

**zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der
Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
AM-RL, Anlage VI – Off-Label-Use, Mycophenolatmofetil/Mycophenolensäure bei
Lupusnephritis**

Vom 21. September 2017

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	2
B.	Bewertungsverfahren	3
1.	Bewertungsgrundlage	3
2.	Bewertungsentscheidung	5
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	6
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	8
2.	Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen	21
2.1	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	21
2.2	Übersicht der Anmeldungen zur mündlichen Anhörung	21
3.	Auswertung der Stellungnahmen	21

A. Tragende Gründe und Beschluss

wird ergänzt

B. Bewertungsverfahren

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 / Mycophenolsäure als Induktionstherapie / als Maintenanancetherapie 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 Klasse V 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 36 Monate je nach renalen und krankheitsspezifischen Verlaufsparmetern 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.

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 speziellen Patientengruppe Bezug genommen wird.

Aus Gründen der Vollständigkeit erfolgt die Angabe der zugelassenen Wirkstoffe wie in der der Bewertung beigelegten Anlage für das Anwendungsgebiet „Systemischen Lupus erythematoses“ bzw. explizit für „progredivente 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 Cyclophosphamid für junge Patienten ergänzt. Desweiteren werden die Angaben analog denen zur Anwendung von Mycophenolatmofetil bei Myasthenia gravis formuliert. 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.

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 04.05.2017 B3).



Bundesministerium für Gesundheit

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

Vom 11. April 2017

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hat am 11. April 2017 beschlossen, folgende Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie einzuleiten:

1. Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage III Nummer 12 – Antidiarrhoika
2. Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage VI – Off-Label-Use: Mycophenolatmofetil/Mycophenolensäure bei Lupusnephritis

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 2. Mai 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 diesen Entwürfen 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. Juni 2017

zu richten an:

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Arzneimittel
Wegelystraße 8
10623 Berlin

1. E-Mail zur Anlage III: nb-am@g-ba.de

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

Betroffene pharmazeutische Unternehmen, die nicht Mitglieder der oben genannten Verbände sind, erhalten die Entwürfe 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 11. April 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



**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 275838213

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
arzneimittel@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
PN/uh

Datum:
2. Mai 2017

Stellungnahmeverfahren zu der Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage VI, Off-Label-Use: Mycophenolatmofetil/Mycophenolensäure bei Lupusnephritis

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 11. April 2017 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:

- **Mycophenolatmofetil/Mycophenolensäure bei Lupusnephritis**

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

2. Juni 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 Tragen- den Gründen bzw. in der Zusammenfassenden Dokumentation wiedergegeben werden kann. Diese Dokumente werden jeweils mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundes- ausschuss 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 · Kassenzahnärztliche 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:
2. Mai 2017

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

Sehr ,

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 11. April 2017 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) einzuleiten. Anlage VI der AM-RL soll wie folgt geändert werden:

- **Mycophenolatmofetil/Mycophenolensäure bei Lupusnephritis.**

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 Verordnungs-fähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln im Off-Label-Use aufgeführt. Vorausset-zungen sind

1. dass die Expertengruppen mit Zustimmung des pharmazeutischen Unternehmers eine positive Bewertung zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis über die Anwendung die-ser Arzneimittel in den nicht zugelassenen Indikationen oder Indikationsbereichen als Emp-fehlung 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 zulassungsüber-schreitenden Anwendungen (Off-Label-Use) aufgelistet (gemäß § 30 Abs. 1 AM-RL), sowie die Angaben zur ggf. notwendigen Verlaufsdokumentation (gemäß § 30 Abs. 4 AM-RL).

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

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 Stimmrechts nach § 91 Abs. 5a SGB V erhalten Sie bis zum

2. Juni 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

Beschluss



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

Vom 11. April 2017

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hat in seiner Sitzung am 11. April 2017 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. Der Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie wird in Teil A eine Ziffer XXVII. Mycophenolatmofetil / Mycophenolensäure als Induktionstherapie / als Erhaltungstherapie bei Lupusnephritis wie folgt angefügt:

„1. Hinweise zur Anwendung von Mycophenolatmofetil/Mycophenolensäure als Induktionstherapie / als Erhaltungstherapie bei Lupusnephritis gemäß § 30 Absatz 2 AM-RL:

- a) Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation):
Induktionstherapie / Erhaltungstherapie des Lupusnephritis]
- b) 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 die Vermeidung von Nebenwirkungen ein weiteres relevantes Therapieziel.
- c) Folgende Wirkstoffe sind zugelassen:
Eine Zulassung für „Systemischen Lupus erythematodes“ bzw. explizit für „progrediente Formen von Lupusnephritis“ besitzen:
Cyclophosphamid („zur Behandlung bedrohlich verlaufenden
„Autoimmunkrankheiten“ wie [...] schwere, progrediente Formen von
Lupusnephritis.“)
Azathioprin
Chloroquin

Hydroxychloroquin
 Prednisolon
 Methylprednisolon
 Betamethasonacetat / Betamethasondihydrogenphosphat-Dinatrium
 Dexamethason
 Triamcinolon
 Dapson
 Belimumab

- d) Spezielle Patientengruppe:
 Patienten mit einer Lupusnephritis Klasse III/IV können Mycophenolatmofetil / Mycophenolensäure alternativ zu Cyclophosphamid in der Induktionstherapie erhalten. Insbesondere aufgrund der erhöhten Malignomrate und Gonaden Toxizität unter Cyclophosphamid kann Mycophenolatmofetil / Mycophenolensäure bei jüngeren Patienten die zu bevorzugende Alternative sein.
- Patienten mit einer Lupusnephritis Klasse III/IV können Mycophenolatmofetil / Mycophenolensäure alternativ zu Azathioprin in der Erhaltungstherapie erhalten.
- Für Patienten mit Lupusnephritis Klasse V stellt Mycophenolatmofetil / Mycophenolensäure das bevorzugte Immunsuppressivum dar.
- e) Patienten, die nicht behandelt werden sollten:
 Vor Beginn einer Therapie mit Mycophenolatmofetil / Mycophenolensäure muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen sein. Es hat sich gezeigt, dass ein signifikantes Risiko für Schädigungen von Ungeborenen und für Fehlgeburten besteht.
- Mycophenolat Mofetil / Mycophenolensäure darf bei Frauen mit Lupusnephritis 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 benutzen. 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.
- f) Dosierung:
 In der Induktionstherapie werden täglich 2000 – 3000mg Mycophenolatmofetil empfohlen, in der Erhaltungstherapie hingegen eine tägliche Dosis von 1000 – 2000 mg. Dies entspricht einer Mycophenolensäure – Dosis von 720 – 1440 mg.
- g) Behandlungsdauer,
 Die Behandlung mit Mycophenolatmofetil / Mycophenolensäure sollte nach Erreichen einer klinischen und renalen Remission mindestens noch über 36 Monate je nach renalen und krankheitsspezifischen Verlaufsparemtern durchgeführt werden.
- h) Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?
 Im Falle eines Nichtansprechens bzw. Verschlechterung der Nierenfunktion unter Mycophenolatmofetil / Mycophenolensäure sowie bei schweren Nebenwirkungen wie gastrointestinale Unverträglichkeit oder Leukopenien sollte die Behandlung mit Mycophenolatmofetil / Mycophenolensäure abgebrochen werden.
- i) Nebenwirkungen/Wechselwirkungen, wenn diese über die zugelassene Fachinformation hinausgehen oder dort nicht erwähnt sind
 Es gibt keinen Anhalt dafür, dass es beim Einsatz von Mycophenolatmofetil / Mycophenolensäure bei Lupusnephritis zu Nebenwirkungen/Wechselwirkungen kommt, die über die in der Fachinformation beschriebenen hinausgehen. Zudem wird empfohlen, Mycophenolatmofetil / Mycophenolensäure nicht zusammen mit

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

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.

- j) Weitere Besonderheiten
Ein entsprechendes behördlich genehmigtes Schulungsmaterial ("MYCOPHENOLAT-HALTIGE ARZNEIMITTEL LEITFADEN FÜR ANGEHÖRIGE DER GESUNDHEITSBERUFE") stellen alle Hersteller mycophenolat-haltiger Arzneimittel zur Verfügung.
- k) Zustimmung der pharmazeutischen Unternehmer:
Die folgenden pharmazeutischen Unternehmer haben für ihre Mycophenolatmofetil-haltigen / Mycophenolensäure-haltigen Arzneimittel eine Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs abgegeben (Haftung des pharmazeutischen Unternehmers), sodass ausschließlich ihre Arzneimittel für die vorgenannte Off-Label-Indikation verordnungsfähig sind:
wird ergänzt

Nicht verordnungsfähig sind in diesem Zusammenhang die Mycophenolatmofetil-haltigen / Mycophenolensäure-haltigen Arzneimittel anderer pharmazeutischer Unternehmer, da diese keine entsprechende Erklärung abgegeben haben.

2. Anforderungen an eine Verlaufsdokumentation gemäß § 30 Abs. 4 AM-RL: entfällt.“

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 Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 11. April 2017

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): 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 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 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 Maintenanancetherapie 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-EDTA¹ wie auch die ACR² Leitlinien präferieren bei der Klasse V Lupusnephritis Mycophenolatmofetil / Mycophenolensäure gegenüber anderen Immunsuppressiva, während GEAS³ und KDIGO⁴ 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 Association-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 of lupusnephritis. 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 Ärztesellschaften 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

2. Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen

2.1 Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Roche Pharma AG	01.06.2017

2.2 Übersicht der Anmeldungen zur mündlichen Anhörung

Von seinem Recht zur mündlichen Stellungnahme hat der Stellungnahmeberechtigte keinen Gebrauch gemacht

3. Auswertung der Stellungnahmen

Einwand zu d) Spezielle Patientengruppe bzw. e) Patienten, die nicht behandelt werden sollten:

Die Firma Roche Pharma AG schlägt in Analogie zum Beschlussentwurf zur Änderung der Anlage VI Teil A Ziffer XVI zur Anwendung von Mycophenolatmofetil bei Myasthenia gravis vom 6.12.2016 vor, nach dem Absatz „Für Patienten mit Lupusnephritis Klasse V stellt Mycophenolatmofetil / Mycophenolensäure das bevorzugte Immunsuppressivum dar.“ wie folgt zu ergänzen:

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

Mycophenolat Mofetil / Mycophenolensäure darf bei Frauen mit Lupusnephritis 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 vasktomierter Männer) sollten unbedingt während der Behandlung und für mindestens 90 Tage nach Beendigung der Behandlung Kondome benutzen. 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.“

Unter Buchstabe e) „Patienten, die nicht behandelt werden sollten“ sollte die entsprechende Passage gelöscht werden und stattdessen der Satz „Patienten, auf die die unter d) genannten Kriterien nicht zutreffen.“ aufgenommen werden.

Bewertung:

Der von der Firma Roche vorgeschlagenen Verschiebung der Hinweise zum schwerwiegenden Risiko für Teratogenität wird im Sinne der Konsistenz der Regelungen gefolgt.

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