über die Anwendung von zugelassenen Arzneimitteln für Indikationen oder Indikationsbereiche, für die sie nach dem Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz/AMG) nicht zugelassen sind, zur Beschlussfassung zugeleitet.

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

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

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

1. dass die Expertengruppen mit Zustimmung des pharmazeutischen Unternehmers eine positive Bewertung zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis über die Anwendung dieser Arzneimittel in den nicht zugelassenen Indikationen oder Indikationsbereichen als Empfehlung abgegeben haben

und

2. dass der G-BA die Empfehlung in Anlage VI Teil A übernommen hat.

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

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

## 2. Eckpunkte der Entscheidung

Mit Briefdatum vom 25. Mai 2012 ist dem G-BA durch die Geschäftsstelle Kommissionen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) eine aktualisierte Bewertung (Stand vom 07.05.2012) der Expertengruppe Off-Label im Bereich Neurologie/Psychiatrie nach § 35c Abs. 1 SGB V zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis zur Anwendung von Mycophenolat Mofetil bei Myasthenia gravis zur Umsetzung in der Arzneimittel-Richtlinie zugeleitet worden.

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

Die vom Unterausschuss „Arzneimittel“ eingesetzte Arbeitsgruppe „Off-Label-Use“ hat die Empfehlung der Expertengruppe zur Anwendung von Mycophenolat Mofetil bei Myasthenia gravis überprüft und die Plausibilität festgestellt.

Die Expertengruppe kommt zu folgendem Fazit:

*„Die Expertengruppe kommt zu dem Ergebnis, dass bei therapieresistenter generalisierter Myasthenia gravis der Off-Label-Einsatz von Mycophenolat Mofetil gerechtfertigt ist.“*

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

„XVI. Mycophenolat Mofetil bei Myasthenia gravis“

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 9. April 2013 wurde im Unterausschuss Arzneimittel die Bewertung der Expertengruppe zur Anwendung von Mycophenolat Mofetil bei Myasthenia gravis als Empfehlung angenommen und deren Umsetzung in die Arzneimittel-Richtlinie abschließend beraten und konsentiert.

Der Unterausschuss hat in der Sitzung am 9. April 2013 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 25. Mai 2012		
11. Sitzung der AG Off-Label-Use	24. September 2012	Annahme und Beratung der Umsetzung der Empfehlung der Expertengruppe zu Mycophenolat Mofetil bei Myasthenia gravis in die Arzneimittel-Richtlinie
76. Sitzung des Unterausschuss Arzneimittel	9. April 2013	Konsentierung der Beschlussvorlage und Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage VI

Zum Zeitpunkt der Einleitung des Stellungnahmeverfahrens stellen die vorliegenden Tragenden Gründe den aktuellen Stand der Zusammenfassenden Dokumentation dar, welche den stellungnahmeberechtigten Organisationen zur Verfügung zu stellen sind (§ 10 Abs. 2, 1. Kapitel Verfahrensordnung G-BA).

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

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

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

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V wird den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Folgende Organisationen werden angeschrieben:

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

Gemäß § 91 Abs. 5 SGB V i. V. m. 1. Kapitel § 11 Abs. 2 der Verfahrensordnung des G-BA wird zudem der Bundesärztekammer Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben, da vorgesehen wird, dass die Therapie darf ausschließlich durch eine/einen im Krankheitsbild erfahrene(n) Fachärztin/Facharzt für Nervenheilkunde oder Nervenärztin/Nervenarzt erfolgen darf.

Darüber hinaus wird die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht.

Berlin, den 9. April 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hecken

## 4. Bewertungsverfahren

### 4.1 Bewertungsgrundlage

Die Expertengruppe Off-Label im Bereich Neurologie/Psychiatrie kommt in ihrer Bewertung (Empfehlung an den G-BA in der Fassung vom 07.05.2012) zur Anwendung von Mycophenolat Mofetil bei Myasthenia gravis zu folgendem Fazit:

#### **13.1 Off-Label Anwendungsgebiet**

*Langzeittherapie bei generalisierter Myasthenia gravis bei Therapieresistenz unter Behandlung mit den zugelassenen Substanzen oder bei Azathioprin-Unverträglichkeit oder bei Idiosynkrasie*

#### **13.2 Angabe des Behandlungsziels**

*Klinische Besserung und / oder Verhinderung einer Progression und / oder maintaining remission und/ oder Verhinderung myasthener Exazerbationen und Krisen in der Langzeittherapie*

#### **13.3 Welche Wirkstoffe sind für das entsprechende Anwendungsgebiet zugelassen?**

*Pyridostigminbromid, Neostigminmetilsulfat, Distigminbromid*

*Prednisolon, Prednison*

*Azathioprin*

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

*Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis und der klinischen Notwendigkeit zu einer lang anhaltenden Immunsuppression, bei denen sich Azathioprin als unverträglich erwiesen hat oder eine Idiosynkrasie festgestellt wurde oder bei denen sich Azathioprin bei einer ausreichend dosierten Therapie wegen anhaltender Progression und Verschlechterung als nicht ausreichend wirksam erwiesen hat (Therapieresistenz) oder eine Absenkung der begleitenden Kortikoid-Dosis unter die Cushingschwelle nicht erreichbar war. Diese Patienten haben ein hohes Risiko für lebensbedrohliche myasthene Krisen mit Beatmungspflicht.*

#### **13.5 Ggf. Nennung der Patienten, die nicht behandelt werden sollen, Patienten, auf die die unter der Rubrik 13.4 genannten Kriterien nicht zutreffen.**

*Es gibt keine Hinweise, dass Mycophenolat Mofetil in der myasthenen Krise wirksam ist.*

*In der frühen Phase der Immunsuppression (induction remission) zeigt Mycophenolat Mofetil in Kombination mit Kortikoiden keinen Zusatznutzen im Vergleich zur Monotherapie mit Kortikoiden.*

*Für eine Wirksamkeit von Mycophenolat Mofetil als Monotherapie zur primären Immunsuppression bei Myasthenia gravis liegt bislang keine ausreichende Evidenz vor.*

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

*In der Literatur gibt es keine einheitlichen Empfehlungen zur Dosierung von Mycophenolat bei Myasthenia gravis. Die Therapie muss fallindividuell nach klinischem Verlauf angepasst erfolgen.*

Zumeist wurde Mycophenolat Mofetil bei generalisierter Myasthenia gravis in einer Tagesdosis von 0,5-3 g eingesetzt.

### **13.7 Behandlungsdauer**

Die Therapiedauer richtet sich nach dem individuellen Krankheitsverlauf und der Verträglichkeit von Mycophenolat Mofetil. Ein Wirkungseintritt ist nach einer Behandlungszeit von 12 Monaten zu erwarten. Bei generalisierter Myasthenia gravis ist häufig eine Langzeit-Immunsuppression erforderlich.

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

Bei nicht tolerierbaren Nebenwirkungen (siehe Fachinformation) ist gegebenenfalls der sofortige Therapieabbruch erforderlich. Im Krankheitsverlauf bei Myasthenia gravis muss regelmäßig klinisch überprüft werden, inwieweit die Notwendigkeit zu einer Immunsuppression fortbesteht bzw. die angewandte Dosierung weiterhin erforderlich ist oder reduziert werden kann.

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

Es gibt keinen Anhalt dafür, dass es beim Einsatz von Mycophenolat Mofetil bei Myasthenia gravis zu Nebenwirkungen/Wechselwirkungen kommt, die über das in der Fachinformation beschriebene Maß hinausgehen.

### **13.10 Weitere Besonderheiten**

Die Therapie muss gemäß den Vorgaben der Fachinformation überwacht werden.

Es wird empfohlen, Mycophenolat Mofetil nicht zusammen mit Azathioprin zu verabreichen, da die gleichzeitige Behandlung mit diesen Präparaten nicht untersucht worden ist (siehe Fachinformation Mycophenolat Mofetil) und pharmakologisch nicht sinnvoll erscheint.

### **14. Bemerkungen/offene Fragen**

Die Therapie einer Myasthenia gravis mit Mycophenolat Mofetil darf ausschließlich durch einen in der Myasthenie-Behandlung besonders erfahrenen Facharzt für Neurologie erfolgen.

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

## **4.2 Bewertungsentscheidung**

Die Umsetzung der Empfehlung erfolgt durch Ergänzung der Anlage VI in Teil A

um

„XVI. Mycophenolat Mofetil bei Myasthenia gravis“.

Änderungen im Vergleich zum ergänzenden Fazit der Expertengruppe ergeben sich hinsichtlich der Formulierung der Off-Label-Indikation, der Nennung von Patienten, die nicht behandelt werden sollten, und hinsichtlich der Angaben zur Behandlungsdauer, zum Abbruch der Behandlung, zu Nebenwirkungen/Wechselwirkungen sowie von weiteren Besonderheiten.

Im Einzelnen hierzu:

In der Formulierung der Off-Label-Indikation sowie bei der Nennung der speziellen Patientengruppe wird auf redundante Angaben hinsichtlich der Idiosynkrasie, die eine Azathioprin-Unverträglichkeit beschreibt, verzichtet.

Die Expertengruppe gibt als Behandlungsziel die „Klinische Besserung und / oder Verhinderung einer Progression und / oder maintaining remission und / oder Verhinderung myasthener Exazerbationen und Krisen in der Langzeittherapie“ an. Diese Aspekte werden in der übergreifenden Formulierung „Aufrechterhaltung oder Besserung der Remission“ zusammengefasst.

Im Hinblick auf die spezielle Gruppe von Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis und der klinischen Notwendigkeit zu einer lang anhaltenden Immunsuppression, bei denen sich Azathioprin als nicht ausreichend wirksam erwiesen hat, erübrigt sich der Zusatz „wegen anhaltender Progression oder Verschlechterung“.

Aus Gründen der besseren Verständlichkeit werden einzelne Sätze unter den Überschriften „Angaben zur Behandlungsdauer“, „Wann soll die Behandlung abgebrochen werden?“, „Nebenwirkungen/Wechselwirkungen, [...]“ sowie „Weitere Besonderheiten“ verschoben.

Die von der Expertengruppe in der Nummer 14 aufgeführten Bemerkungen/offenen Fragen werden unter der Überschrift „Weitere Besonderheiten“ in die Umsetzung übernommen.