

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 XVI,
Mycophenolat Mofetil bei Myasthenia gravis,
Aktualisierung**

Vom 20. Juli 2017

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	5
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 14. Juli 2016 wurde dem G-BA durch die Geschäftsstelle Kommissionen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) ein Addendum zur Bewertung der Expertengruppe Off-Label im Fachbereich Neurologie/Psychiatrie nach § 35c Abs. 1 SGB V vom 17. Juni 2016 zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis zur Anwendung von „Mycophenolat Mofetil bei Myasthenia gravis“ zugeleitet. Die entsprechende Bewertung und das Addendum sind auch auf den Internetseiten des BfArM, www.bfarm.de, veröffentlicht.

Hintergrund für die Befassung der Expertengruppe war der Rote-Hand-Brief zu Mycophenolat Mofetil vom 10. November 2015 hinsichtlich eines schwerwiegenden Risikos für Teratogenität

und der daraus folgenden wichtigen neuen Hinweise zur Schwangerschaftsverhütung für Frauen und Männer.

Die vom Unterausschuss Arzneimittel eingesetzte Arbeitsgruppe Off-Label-Use hat das Addendum zur Bewertung der Expertengruppe zur Anwendung von Mycophenolat Mofetil bei Myasthenia gravis überprüft.

Die Expertengruppe empfiehlt darin folgende Textänderungen für das ergänzende Fazit (Empfehlung an den G-BA) zur Anwendung von Mycophenolat Mofetil bei Myasthenia gravis:

„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.

Mycophenolat Mofetil darf bei Frauen mit Myasthenia gravis im gebärfähigen Alter ohne hochwirksame Kontrazeption sowie bei Frauen mit Kinderwunsch, in der Schwangerschaft und in der Stillzeit nicht angewendet werden (siehe auch FI).

Sexuell aktive Männer sollten unbedingt einen Konzeptionsschutz durchführen (siehe auch FI).

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 0,5-3,0 g eingesetzt. Für die Langzeittherapie wird eine Dosis zwischen 0,5-2,5 g empfohlen.

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. 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. Nach stabilem mehrjährigem Verlauf sollte bei einem Reduktionsversuch die MMF-Dosis alle 12 Monate um 500 mg/Tag abgesenkt werden.

13.8 Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?

Bei nicht tolerierbaren Nebenwirkungen (siehe Fachinformation) ist gegebenenfalls der sofortige Therapieabbruch erforderlich.

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. Es wurde bei der Behandlung von Myasthenia gravis von Einzelfällen mit Toxoplasmose-Enzephalitis, CMV-Enteritis und EBV-Enzephalitis berichtet und empfohlen, ein serologisches Screening vor Therapie mit MMF (wie im zugelassenen Anwendungsgebiet) durchzuführen.“

Infolge der Veröffentlichung des Addendums zur Bewertung von „MMF (Mycophenolatmofetil/Mycophenolensäure) bei Myasthenia Gravis“ hatte 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.

Der Unterausschuss Arzneimittel ist nach Würdigung des Addendums zur Bewertung der Expertengruppe und der Beratungen der Arbeitsgruppe Off-Label-Use zu dem Ergebnis gekommen, die ergänzenden Hinweise zur Empfehlung der Expertengruppe durch entsprechende Änderungen der Anlage VI in Teil A Ziffer XVI umzusetzen.

Hierzu im Einzelnen:

1. Den ergänzenden Hinweisen der Expertengruppe zum Abschnitt „Nennung der Patienten, die nicht behandelt werden sollen [...]“ bezüglich der Teratogenität wird durch eine entsprechende Darstellung dieses Sachverhaltes unter dem Abschnitt „d) Spezielle Patientengruppe“ Rechnung getragen. Zusätzlich wird ein Hinweis auf den Ausschluss einer Schwangerschaft bei Therapiebeginn entsprechend den Angaben des Rote-Hand-Briefes aufgenommen. Zudem wird die Empfehlung zur Anwendung einer hochwirksamen Verhütungsmethode durch Partnerinnen von männlichen Patienten ergänzt.
2. Mit den Änderungen im Abschnitt f) „Dosierung:“ wird den ergänzenden Hinweisen der Expertengruppe zur Dosierung im Hinblick auf die Langzeittherapie Rechnung getragen. In diesem Abschnitt wird auch der Hinweis der Expertengruppe auf einen Reduktionsversuch aufgegriffen. Unter „Behandlungsdauer“ wird darauf hingewiesen, dass nach stabilem mehrjährigem Verlauf die Mycophenolat Mofetil-Dosis alle 12 Monate um 500 mg/Tag abgesenkt werden sollte.
3. Mit der Ergänzung im Abschnitt i) „Nebenwirkungen/Wechselwirkungen, wenn diese über die zugelassene Fachinformation hinausgehen oder dort nicht erwähnt sind“ wird auf die serologische Abklärung im Einzelfall hingewiesen. Zudem wird ein Hinweis zur Meldung von Nebenwirkungen ergänzt.
4. Abschnitt j) „Weitere Besonderheiten“ wird um einen Hinweis auf Schulungsmaterial ergänzt.
5. Abschnitt k) „Zustimmung des pharmazeutischen Unternehmers“ gibt wieder, welche der betroffenen pharmazeutischen Unternehmer unter Berücksichtigung des Addendums dem bestimmungsgemäßen Gebrauch von Mycophenolat-Mofetil bei Myasthenia gravis zugestimmt haben.
6. Der Hinweis, dass bei nicht tolerierbaren Nebenwirkungen gegebenenfalls der sofortige Therapieabbruch erforderlich ist, findet sich bereits im Abschnitt h) „Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?“.

Den im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens von der Firma Roche eingebrachten ergänzenden Vorschlägen

- unter Buchstabe d) „Spezielle Patientengruppe“ eine Empfehlung zur Anwendung einer hochwirksamen Verhütungsmethode durch Partnerinnen von männlichen aufzunehmen,
- unter Buchstabe j) „Weitere Besonderheiten“ nach dem Absatz „Die Therapie einer Myasthenia gravis mit Mycophenolat Mofetil darf ...“ auf Schulungsmaterial für Angehörige der Gesundheitsberufe hinzuweisen,

wurde gefolgt.

Zur Klarstellung werden in Abschnitt k) nur noch die pharmazeutischen Unternehmer aufgeführt, die den bestimmungsgemäßen Gebrauch ihrer Arzneimittel nach § 84 AMG in der bewerteten Off-Label-Indikation anerkannt haben. Ergänzend wird darauf hingewiesen, dass

die Arzneimittel anderer pharmazeutischer Unternehmer mit diesem Wirkstoff aufgrund des Fehlens einer solchen Anerkennung nicht verordnungsfähig sind.

Dies betrifft die Mycophenolat Mofetil-haltigen Arzneimittel der Firmen: 1A Pharma GmbH, ACA Müller ADAG Pharma AG, ALIUD PHARMA GmbH, BERAGENA Arzneimittel GmbH, biomo pharma GmbH, CC-Pharma GmbH, Docpharm Arzneimittelvertrieb GmbH & Co KGaA, EMRA-MED Arzneimittel GmbH, EURIM-PHARM Arzneimittel GmbH, Fd Pharma GmbH, HAEMATO PHARM GmbH, Heumann Pharma GmbH & Co. Generika KG, HEXAL AG, MEDICOPHARM AG, Milinda GmbH & Co. KG, MPA Pharma GmbH, PANACEA Biotec Germany GmbH und Passauer Pharma GmbH, da keine entsprechende Erklärung vorliegt.

Für die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in diesem Punkt ist es nicht erforderlich, ein Stellungnahmeverfahren nach § 92 Abs. 3a SGB V durchzuführen. Sinn und Zweck der Regelung zur Durchführung von Stellungnahmeverfahren ist es in erster Linie, dass den anhörungsberechtigten Organisationen Gelegenheit gegeben wird, zu der Sachgerechtigkeit einer Richtlinienänderung Stellung nehmen zu können. Da es sich bei der Erklärung, dass das betreffende Anwendungsgebiet als bestimmungsgemäßer Gebrauch akzeptiert wird, um eine herstellerindividuelle Willenserklärung über den Umfang der den Hersteller nach dem AMG treffenden Gefährdungshaftung handelt, deren Abgabe allein im Verantwortungsbereich des jeweiligen Herstellers liegt, ist eine erneute Anhörung auch der anderen Hersteller nicht erforderlich.

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.

4. 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 6. Dezember 2016 wurde im Unterausschuss Arzneimittel das Addendum zur Bewertung der Expertengruppe zur Anwendung von „Mycophenolat Mofetil bei Myasthenia gravis“ im Erwachsenenalter als Empfehlung angenommen und deren Umsetzung in die Arzneimittel-Richtlinie abschließend beraten und konsentiert.

Der Unterausschuss hat in der Sitzung am 6. Dezember 2016 nach § 10 Abs. 1, 1. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens sind eine Stellungnahme eines pharmazeutischen Unternehmers sowie eine gemeinsame Stellungnahme der Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK), der ABDA – Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e. V., der Bundesapothekerkammer und des Deutschen Apothekerverbandes e. V. eingegangen. Die mündliche Anhörung wurde am 9. Mai 2017 durchgeführt.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Beschlussvorlage in der Sitzung am 6. Juni 2017 abschließend beraten und konsentiert.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Schreiben des BfArM vom 14. Juli 2016 und Übermittlung des Addendums der Off-Label-Anwendung von MMF (Mycophenolatmofetil/Mycophenolensäure) bei Myasthenia Gravis.		
Schreiben des BfArM vom 19. September 2016 zur Übermittlung der Erklärungen zum bestimmungsgemäßen Gebrauch		
AG Off-Label-Use	2. November 2016	Beratung zur Änderung der Anlage VI Teil Ziffer XVI
Unterausschuss Arzneimittel	6. Dezember 2016	Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage VI
AG Off-Label-Use	8. März 2017	Beratung und Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen
Unterausschuss Arzneimittel	11. April 2017	Beratung und Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen Terminierung mündliche Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	9. Mai 2017	Durchführung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. Juni 2017	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage zur Änderung der Anlage VI Teil Ziffer XVI
Plenum	20. Juli 2017	Beschlussfassung

Berlin, den 20. Juli 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken