Tragende Gründe

Gemeinsamer Bundesausschuss

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Off-Label-Use Mycophenolatmofetil/Mycophenolensäure bei Lupusnephritis

Vom 11. April 2017

Inhalt

1. Rechtsgrundlage 2
2. Eckpunkte der Entscheidung 2
3. Verfahrensablauf 4
4. Bewertungsverfahren 7
4.1 Bewertungsgrundlage 7
4.2 Bewertungsentscheidung 8

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 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 30. Dezember 2016 wurde dem G-BA durch die Geschäftsstelle Kommissionen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) eine Bewertung der Expertengruppe Off-Label im Fachbereich Innere Medizin nach § 35c Abs. 1 SGB V vom 16. Dezember 2016 zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis zur Anwendung von „Mycophenolatmofetil / Mycophenolensäure als Induktionstherapie / als Maintenancetherapie bei Lupusnephritis“ zugeleitet. Die Expertengruppen kommt darin zu dem Fazit, dass nationale und internationale Leitlinien zur Therapie der Lupusnephritis einheitlich in ihren Empfehlungen sowohl für die Induktions- als auch für die

Erhaltungstherapie der Klasse III/IV Lupusnephritis in Bezug auf Mycophenolatmofetil/Mycophenolensäure sind. Insbesondere aufgrund der erhöhten Malignomrate und Gonaden -Toxizität unter Cyclophosphamid kann Mycophenolatmofetil / Mycophenolensäure bei jüngeren Patienten die zu bevorzugende Alternative in der Induktionstherapie sein. Mycophenolatmofetil / Mycophenolensäure wird alternativ zu Azathioprin auch in der Erhaltungstherapie der Klasse III/IV Lupusnephritis empfohlen. Bei der Entscheidung über den Einsatz eines der beiden Wirkstoffe in der Erhaltungstherapie ist zu prüfen, ob eine Umstellung der Patienten gerechtfertigt ist. Für Patienten, die bereits in der Induktionstherapie Mycophenolatmofetil / Mycophenolensäure erhalten haben, kann daher die Weiterführung dieser Behandlung auch in der Erhaltungstherapie trotz höherer Kosten im Vergleich zu Azathioprin wirtschaftlich sein.

Hinsichtlich der Therapie bei Patienten mit alleiniger Klasse V Lupusnephritis sind die Leitlinien uneinheitlich, mehrheitlich wird jedoch neben einer RAAS-Blockade die Einleitung einer immunsuppressiven Therapie bei einer Proteinurie im nephrotischen Bereich empfohlen. Sowohl die EULAR / ERA-EDTA[1] wie auch die ACR[2] Leitlinien präferieren bei der Klasse V Lupusnephritis Mycophenolatmofetil / Mycophenolensäure gegenüber anderen Immunsuppressiva, während GEAS[3] und KDIGO[4] keine Präferenz aussprechen. Darüber hinaus verweist die Expertengruppe in ihrem Fazit auf einen Vorteil von Mycophenolatmofetil / Mycophenolensäure gegenüber Cyclophosphamid, da das Risiko, eine maligne Erkrankung zu entwickeln oder an einer schweren Infektion zu erkranken, bei Mycophenolatmofetil / Mycophenolensäure deutlich geringer ist.

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

Infolge der Veröffentlichung der Bewertung von „Mycophenolatmofetil / Mycophenolensäure als Induktionstherapie / als Maintenancetherapie bei Lupusnephritis“ hat das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) die betroffenen pharmazeutischen Unternehmer erneut gebeten, eine Erklärung zur Anerkennung der betreffenden Anwendung als bestimmungsgemäßen Gebrauch (§84 AMG) abzugeben.

Die vom Unterausschuss Arzneimittel eingesetzte Arbeitsgruppe Off-Label-Use hat die Bewertung der Expertengruppe zur Anwendung von „Mycophenolatmofetil / Mycophenolensäure als Induktionstherapie / als Maintenancetherapie bei Lupusnephritis“ überprüft.

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

---

1 Joint European League Against Rheumatism and European Renal Assoziation-European Dialysis and Transplant association: Recommendations for the management of adult and paediatric lupusnephritis. Bertsias et al Ann Rheum Dis 2012; 71: 1771-1782

2 American College of Rheumatology Guidelines for screening, treatment and management ofl upusnephritis. Hahn Betal; Arthritis Care & Research 2012, 6: 797-808

3 Consensus document from the systemic auto-immune disease group (GEAS) of the Spanish Society of Internal Medicine (SEMI) and the Spanish Society of nephrology (SEN). Ruiz-Irastorza et al. Revista Nefrologia 2012; 32 Suppl 1: 1-35

4 Kidney Disease: Improving Global Outcomes Glomerulonephritis Work Group. Kidney Int Supp 2012; 2: 139-274

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, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt.

In der Sitzung am 11. April 2017 wurde im Unterausschuss Arzneimittel die Bewertung der Expertengruppe zur Anwendung von „Mycophenolatmofetil / Mycophenolensäure als Induktionstherapie / als Maintenancetherapie bei Lupusnephritis“ im Erwachsenenalter als Empfehlung angenommen und deren Umsetzung in die Arzneimittel-Richtlinie abschließend beraten und konsentiert.

Der Unterausschuss hat in der Sitzung am 11. April 2017 nach 1. Kapitel § 10 Abs. 1 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Schreiben des BfArM vom 30. Dezember 2016 und Übermittlung der Bewertung der Off-Label-Anwendung von Mycophenolatmofetil / Mycophenolensäure als Induktionstherapie / als Maintenancetherapie bei Lupus nephritis		
Schreiben des BfArM vom 19. September 2016 zur Übermittlung der Erklärungen zum bestimmungsgemäßen Gebrauch		
AG Off-Label-Use	25. Januar 2017	Beratung zur Ergänzung der Anlage VI Teil A um Ziffer XXVII
AG Off-Label-Use	8. März 2017	Beratung zur Ergänzung der Anlage VI Teil A um Ziffer XXVII
Unterausschuss Arzneimittel	11. April 2017	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 (1. Kapitel § 10 Abs. 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.

Gemäß § 92 Abs. 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.

Folgende Organisationen werden angeschrieben:

Firma	**Straße**	**Ort**
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e.V.	Axel-Springer-Str. 54b	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
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.	Herzog-Heinrich-Str. 18	80336 München
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
Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e. V. (BIO Deutschland e. V.)	Am Weidendamm 1a	10117 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 ein allgemeiner Hinweis zur Meldung von Nebenwirkungen aufgenommen werden soll.

Darüber hinaus wird die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht.

Berlin, den 11. April 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

4. Bewertungsverfahren

4.1 Bewertungsgrundlage

Die Expertengruppe Off-Label im Bereich Innere Medizin kommt in ihrer Bewertung (Empfehlung an den G-BA in der Fassung vom 16.12.2016) zur Anwendung von Mycophenolatmofetil / Mycophenolensäure als Induktionstherapie / als Maintenancetherapie bei Lupusnephritis zu folgendem Fazit als Empfehlung an den Gemeinsamen Bundesausschuss:

„13.1 Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation)

MMF zur Induktions- bzw. Erhaltungstherapie bei Patienten mit Lupusnephritis

13.2 Behandlungsziel

Das Behandlungsziel der Induktionstherapie ist das Erreichen einer renalen Remission, da diese langfristig mit einem günstigeren Verlauf (insbesondere einem geringeren Risiko für eine terminale Niereninsuffizienz sowie Tod) assoziiert ist.

Das Therapieziel in der Erhaltungstherapie ist die langfristige Unterdrückung der autoimmunen Entzündung (Schubreduktion) mit Erhalt der Nierenfunktion.

Neben der Effektivität ist das Sicherheitsprofil einer Substanz ein weiteres relevantes Therapieziel. Im Hinblick auf das meist junge Alter der betroffenen Patienten ist die erhöhte Malignomrate und Gonaden Toxizität nach Cyclophosphamid relevant für den Langzeitverlauf.

13.3 Welche Wirkstoffe sind für das entsprechende Anwendungsgebiet zugelassen?

Für die Therapie der Lupusnephritis ist Cyclophosphamid in Kombination mit Glucocorticoiden zugelassen. Im Fall einer Unverträglichkeit, schweren Nebenwirkung oder unzureichendem Ansprechen gibt es keine zugelassene Alternativtherapie.

13.4 Spezielle Patientengruppe ((z. B. vorbehandelt - nicht vorbehandelt) und Voraussetzungen der Anwendung (z.B. guter Allgemeinzustand))

Patienten mit einer Lupusnephritis Klasse III/IV sollten gemäß den nationalen und internationalen Leitlinien sowie nach Meinung der Expertengruppe mit MMF alternativ zu Cyclophosphamid in der Induktionstherapie sowie alternativ zu Azathioprin in der Erhaltungstherapie erhalten dürfen. Für Patienten mit Lupusnephritis KlasseV empfiehlt die Expertengruppe im Einklang mit den meisten Leitlinien MMF als bevorzugtes Immunsuppressivum.

13.5 Patienten, die nicht behandelt werden sollen

Schwangere Patientinnen sollen nicht mit MMF behandelt werden (siehe Rote Hand Briefe 43 und 43a)

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

In der Induktionstherapie werden täglich 2000 – 3000 mg MMF empfohlen, in der Erhaltungstherapie hingegen eine tägliche Dosis von 1000 – 2000 mg.

Dies entspricht einer MPS–Dosis von 720 – 1440 mg.

13.7 Behandlungsdauer

Die Behandlung mit MMF sollte nach Erreichen einer klinischen und renalen Remission mindestens noch über 36Monate je nach renalen und krankheitsspezifischen Verlaufsparametern durchgeführt werden (EULAR / ERA-EDTA Empfehlungen).

13.8 Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?

Die Behandlung mit MMF sollte insbesondere bei schweren Nebenwirkungen wie gastrointestinale Unverträglichkeit oder Leukopenien abgebrochen werden. Im Falle eines Nichtansprechens bzw. Verschlechterung der Nierenfunktion unter MMF während der Induktionstherapie sollte auf Cyclophosphamid gewechselt werden. Im Falle einer Intoleranz bzw. unzureichenden Wirkung auf MMF während der Erhaltungstherapie kann auf Azathioprin umgestellt werden.

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

Entfällt

13.10 Weitere Besonderheiten

Entfällt"

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

„XXVII. Mycophenolatmofetil / Mycophenolensäure als Induktionstherapie / als Erhaltungstherapie bei Lupus nephritis ".

Folgende Änderungen haben sich im Vergleich zum ergänzenden Fazit der Expertengruppe ergeben:

Bei der Angabe des Behandlungsziels wird die Formulierung „das Sicherheitsprofil einer Substanz" ersetzt durch „die Vermeidung von Nebenwirkungen". Der Satz „Im Hinblick auf das meist junge Alter der betroffenen Patienten ist die erhöhte Malignomrate und Gonaden Toxizität nach Cyclophosphamid relevant für den Langzeitverlauf." wird gestrichen, da hierauf in der Beschreibung der spezielle Patientengruppe Bezug genommen wird.

Aus Gründen der Vollständigkeit erfolgt die Angabe der zugelassenen Wirkstoffe wie in der der Bewertung beigefügten Anlage für das Anwendungsgebiet „Systemischen Lupus erythematodes" bzw. explizit für „progrediente Formen von Lupusnephritis".

Bei der Angabe der speziellen Patientengruppe sind die Verweise auf Leitlinien bzw. die Empfehlung der Expertengruppen entbehrlich und werden gestrichen. Es wird ein Hinweis in Bezug auf das besondere Risikopotential von Cyclophopsphamid für junge Patienten ergänzt.

Die Angaben zu Patienten, die nicht behandelt werden sollen, werden analog denen zur Anwendung von Mycophenolatmofetil bei Myasthenia gravis formuliert (vgl. Beschluss vom 06.12.2016). Zudem wird ein Hinweis aufgenommen, dass Partnerinnen von männlichen Patienten zusätzlich zur Verhütung mit Barrieremethoden (insbesondere die Benutzung von Kondomen durch männliche Patienten) empfohlen wird, während der Behandlung und noch insgesamt 90 Tage nach der letzten Dosis von Mycophenolat Mofetil eine hochwirksame Verhütungsmethode anzuwenden.

Bei der Angabe der Behandlungsdauer ist der Verweis auf die EULAR/ERA-EDTA Empfehlungen entbehrlich und wird gestrichen.

Die Anpassung der Angaben wann eine Behandlung abgebrochen werden sollte, dient der besseren Verständlichkeit.

Die Angaben zu Nebenwirkungen /Wechselwirkungen werden analog denen zur Anwendung von Mycophenolatmofetil bei Myasthenia gravis formuliert (vgl. Beschluss vom 06.12.2016). Hierbei wird 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.

Zudem wird unter j) Weitere Besonderheiten auf Schulungsmaterialien, die von den pharmazeutischen Unternehmen zur Verfügung gestellt werden, hingewiesen.