

Tragende Gründe



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI – Off-Label-Use Teil A Ziffer XXVI Rituximab beim Mantelzell-Lymphom

Vom 17. März 2016

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
3. Bürokratiekostenermittlung	4
4. Verfahrensablauf	5

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 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. November 2012 ist dem G-BA durch die Geschäftsstelle Kommissionen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) eine aktualisierte Bewertung (Stand vom 25.01.2011, revised 26.09.2012) der Expertengruppe Off-Label im Bereich Onkologie nach § 35c Abs. 1 SGB V zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis zur Anwendung von Rituximab beim Mantelzell-Lymphom zur Umsetzung in der Arzneimittel-Richtlinie zugeleitet worden. Die Expertengruppe kommt in ihrer Bewertung zu dem Vorschlag, dass in klinischen Studien und Metaanalysen gezeigt werden konnte, dass „die Gabe von Rituximab in Kombination mit Chemotherapie zu einer signifikanten

Prognoseverbesserung führt.“ Das vollständige Fazit findet sich im Abschnitt 12 der aktualisierten Bewertung (Seiten 28 bis 30).

Diesbezüglich sind hinsichtlich der Ergebnisdarstellung bei Forstpointner et al. 2004 mögliche Unstimmigkeiten bei der Übertragung der Studienwerte in die für die Bewertung maßgeblichen Metaanalysen von Goa et al. 2010 und Schulz et al. 2009 aufgefallen.

In der Publikation von Forstpointner et al. 2004 schienen die Zahlen und/oder Prozente im Text nicht mit der graphischen Darstellung überein zu stimmen, so dass die Expertengruppe mit Schreiben vom 14. August 2013 um Klärung gebeten wurde, ob bzw. welche Angaben im Text (Zahl der Fälle oder Prozentangaben) korrekt sind oder ob die Daten, die sich aus der Kaplan-Meier Kurve ablesen lassen, zugrunde zu legen sind.

Nur sofern die Kaplan-Meier Kurve die tatsächlichen Ergebnisse der Studie von Forstpointner et al. 2004 abbildet, wären diese auch in den Metaanalysen von Goa et al. 2010 und Schulz et al. 2009 korrekt interpretiert und übernommen worden.

Mit Schreiben vom 2. Juni 2015 hat die Expertengruppe die Rückfragen dahingehend beantwortet, dass ein Widerspruch zwischen den Angaben im Text und der dazugehörigen Abbildung bei Forstpointner et al. 2004 nicht besteht. Auf Grundlage eines Beschlusses der Expertengruppe, die Studiengruppe GLSG, die für die Publikation von Forstpointner verantwortlich war, um Übermittlung der entsprechenden Daten zu bitten, konnte folgende Berechnung durchgeführt werden:

„- Gruppe FCM, 18 Todesfälle bei 24 Patienten, Schätzung nach Kaplan-Meier (KM-Schätzer) für das Überleben nach 2 Jahren 0,345395, SE (Standardabweichung) 0,100503

- Gruppe R-FCM, 8 Todesfälle bei 24 Patienten, KM-Schätzer bei 2 Jahren 0,646154, SE 0,101885

Daraus ergibt sich eine absolute Risikodifferenz von 0,3, 95% KI (0,02; 0,58) und damit eine signifikante Überlegenheit.“

Zusammengefasst hielt die Expertengruppe ihr Fazit bzw. ihre Empfehlung an den G-BA weiterhin aufrecht.

Der Unterausschuss „Arzneimittel“ ist nach Würdigung der Bewertung der Expertengruppe, der ergänzenden Informationen insbesondere zur Aufklärung der maßgeblichen Datengrundlagen und der Beratungen der Arbeitsgruppe Off-Label-Use zu dem Ergebnis gekommen, dass die sachgerechte Bearbeitung des erteilten Auftrages plausibel ist und die Empfehlung durch folgende Ergänzung der Anlage VI in Teil A

„XXVI. Rituximab beim Mantelzell-Lymphom“

umzusetzen.

Folgende Änderungen im Vergleich zum ergänzenden Fazit der Expertengruppe haben sich unter Berücksichtigung der Stellungnahme eines pharmazeutischen Unternehmers ergeben:

Da das Behandlungsziel auf eine Verlängerung der Überlebenszeit abzielt, wird aus Gründen der Klarstellung das Wort „palliativ“ gestrichen.

Die Angabe der zugelassenen Wirkstoffe zur Behandlung des Mantelzell-Lymphoms wird aus Gründen des Aktualisierungsbedarfes um den Wirkstoff Ibrutinib ergänzt.

Bei der Angabe der speziellen Patientengruppe wird aus Gründen der Nachvollziehbarkeit der Empfehlung das Wort „anerkannt“ vor der für die Behandlung erforderlichen Indikationsstellung für eine systemische zytostatische Chemotherapie gestrichen. Außerdem wird der Satz: „Im Stadium I wird in der Regel Strahlentherapie eingesetzt.“ gestrichen, da Gegenstand der Empfehlung der Einsatz von Rituximab, in der Regel bei Patienten in den Stadien II bis IV ist. Die Arzneimittel-Richtlinie ist grundsätzlich nicht die maßgebliche Richtlinie für etwaige Empfehlungen zum Einsatz von Strahlentherapie. Dem Vorschlag eines Stellungnehmers die im Fazit der Expertengruppe unter „13.5

Nennung der Patienten, die nicht behandelt werden sollen“ aufgeführten „Patienten/innen mit deutlich reduzierter Allgemeinzustand (3 oder 4 nach ECOG) wurden in die Studie des Europäischen Mantelzelllymphomnetzwerkes zur Erstlinientherapie mit R-CHOP nicht eingeschlossen, so dass bei diesen Patienten eine unzureichende Erfahrung in der Anwendung von R-CHOP besteht und eine sorgfältige Nutzen-Schaden-Abwägung und Aufklärung empfohlen wird.“ in den Abschnitt zur Angabe der speziellen Patientengruppe zu verorten wird gefolgt.

Hinsichtlich der Angaben zu Patienten, die nicht behandelt werden sollten, findet sich im ergänzenden Fazit folgende Aussage:

„Eine Lebensverlängerung durch Rituximaberhaltungstherapie wurde ausschließlich in der Erstlinie nach R-CHOP bei Erreichen einer Remission nachgewiesen.“

Aus Gründen der Nachvollziehbarkeit werden die Angaben der dieser Aussage zugrundeliegende Studie¹ wie folgt ergänzt: *„Eine Lebensverlängerung durch Rituximaberhaltungstherapie wurde ausschließlich im Vergleich zu Interferon α (Kluin-Nelemans HC et al., 2012) in der Erstlinie nach R-CHOP bei Erreichen einer Remission nachgewiesen.“*

Bei den Angaben zur Dosierung in der „Zweitlinientherapie“ wird im ersten Satz das Wort „erneut“ in Klammern gesetzt. Hiermit soll klargestellt werden, dass Rituximab auch wenn es nicht Bestandteil der Erstlinientherapie war im Falle eines Rezidivs bzw. Progresses in Zweitlinientherapie eingesetzt werden kann. Im darauf folgenden Satz werden die Worte „wenn möglich“, da redundant, gestrichen.

Der nach der Empfehlung der Expertengruppe vorgesehene Abschnitt 13.8 „Ende der Behandlung“ wird mit dem Satz *„Die Chemoimmuntherapie wird in der Regel nach 6 - 8 (CHOP) bzw. 4 (FCM) Zyklen abgeschlossen.“* eingeleitet. Dies entspricht auch den an anderer Stelle vorgesehenen Angaben zur Behandlungsdauer. Da sich an dieser Stelle in der Richtlinie aber Angaben zum Abbruch der Behandlung wieder finden, wird der Satz aus Gründen der Klarstellung nicht übernommen.

Der Vollständigkeit halber wird hinsichtlich der Nebenwirkungen/Wechselwirkungen darauf hingewiesen, dass nach der Berufsordnung der Ärztinnen und Ärzte auch Verdachtsfälle von Nebenwirkungen, deren Art, Ausmaß oder Ergebnis von den in der aktuellen Fachinformation genannten hinausgehen oder dort nicht erwähnt sind, der AkdÄ bzw. der zuständigen Bundesoberbehörde zu melden sind. Für Patientinnen und Patienten besteht die Möglichkeit, Nebenwirkungen, auch solcher der vorgenannten Art direkt an die Bundesoberbehörden zu melden.

Änderungen, die sich aus dem Stellungnahmeverfahren ergeben haben betreffen zur spezielle Patientengruppe und zu Patienten, die nicht behandelt werden sollten, sowie zur Dosierung.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

¹ H.C. Kluin-Nelemans, N et al.: Treatment of Older Patients with Mantle-Cell Lymphoma, Engl J Med 2012;367:520-31.

4. 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.

Mit Schreiben vom 14. August 2013 wurde die Expertengruppe Off-Label gebeten, bestehende Unklarheiten hinsichtlich der Studienbewertung aufzuklären.

Die Expertengruppe Off-Label hat mit Schreiben vom 2. Juni 2015 ergänzende Ausführungen zur Bewertung der Publikation von Forstpointner et. al. 2004 gemacht und mitgeteilt, dass sie ihr Fazit bzw. ihre Empfehlung an den G-BA weiterhin aufrecht erhält.

Die Arbeitsgruppe Off-Label-Use hat in ihrer Sitzung am 07.07.2015 über letzteres Schreiben beraten und kommt zu dem Schluss, dass die sachgerechte Bearbeitung des erteilten Auftrages unter Berücksichtigung dieser ergänzenden Informationen plausibel ist.

In der Sitzung am 11. August 2015 wurde im Unterausschuss Arzneimittel die Bewertung der Expertengruppe zur Anwendung von Rituximab beim Mantelzell-Lymphom als Empfehlung angenommen und deren Umsetzung in die Arzneimittel-Richtlinie abschließend beraten und konsentiert.

Der Unterausschuss hat in der Sitzung am 11. August 2015 nach Kapitel 1 § 10 Abs. 1 der Verfahrensordnung des G-BA die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens ist eine Stellungnahme eines pharmazeutischen Unternehmers eingegangen. Die mündliche Anhörung wurde am 12. Januar 2016 durchgeführt.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Beschlussvorlage in der Sitzung am 9. Februar 2016 abschließend beraten konsentiert.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Übermittlung der aktualisierten Bewertung der Expertengruppe Off-Label mit Schreiben vom 23. November 2012		
AG Off-Label-Use	10. April 2013	Beratung der Umsetzung der Empfehlung der Expertengruppe zu Rituximab beim Mantelzell-Lymphom
AG Off-Label-Use	15. Juli 2013	Beschlussvorlage zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage VI, Briefentwurf zur Klärung von methodischen Unklarheiten an die GS Kommissionen
Schreiben an die Expertengruppe Off-Label vom 14. August 2013		
Schreiben der Expertengruppe Off-Label vom 2. Juni 2015		
AG Off-Label-Use	8. Juli 2015	Konsentierung der Beschlussvorlage und Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage VI
Unterausschuss Arzneimittel	11. August 2015	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage und Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie
AG Off-Label-Use	11. November 2015	Auswertung der schriftlichen Stellungnahme
Unterausschuss Arzneimittel	8. Dezember 2015	Auswertung der schriftlichen Stellungnahme und Terminierung mündliche Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	12. Januar 2016	Durchführung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	9. Februar 2016	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage
Plenum	17. März 2016	Beschlussfassung

Berlin, den 17. März 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken