



Zusammenfassende Dokumentation

**zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
AM-RL, Anlage VI – Off-Label-Use Teil A Ziffer XVI, Mycophenolat Mofetil bei Myasthenia gravis, Aktualisierung**

Vom 20. Juli 2017

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	2
B.	Bewertungsverfahren	3
1.	Bewertungsgrundlage	3
2.	Bewertungsentscheidung	4
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	5
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	6
2.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	22
3.	Auswertung der Stellungnahmen (schriftlich und mündlich)	23
4.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	27

A. Tragende Gründe und Beschluss

wird ergänzt

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlage

Die Expertengruppe empfiehlt in ihrem Addendum 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 Toxoplasma-Enzephalitis, CMV-Enteritis und EBV-Enzephalitis berichtet und empfohlen, ein serologisches Screening vor Therapie mit MMF (wie im zugelassenen Anwendungsgebiet) durchzuführen.“

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

2. Bewertungsentscheidung

Die Umsetzung der Empfehlung erfolgt durch Änderung der Anlage VI in Teil A Ziffern XVI zu Mycophenolat Mofetil bei Myasthenia gravis

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?".

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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 Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Folgende Organisationen wurden 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 wurde zudem der Bundesärztekammer Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben, da ein allgemeiner Hinweis zur Meldung von Nebenwirkungen aufgenommen werden soll.

Darüber hinaus wurde die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht (BANz AT 05.01.2017 B1).

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Donnerstag, 5. Januar 2017
BANz AT 05.01.2017 B1
Seite 1 von 1

Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung des Gemeinsamen Bundesausschusses gemäß § 91 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Vom 6. Dezember 2016

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hat am 6. Dezember 2016 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie einzuleiten:

Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage VI – Off-Label-Use
Teil A Ziffer XVI, Mycophenolat Mofetil bei Myasthenia gravis,
Aktualisierung

Gemäß § 92 Absatz 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 Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene zu den beabsichtigten Änderungen der Arzneimittel-Richtlinie Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Die entsprechenden Entwürfe zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie werden zu diesem Zweck folgenden Organisationen und Verbänden mit der Bitte um Abgabe sachverständiger Stellungnahmen mit Schreiben vom 3. Januar 2017 zugeleitet:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z), Bundesvereinigung deutscher Apothekerverbände (ABDA), Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI), Verband Forschender Arzneimittelhersteller (VFA), Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH), Pro Generika e.V., Bundesverband der Arzneimittelimporteure e.V. (BAI), Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e.V. (BIO Deutschland e.V.), Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e.V., Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e.V., Gesellschaft für Phytotherapie e.V.

Stellungnahmen zu diesem Entwurf einschließlich Literatur sowie Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis sind in elektronischer Form (z. B. per CD/DVD oder per E-Mail) als Word-Datei bzw. die Literatur als PDF-Dateien bis zum
2. Februar 2017

zu richten an:

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Arzneimittel
Wegelystraße 8
10623 Berlin

E-Mail zur Anlage VI: off-label-use@g-ba.de

Betroffene pharmazeutische Unternehmen, die nicht Mitglieder der oben genannten Verbände sind, erhalten den Entwurf sowie die Tragenden Gründe bei der Geschäftsstelle des G-BA.

Die Beschlüsse und die Tragenden Gründe können auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de eingesehen werden.

Berlin, den 6. Dezember 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken



Gemeinsamer Bundesausschuss

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

An die
Stellungnahmeberechtigten
nach § 92 Abs. 3a SGB V

gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
Arzneimittel

Besuchsadresse:
Wegelystraße 8
10623 Berlin

Ansprechpartner/in:
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838210

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
arzneimittel@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
PN/uh

Datum:
3. Januar 2017

Stellungnahmeverfahren zu der Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage VI, Off-Label-Use: Teil A Ziffer XVI, Mycophenolat Mofetil bei Myasthenia gra- vis, Aktualisierung

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 6. Dezember 2016 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung einzuleiten. Anlage VI der AM-RL soll wie folgt geändert werden:

- **in Teil A Ziffer XVI, Mycophenolat Mofetil bei Myasthenia gravis (Aktualisierung)**

Im Rahmen Ihres Stellungnahmerechts nach § 92 Abs. 3a SGB V erhalten Sie bis zum

2. Februar 2017

Gelegenheit zur Abgabe Ihrer Stellungnahme. Später bei uns eingegangene Stellungnahmen können nicht berücksichtigt werden.

Bitte begründen Sie Ihre Stellungnahme zum Richtlinienentwurf durch Literatur (z. B. relevante Studien). Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Anbei erhalten Sie das Begleitblatt „Literaturverzeichnis“. Wir weisen darauf hin, dass nur Literatur, die im Volltext vorliegt, berücksichtigt werden kann.

Mit Abgabe einer Stellungnahme erklären Sie sich 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.

Der Gemeinsame Bundesausschuss ist eine juristische Person des öffentlichen Rechts nach § 91 SGB V. Er wird gebildet von:
Deutsche Krankenhausgesellschaft, Berlin · GKV Spitzenverband, Berlin ·
Kassenärztliche Bundesvereinigung, Berlin · Kassenärztliche Bundesvereinigung, Köln

Ihre Stellungnahme einschließlich Literatur sowie Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis richten Sie bitte in elektronischer Form (z. B. per CD/DVD oder per E-Mail) als Word-Datei bzw. die Literatur als PDF-Dateien an:

**Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss Arzneimittel
Wegelystraße 8
10623 Berlin
off-label-use@g-ba.de**

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gern zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

Bundesärztekammer



Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
Arzneimittel

Besuchsadresse:
Wegelystraße 8
10623 Berlin

Ansprechpartner/in:
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838210

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
arzneimittel@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
PN/uh

Datum:
3. Januar 2017

Stellungnahmemöglichkeit der Bundesärztekammer nach § 91 Abs. 5 SGB V zu einer Änderung der Arzneimittel-Richtlinie

Sehr geehrte(r) ,

gemäß § 91 Absatz 5 SGB V ist bei Beschlüssen des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), deren Gegenstand die Berufsausübung der Ärzte berührt, der Bundesärztekammer Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Der Unterausschuss Arzneimittel des G-BA hat in seiner Sitzung am 6. Dezember 2016 beschlossen, ein Stimmnahmeverfahren zur Änderung der Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) einzuleiten. Anlage VI der AM-RL soll im Teil A in

- **Ziffer XVI, Mycophenolat Mofetil bei Myasthenia gravis (Aktualisierung)**

geändert werden.

Der G-BA soll in der AM-RL 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 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.

Der Gemeinsame Bundesausschuss ist eine juristische Person des öffentlichen Rechts nach § 91 SGB V. Er wird gebildet von:
Deutsche Krankenhausgesellschaft, Berlin · GKV Spitzenverband, Berlin ·
Kassenärztliche Bundesvereinigung, Berlin · Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung, Köln

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 G-BA, ob die Anwendung des Wirkstoffes in der Off-Label-Indikation medizinisch notwendig und wirtschaftlich ist.

Gemäß § 91 Abs. 5 SGB V i. V. m. 1. Kapitel § 11 Abs. 2 der Verfahrensordnung des G-BA wird der Bundesärztekammer Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben, da ein allgemeiner Hinweis zur Meldung von Nebenwirkungen aufgenommen werden soll.

Im Rahmen Ihres Stellungnahmerechts nach § 91 Abs. 5a SGB V erhalten Sie bis zum

2. Februar 2017

Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme zum beigefügten Beschluss. Später bei uns eingegangene Stellungnahmen können nicht berücksichtigt werden.

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

Ihre Stellungnahme richten Sie bitte in elektronischer Form (z. B. per CD/DVD oder per E-Mail) als Word-Datei bzw. die Literatur als PDF-Dateien an:

**Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss Arzneimittel
Wegelystraße 8
10623 Berlin
off-label-use@g-ba.de**

Bitte begründen Sie Ihre Stellungnahme zum Richtlinienentwurf durch Literatur (z. B. relevante Studien). Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Anbei erhalten Sie das Begleitblatt „Literaturverzeichnis“. Wir weisen darauf hin, dass nur Literatur, die im Volltext vorliegt, berücksichtigt werden kann.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gern zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

Erläuterungen zur Erstellung von Literaturlisten als Anlage Ihrer Stellungnahme

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur die beigefügte Tabellen-Vorlage „Literaturverzeichnis“.

Für jede Literaturstelle sind immer 3 Felder (Zeilen) vorgegeben. Bitte tragen Sie Autoren, Titel und Quellenangabe in die dafür vorgesehenen Zeilen entsprechend des u.a. Musters ein.

<i>Muster</i>	Nr.	Feldbezeichnung	Text
	1	AU:	(Autoren, Körperschaft, Herausgeber: getrennt durch Semikolon)
		TI:	(Titel)
		SO:	(Quelle, d.h. Zeitschrift oder Internetadresse oder Ort: Verlag, Jahr)

Bitte verwenden Sie diese Tabellenstruktur unverändert inklusive der vorgegebenen Feldbezeichnungen.

Die korrekte Eingabe für unterschiedliche Literaturtypen finden Sie im folgenden Beispiel:

Literaturliste [*Institution/Firma*]

Beispiel	Nr.	Feldbezeichnung	Text
<i>Zeitschriften- artikel</i>	1	AU:	Bruno MJ
		TI:	Endoscopic ultrasonography
		SO:	Endoscopy; 35 (11); 920-932 /2003/
<i>Zeitschriften- artikel</i>	2	AU:	National Guideline Clearinghouse; National Kidney Foundation
		TI:	Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure
		SO:	Am J Kidney Dis; 35 (6 Suppl 2); S1-140 /2000/
<i>Buch</i>	3	AU:	Stein J; Jauch KW (Eds)
		TI:	Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie
		SO:	Berlin: Springer. 2003
<i>Internet- dokument</i>	4	AU:	National Kidney Foundation
		TI:	Adult guidelines. Maintenance Dialysis. Nutritional Counseling and Follow-Up
		SO:	http://www.kidney.org/professionals/doqi/doqi/nut_a19.html
<i>HTA-Doku- ment</i>	5	AU:	Cummins C; Marshall T; Burls A
		TI:	Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) feeding in the enteral nutrition of dysphagic stroke patients
		SO:	Birmingham: WMHTAC. 2000

Tabellen - Vorlage „Literaturverzeichnis“

**Stellungnahmeverfahren zum Thema „Anlage VI – Off-Label-Use
Teil A Ziffer XVI, Mycophenolat Mofetil bei Myasthenia gravis,
Aktualisierung“**

Literaturliste [Hier Institution / Firma eingeben] Indikation [Hier zutreffende Indikation eingeben]

Nr.	Feldbezeichnung	Text
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	

Beschluss



des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI - Off-Label-Use Teil A Ziffer XVI, Mycophenolat Mofetil bei Myasthenia gravis, Aktualisierung

Vom 6. Dezember 2016

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hat in seiner Sitzung am 6. Dezember 2016 die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am T. Monat JJJJ BAnz AT TT.MM.JJJJ V [X], beschlossen:

- I. Die Ziffer XVI. der Anlage VI Teil A zur Arzneimittel-Richtlinie wird wie folgt geändert:
 1. In Nummer 1 Buchstabe d) „Spezielle Patientengruppe“ werden nach Absatz 1 folgende Absätze angefügt:

„Vor Beginn einer Therapie mit Mycophenolat Mofetil muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen sein. Es hat sich gezeigt, dass ein signifikantes Risiko für Schädigungen von Ungeborenen und für Fehlgeburten besteht.

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 Fachinformation).

Männer (einschließlich vasektomierter Männer) sollten unbedingt während der Behandlung und für mindestens 90 Tage nach Beendigung der Behandlung Kondome zu benutzen.“
 2. In Nummer 1 Buchstabe f) „Dosierung“ wird in Satz 3 der Punkt durch ein Semikolon ersetzt und folgende Sätze angefügt:

„empfohlen wird für die Langzeittherapie eine Dosis zwischen 0,5-2,5 g. Nach stabilem mehrjährigem Verlauf sollte bei einem Reduktionsversuch die Mycophenolat Mofetil-Dosis alle 12 Monate um 500 mg/Tag abgesenkt werden“.
 3. Die Angaben unter Nummer 1 Buchstabe i) „Nebenwirkungen/Wechselwirkungen, wenn diese über die zugelassene Fachinformation hinausgehen oder dort nicht erwähnt sind:“ werden wie folgt gefasst:

„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. Zudem 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.

Da bei der Behandlung von Myasthenia gravis von Einzelfällen mit Toxoplasmose-Enzephalitis, CMV-Enteritis und EBV-Enzephalitis berichtet wurde, ist im Einzelfall eine serologische Abklärung zu erwägen.

Nach der Berufsordnung der Ärzte sind Verdachtsfälle von Nebenwirkungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) bzw. der zuständigen Bundesoberbehörde zu melden. Dies gilt auch für Arzneimittel, die im Off-Label-Use eingesetzt werden. Auch für Patienten besteht die Möglichkeit, Nebenwirkungen direkt an die Bundesoberbehörden zu melden.“

4. Die Angaben unter Nummer 1 Buchstabe k) „Zustimmung des pharmazeutischen Unternehmers“ werden wie folgt gefasst:

„k) Zustimmung des pharmazeutischen Unternehmers

Die folgenden pharmazeutischen Unternehmer haben für ihre Mycophenolat Mofetil-haltigen Arzneimittel eine Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs abgegeben (Haftung des pharmazeutischen Unternehmers), sodass ihre Arzneimittel für die vorgenannte Off-Label-Indikation verordnungsfähig sind:

AxiCorp Pharma GmbH, kohlpharma GmbH, Oripharm GmbH, Pharma Gerke Arzneimittelvertriebs GmbH und Roche Registration Ltd.

Nicht verordnungsfähig sind in diesem Zusammenhang 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, MTK-PHARMA-Vertriebs-GmbH, PANACEA Biotec Germany GmbH, Passauer Pharma GmbH und Teva Pharma B.V., da keine entsprechende Erklärung vorliegt.“

II. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 6. Dezember 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

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 Teil A Ziffer XVI, Mycophenolat Mofetil bei Myasthenia gravis, Aktualisierung

Vom 6. Dezember 2016

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
3. Verfahrensablauf	4
3.1 Stellungnahmeberechtigte nach § 92 Abs. 3a SGB V	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 draus 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.
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 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.
5. 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?“.

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 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.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Schreiben des BfArM vom 14. Juli 2016 und Übermittlung des Addenums 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

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.

3.1 Stellungnahmeberechtigte nach § 92 Abs. 3a SGB V

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 Ärztgesellschaften 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 6. Dezember 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

2. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker ABDA – Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e. V. Bundesapothekerkammer Deutscher Apothekerverband e. V.	06.01.2017
Roche Pharma AG	30.01.2017

2.1 Übersicht der Anmeldungen zur mündlichen Anhörung

Organisation	Teilnehmer
Roche Pharma AG	Frau Dr. Sandra Kluge Herr Dr. Marvin Peters

2.1.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Roche Pharma AG, Frau Dr. Sandra Kluge	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Roche Pharma AG, Herr Dr. Marvin Peters	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

3. Auswertung der Stellungnahmen (schriftlich und mündlich)

Einwand 1 zur Dosierungsempfehlung (AMK):

Für die AMK bleibt bezüglich der Dosierungsempfehlung von 0,5-2,5 g Mycophenolat-mofetil (MMF)/Tag unklar, worauf diese Empfehlung genau basiert, da in den „beiden negativen Studien“ 2 g bzw. 2,5 g eingesetzt wurde. Nach Einschätzung der AMK hielten sich die internationalen Leitlinien mit Dosierungsempfehlungen (grundsätzlich) zurück. Die DGN-Leitlinie „Diagnostik und Therapie der Myasthenia gravis und des Lambert-Eaton-Syndroms“ (AWMF-Registernummer: 030/087) gehe bis zu 3 g/d (siehe Anhang), was in der Praxis durchaus sinnvoll ist, denn einige Patienten benötigten mehr als 2,5 g/d. Die AMK hält ein konsequentes Monitoring inkl. Sicherheitslabor für entscheidend.

Aus Sicht der AMK trifft der unveränderte Formulierungsvorschlag der Expertengruppen: „In der Literatur gibt es keine einheitlichen Empfehlungen zur Dosierung von Mycophenolat Mofetil 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“ den Sachverhalt und die klinischen Bedürfnisse besser.

In zugelassenen Indikationen von MMF, z. B. nach Lebertransplantation, werde auch bis zu 3g/d dosiert; Hinweise auf eine Indikations-bezogen unterschiedliche Verträglichkeit von MMF seien der AMK nicht bekannt.

Einwand 2 zur Dosierungsempfehlung (AMK):

Auch in Bezug auf das Ausschleichen der Therapie mit MMF fragt sich die AMK wo die Evidenz für diese konkrete Empfehlung herkommt. Aus Sicht der AMK hielte sich die Leitlinie hier (aus gutem Grunde) mit konkreten Empfehlungen zurück. Ausschleichen sei sicher sinnvoll, gerade auch langsames. Man könne das aber auch anders machen, noch langsamer, aber auch etwas schneller. Beispielhaft führt die AMK Folgendes an: „wenn eine Myasthenie-Patientin stabil mit 2 g MMF/d eingestellt war und schwanger werden möchte, müsste sie mehr als 4 Jahre warten – das ist unrealistisch und auch nicht evidenzbasiert zu begründen.“

Die AMK schlägt daher folgende Ergänzung in Nummer 1 Buchstabe f) „Dosierung“ Satz 3 vor: „...; empfohlen wird eine Dosis zwischen 0,5-2,5, maximal 3 g pro Tag. Nach stabilem mehrjährigen Verlauf sollte ... -Dosis zum Beispiel alle 12 Monate ... werden.“

Bewertung Einwand 1 und 2:

Dem Addendum zur Bewertung der Expertengruppe ist zu entnehmen, dass am 09.06.2016 „die in der Bewertung vom 07.05.2012 dargestellte Literatur-Recherche (siehe dort Punkt 7) aktualisiert, das erfasste Erkenntnismaterial analysiert sowie mit aktuellen Leitlinien (S2k-Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie 2015; AWMF Nr. 030/087) und Reviews (van Sonderen et al. 2013, Sussman et al. 2015) im Hinblick auf die Bewertung von MMF verglichen“ wurde.

In Bezug auf die Dosierung von MMF bei Myasthenia gravis in der Langzeittherapie wurden demnach zwischenzeitlich 2 retrospektive Untersuchungen veröffentlicht, die sich auf insgesamt 190 Patientinnen und Patienten mit Myasthenia gravis beziehen (Oskarsson et al., 2016; Hobson-Webb et al. 2015).

In der Studie Oskarsson et al. 2016 sieht die Expertengruppe „eine Class IV-Evidenz für eine Exazerbation nach Dosisreduktion von MMF“.

In der Studie Hobson-Webb et al. 2015 zeigten sich bei Patientinnen und Patienten, die unter einer Tagesdosis von 0,5 – 2,5 g MMF einen stabilen klinischen Verlauf (pharmakologische Remission oder minimaler manifestation status) über mehrere Jahre (5,9 Jahre) erreicht hatten, Exazerbation umso eher, je früher im Verlauf und je schneller die Dosis reduziert wurde. Die Autoren der Studie empfehlen, in der Behandlung einer Myasthenia gravis mit MMF erst nach langjährig stabilem Verlauf, z.B. nach 5 Jahren, eine Dosisreduktion um 500 mg/d alle 12 Monate vorzunehmen.

Der G-BA ist insofern der Empfehlung der Expertengruppe in ihrem Fazit zur Dosierungsempfehlung gefolgt, wonach es keine einheitlichen Empfehlungen zur Dosierung gibt und zumeist eine Tagesdosis von 0,5-3 g eingesetzt wird. Die darüber hinaus gehenden Empfehlungen zur Langzeittherapie fußen wiederum auf einer Analyse der neuen Evidenz zu dieser Fragestellung. Sowohl die Empfehlung für die Dosierung in der Langzeittherapie als auch zum Reduktionsversuch schränken die ärztliche Therapiefreiheit im Einzelfall dabei nicht ein. Insofern dient die Ergänzung auf der Grundlage der Empfehlung der Expertengruppe der Transparenz über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse zur Dosierung von MMF bei Myasthenia gravis. Dem Einwand 1 wird somit nicht gefolgt.

Auch dem 2. Einwand wird nicht gefolgt. Schon durch das Wort „sollte“ kommt hinreichend deutlich zum Ausdruck, dass ein Abweichen von der empfohlenen Dosisreduktion bei Langzeittherapie im Einzelfall möglich ist. Hiervon abzugrenzen ist die Frage einer geplanten Schwangerschaft. Denn im Abschnitt „Spezielle Patientengruppe“ wird ausdrücklich darauf hingewiesen, dass Mycophenolat Mofetil bei Frauen mit Myasthenia gravis im gebärfähigen Alter mit Kinderwunsch nicht angewendet werden darf. Sollte sich unter der Therapie mit Mycophenolat Mofetil dennoch eine entsprechende Fragestellung ergeben, ist in einem solchen Ausnahmefall die Vorgehensweise zwischen dem behandelnden Arzt und der Patientin individuell abzustimmen.

Einwand 3 (AMK):

Für die AMK ist ein wichtiger Punkt die Frage der Verhütung sowie Schwangerschaft. Unklar ist für die AMK dabei die Notwendigkeit eines G-BA-Beschlusses. Diese Angaben seien a) indikationsunabhängig und wichen b) nicht von der Fachinformation ab.

Bewertung:

Die Expertengruppen haben ihre Bewertungen in geeigneten Zeitabständen zu überprüfen und erforderlichenfalls an die Weiterentwicklung des Stands der wissenschaftlichen Erkenntnis anzupassen. Die Beschlussfassung des G-BA erfolgt zur Umsetzung eines entsprechenden Addendums, mit dem die Expertengruppen Off-Label ihre Bewertung vom 07.05.2012 auch bezüglich der Angaben zur Teratogenität von MMF aktualisiert hat.

Einwand 4 (AMK):

Bezogen auf (auch die pharmazeutische und Erstattungs- bzw. Retaxations-)Praxis ist es für die AMK interessant, wie in der Apothekenpraxis die Erklärungen zur Haftungsübernahme beachtet werden können, wenn die Indikation für das verordnete Mycophenolat mofetil-haltige Arzneimittel (Myasthenia gravis) dem Apotheker/der abgebenden Apotheke regelhaft nicht bekannt sei.

Bewertung:

In Rahmen des Verfahrens nach § 35c Abs. 1 SGB V erklären die von einer Bewertung der Expertengruppen Off-Label betroffenen pharmazeutischen Unternehmer gegenüber der Geschäftsstelle Kommissionen des BfArM eine Anerkennung der betreffenden Anwendung ihrer Arzneimittel als bestimmungsgemäßen Gebrauch (§ 84 AMG). Die Geschäftsstelle Kommissionen leitet die jeweiligen Erklärungen an den G-BA weiter. Die entsprechende Auflistung im Beschluss des G-BA, ob die betroffenen pharmazeutischen Unternehmer eine Erklärung zur Anerkennung der betreffenden Anwendung als bestimmungsgemäßer Gebrauch (§ 84 AMG) abgegeben haben oder nicht, erfolgt aus Gründen der Transparenz in Bezug auf die besondere Haftungssituation im Off-Label-Use.

Nach § 11 Abs. 2 AM-RL kann die behandelnde Ärztin oder der behandelnde Arzt Arzneimittel nach Handelsnamen oder Wirkstoffnamen (generische Bezeichnung) verordnen. Dabei kann davon ausgegangen werden, dass die behandelnde Ärztin oder der behandelnde Arzt nach Handelsnamen verordnet, wenn die Abgabe eines konkreten Fertigarzneimittels für erforderlich gehalten wird. Eine sinnvolle Umsetzung der Regelung in Anlage VI Teil A der AM-RL durch die verordnende Ärztin oder den verordnenden Arzt kann eine Verordnung nach Handelsnamen sein, insbesondere wenn einzelne pharmazeutische Unternehmer die Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs ihrer

Arzneimittel in der Off-Label-Indikation nicht erklärt haben. Für die verordnende Ärztin / den verordnenden Arzt besteht ergänzend die Möglichkeit, die Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel in der Apotheke mit entsprechender Begründung auszuschließen.

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.

Einwand 5 (AMK):

Die AMK empfiehlt die Expertise eines Oberarztes der Neurologie Charité-Mitte, als Sachverständigen der klinisch-neurologischen Praxis, einzuholen.

Bewertung:

Die Erstellung der Bewertung erfolgte durch die Expertengruppe Off-Label, die sich aus Experten für das jeweilige medizinische Fachgebiet zusammensetzen. Dabei erfolgt die Vorbereitung der Bewertungen grundsätzlich durch Aufbereitungen der wissenschaftlichen Erkenntnisse durch externe Sachverständige. Insofern ist davon auszugehen, dass in die Bewertung der Evidenz auch die Erfahrung aus der klinisch-neurologische Praxis eingeflossen ist.

Zudem wird der Bewertungsvorschlag auf der Website des BfArM veröffentlicht, verbunden mit der Aufforderung an die Fachkreise, Stellung zu nehmen. Auch zur Umsetzung der Bewertungen der Expertengruppen führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren durch, bei dem die Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Praxis die Gelegenheit haben zu dem jeweiligen Beschlussentwurf Stellung zu nehmen. Darüber hinaus ist die Bestellung eines Sachverständigen nicht geboten.

Einwand 6 (Firma Roche):

Die Firma Roche schlägt vor, unter Nummer 1 Buchstabe d) „Spezielle Patientengruppe“ nach dem Absatz „Männer (einschließlich vasktomierter Männer) ...“ wie folgt zu ergänzen:

„Zusätzlich wird Partnerinnen von männlichen Patienten empfohlen, während der Behandlung und noch insgesamt 90 Tage nach der letzten Dosis von Mycophenolat Mofetil eine hochwirksame Verhütungsmethode anzuwenden.“

Bewertung:

Die vorgeschlagene Ergänzung wird wie folgt übernommen:

„Über die Benutzung von Kondomen hinaus wird Partnerinnen von männlichen Patienten empfohlen, während der Behandlung und noch insgesamt 90 Tage nach der letzten Dosis von Mycophenolat Mofetil eine hochwirksame Verhütungsmethode anzuwenden.“

Einwand 7 (Firma Roche):

Die Firma Roche schlägt vor, unter Nummer 1 Buchstabe j) „Weitere Besonderheiten“ nach dem Absatz „Die Therapie einer Myasthenia gravis mit Mycophenolat Mofetil darf ...“ wie folgt zu ergänzen:

„Ein entsprechendes behördlich genehmigtes Schulungsmaterial ("MYCOPHENOLAT-HALTIGE ARZNEIMITTEL LEITFADEN FÜR ANGEHÖRIGE DER GESUNDHEITSBERUFE") stellen alle Hersteller mycophenolat-haltiger Arzneimittel zur Verfügung.“

Bewertung:

Dem Vorschlag, ergänzend auf das Schulungsmaterial hinzuweisen, wird gefolgt.

Die Bundesärztekammer hat ausweislich ihrer Stellungnahme zu der vorgesehenen Änderung der Arzneimittel-Richtlinie keine Änderungshinweise.

Mündliche Anhörung



gemäß § 91 Abs. 9 S. 1 SGB V zur Änderung der Anlage VI
der Arzneimittel-Richtlinie

hier: Mycophenolat Mofetil bei Myasthenia gravis

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 9. Mai 2017
von 12.42 Uhr bis 12.50 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der **Firma Roche Pharma AG:**

Frau Dr. Kluge

Herr Dr. Peters

Beginn der Anhörung: 12.42 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Entschuldigung, dass Sie jetzt hier eine Dreiviertelstunde warten mussten; aber wir hatten zwei Anhörungen, die sich ein bisschen in die Länge gezogen haben. Ich hoffe, dafür geht es jetzt relativ schnell im schriftlichen Stellungnahmeverfahren OLU, Anlage 4, Teil A, Ziffer 16. Wir haben Stellungnahmen von Roche Pharma, dann von der Arzneimittelkommission der Apotheker und der Bundesärztekammer, wobei die Bundesärztekammer keine Änderungshinweise gesehen hat.

Roche Pharma hat in der Formulierung vorgeschlagen, dass unter Buchstabe b) „Spezielle Patientengruppen“ nach dem Absatz „Männer einschließlich vasktomierter Männer“ folgende Ergänzung vorgenommen werden soll: „Zusätzlich wird Partnerinnen von männlichen Patienten empfohlen, während der Behandlung und noch 90 Tage nach der letzten Dosis eine hochwirksame Verhütungsmethode anzuwenden“ und unter Buchstabe j) weitere Besonderheiten nach dem Absatz „... die Therapie darf“ und dann einfügen „... auf Schulungsmaterial für Angehörige der Gesundheitsberufe hinzuweisen“. Ich kann an dieser Stelle, weil wir ein anderes Verfahren haben, wo wir schon im Stellungnahmeverfahren sind, Folgendes sagen: Wir haben diese Anregungen aufgenommen, sodass ich jetzt hier keine Beratungsgeheimnisse verrate. Insoweit kann ich, glaube ich, sagen, dass wir das ernst genommen haben, was Sie vorgetragen haben. Nichtsdestotrotz machen wir jetzt die Anhörung. Sie sind jetzt hierhergekommen, und jetzt überzeugen Sie uns noch einmal davon, dass das, was Sie gefordert haben, richtig ist. Dann werden wir sagen, dass wir zutiefst überzeugt sind, und dann schauen wir einmal weiter. – Also, das ist jetzt ein bisschen scherzhaft.

Wir führen Wortprotokoll; darauf muss ich hinweisen. Ich habe jetzt für das Protokoll die Anwesenden festzustellen: Frau Dr. Kluge und Herr Dr. Peters, beide von Roche Pharma AG, nehmen an diesem mündlichen Anhörungsverfahren teil; von dem Stellungnehmer, der Arzneimittelkommission der Apotheker, ist niemand erschienen. – Ich würde Ihnen jetzt einfach, wenn Sie es wünschen, das Wort erteilen. Dann können Sie ein paar Takte sagen; Sie können sich freuen, was auch immer, und dann, glaube ich, sind wir relativ schnell durch mit dieser Anhörung. – Wer möchte? Frau Kluge, oder Herr Peters? – Frau Dr. Kluge, bitte

Frau Dr. Kluge (Roche): Danke, Herr Hecken, für die Ausführungen. Ja, wir bleiben bei den Ausführungen, die Sie jetzt auch gerade schon vorgetragen haben, und freuen uns natürlich sehr, dass Sie dem auch folgen werden. Ich sage einmal: Die Grundlage dafür sind die Ausführungen der Fachinformationen, und ich denke mir, dass mehr dazu nicht zu sagen ist. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Möchte jemand Fragen dazu stellen? – Das ist erstaunlicherweise nicht der Fall.

Dann bedanke ich mich, dass Sie da waren und wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag. Wir haben Ihre Zeit aber trotzdem fast genau in Anspruch genommen. Wir hatten ja eine Stunde terminiert, Sie sind eine Dreiviertelstunde später dran und nun kommen Sie nach fünf Minuten frei. Ich sage das extra für das Protokoll, damit Sie Ihre Stundenzettel für den Unternehmer nicht fälschen können. – Danke, dass Sie da waren.

Schluss der Anhörung: 12.50 Uhr