

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

Vom 18. Juli 2019

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
3.	Bürokratiekostenermittlung	4
4.	Verfahrensablauf	4
5.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	6

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 Verlaufsdocumentation (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 18. Dezember 2018 wurde dem G-BA durch die Geschäftsstelle Kommissionen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) eine Überarbeitung der Bewertung der Expertengruppe Off-Label im Fachbereich Onkologie nach § 35c Abs. 1 SGB V vom 28. September 2018 zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis zur Anwendung von „Rituximab beim Mantelzell-Lymphom“ zugeleitet. Die entsprechende Bewertung und die Überarbeitung sind auch auf den Internetseiten des BfArM, www.bfarm.de, veröffentlicht.

Die Expertengruppe kommt in der Überarbeitung ihrer Bewertung auch weiterhin zu dem Ergebnis, dass in klinischen Studien und Metaanalysen gezeigt werden konnte, dass „die Gabe von Rituximab in Kombination mit Chemotherapie zu einer signifikanten Prognoseverbesserung führt.“ In die Überarbeitung wurde von der Expertengruppe zusätzlich

die 2017 veröffentlichte klinische Studie der Phase 3 Le Gouill et al.¹ zum Stellenwert einer 3-jährigen Erhaltung mit Rituximab nach Hochdosistherapie und autologer Stammzelltransplantation von Patientinnen und Patienten mit Mantelzell-Lymphom im Stadium II – IV im Alter bis zu 65 Jahren einbezogen: „Verglichen wurde gegen alleinige Beobachtung bei 120 Patientinnen und Patienten in jedem Arm. Durch Rituximab-Erhaltung wurde die Überlebenszeit signifikant verlängert (nach 4 Jahren 89% vs. 80%, HR 0,5, p=0,04)“. Das vollständige Fazit findet sich im Abschnitt 12 der aktualisierten Bewertung (Seiten 39 bis 42).

Infolge der Veröffentlichung der Überarbeitung zur Bewertung von „Rituximab beim Mantelzell-Lymphom“ 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 Überarbeitung der Bewertung der Expertengruppe zur Anwendung von „Rituximab beim Mantelzell-Lymphom“ überprüft.

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

Im schriftlichen Stellungnahmeverfahren ist dazu eine zustimmende Stellungnahme eingegangen, aus der sich kein Änderungsbedarf ergibt.

Neben der Anpassung der Richtlinie an eine gendergerechte Sprache erfolgte die Umsetzung der aktualisierten Empfehlung der Expertengruppe im Einzelnen wie folgt:

1. Abschnitt c) „Folgende Wirkstoffe sind zugelassen“ wurde dahingehend aktualisiert, dass die inzwischen für die Indikation Mantelzell-Lymphom zugelassenen Wirkstoffe Lenalidomid und Bortezomib ergänzt wurden.
2. Mit den Änderungen in Abschnitt d) „Spezielle Patientengruppe“ wird dem aktualisierten Fazit Rechnung getragen.
3. Bei der Änderung im Abschnitt e) „Patienten, die nicht behandelt werden sollten“ handelt es sich im ersten Satz um einen klarstellenden Hinweis. Mit den weiteren Ergänzungen wird dem aktualisierten Fazit Rechnung getragen. Unter Berücksichtigung des Beschlusses vom 9. Oktober 2018 über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung von § 30 Abs. 2 der Arzneimittel-Richtlinie sind die Angaben der Fachinformationen auch mit Blick auf die Gegenanzeigen zu berücksichtigen. Insofern handelt es sich um eine sprachliche Anpassung des Verweises auf die jeweiligen Angaben in der Fachinformation.
4. Die Umstellung in Abschnitt f) „Dosierung“ im ersten Satz dient lediglich der besseren Verständlichkeit. Die weiteren Ergänzungen beruhen auf dem aktualisierten Fazit.
5. Die Änderung in Abschnitt h) „Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?“ dient der Umsetzung des aktualisierten Fazits.

¹ Le Gouill S, Thieblemont C, Oberic L et al.: Rituximab after Autologous Stem-Cell Transplantation in Mantle-Cell Lymphoma. N Engl J Med 377 (13): 1250–1260, 2017 (doi: 10.1056/NEJMoa1701769) (PMID: 28953447)

6. Abschnitt k) „Zustimmung des pharmazeutischen Unternehmers“ gibt wieder, welche der betroffenen pharmazeutischen Unternehmer unter Berücksichtigung des Addendums dem bestimmungsgemäßen Gebrauch von Rituximab beim Mantelzell-Lymphom zugestimmt haben.

3. Bürokratiekostenermittlung

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

4. Verfahrensablauf

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt.

In der Sitzung am 12. März 2019 wurde im Unterausschuss Arzneimittel die Überarbeitung der Bewertung der Expertengruppe zur Anwendung von Rituximab beim Mantelzell-Lymphom als Empfehlung angenommen und deren Umsetzung in die Arzneimittel-Richtlinie abschließend beraten und konsentiert.

Der Unterausschuss hat in der Sitzung am 12. März 2019 nach § 10 Abs. 1, 1. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens ist eine zustimmende Stellungnahme eingegangen, aus der sich kein Änderungsbedarf ergibt. Demzufolge ist eine mündliche Anhörung nach § 91 Abs. 9 Satz 1 SGB V i. V. m. 1. Kapitel § 12 Abs. 2 Satz 2, 3. Spiegelstrich der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses nicht durchzuführen.

Insofern stellen die vorliegenden Tragenden Gründe den aktuellen Stand der Zusammenfassenden Dokumentation dar.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Beschlussvorlage in der Sitzung am 12. Juni 2019 ohne weitere Änderungen konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 18. Juli 2019 die Änderung der AM-RL in Anlage VI beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Schreiben des BfArM vom 18. Dezember 2018 und Übermittlung der überarbeiteten Bewertung der Off-Label-Anwendung von Rituximab beim Mantelzell-Lymphom		
AG Off-Label-Use	21. Januar 2019	Beratung zur Ergänzung der Anlage VI Teil A Nummer XXVI
Unterausschuss Arzneimittel	12. März 2019	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage zur Änderung der Anlage VI Teil A Ziffer XXVI Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage VI
Unterausschuss Arzneimittel	12. Juni 2019	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage VI Teil A Nummer XXVI, Rituximab beim Mantelzell-Lymphom – Aktualisierung
Plenum	18. Juli 2019	Beschlussfassung

Berlin, den 18. Juli 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V wird 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 gegeben.

Folgende Organisationen wurden angeschrieben:

Organisation	Strasse	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)	Hausvogteiplatz 13	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
Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e. V. (BIO Deutschland e. V.)	Am Weidendamm 1a	10117 Berlin
Pro Generika e. V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Unter den Linden 19-23	10117 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e. V.	Axel-Springer-Str. 54b	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e. V.	Herzog-Heinrich-Str. 18	80336 München
Gesellschaft für Phytotherapie e. V.	Postfach 10 08 88	18055 Rostock

Darüber hinaus wurde die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht. (BAnz AT 04.04.2019 B4).



Bundesministerium für Gesundheit

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

Vom 12. März 2019

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hat am 12. März 2019 beschlossen, folgende Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie einzuleiten:

– Anlage VI – Off-Label-Use:

Teil A Nummer XXVI, Rituximab beim Mantelzell-Lymphom – Aktualisierung

– Anlage VII – Hinweise zur Austauschbarkeit von Arzneimitteln (aut idem):

Ergänzung einer neuen Gruppe austauschbarer Darreichungsformen mit dem Wirkstoff Pregabalin

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. April 2019 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 8. Mai 2019

zu richten an:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abteilung Arzneimittel

Gutenbergstraße 13

10587 Berlin

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

E-Mail zur Anlage VII: aut-idem@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 12. März 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss

gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5.1 Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
Arzneimittel

Besuchsadresse:
Gutenbergstr. 13
10587 Berlin

Ansprechpartner/in:
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838210

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
arzneimittel@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
hn/Fun

Datum:
2. April 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

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

Per E-Mail

Stellungnahmeverfahren zu der Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage VI, Off-Label-Use Teil A Ziffer XXVI: Rituximab beim Mantelzell-Lymphom – Aktualisierung

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 12. März 2019 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:

Rituximab beim Mantelzell-Lymphom – Aktualisierung

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

8. Mai 2018

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 · 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
Gutenbergstraße 13
10587 Berlin
off-label-use@g-ba.de**

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

**Stellungnahmeverfahren zum Thema: Anlage VI, Off-Label-Use Teil A Ziffer XXVI
Rituximab beim Mantelzell-Lymphom – 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:	

Beschluss



des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI - Off-Label-Use, Teil A Nummer XXVI, Rituximab beim Mantelzell-Lymphom – Aktualisierung

Vom 12. März 2019

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hat in seiner Sitzung am 12. März 2019 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 (BAz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am T. Monat JJJJ BAz AT TT.MM.JJJJ V [X], beschlossen:

- I. Nummer XXVI der Anlage VI Teil A zur Arzneimittel-Richtlinie wird wie folgt geändert:
 1. In Nummer 1 Buchstabe c wird das Wort „und“ durch ein Komma ersetzt und nach dem Wort „Ibrutinib“ die Angabe „Lenalidomid, Bortezomib“ angefügt.
 2. In Nummer 1 Buchstabe d „Spezielle Patientengruppe:“ wird der zweite Satz wie folgt gefasst:

„Patienteninnen und Patienten mit deutlich reduziertem Allgemeinzustand (3 oder 4 nach ECOG) wurden in die Studien des Europäischen Mantelzelllymphomnetzwerkes zur Erstlinientherapie mit R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison) bei älteren und zur Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei jüngeren Patientinnen und Patienten nicht eingeschlossen, so dass bei deutlich reduziertem Allgemeinzustand eine unzureichende Erfahrung in der Anwendung von R-CHOP und Hochdosistherapie besteht und eine sorgfältige Nutzen-Schaden-Abwägung und Aufklärung empfohlen wird.“
 3. Nummer 1 Buchstabe e „Patienten, die nicht behandelt werden sollten:“ wird wie folgt geändert:
 - a) Die Sätze 1 bis 2 werden wie folgt gefasst:

„Auch bei Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Mantelzell-Lymphom sind gemäß § 30 Abs. 2 Sätze 2 und 3 die jeweiligen Angaben insbesondere zu den unter Nummer 4.3 der Fachinformation genannten Gegenanzeigen zu beachten:

 - Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, eines der sonstigen Bestandteile oder gegen Mausproteine,
 - aktive schwere Infektion,
 - Patienten mit stark geschwächter Immunabwehr.

Bei Patientinnen und Patienten, die aufgrund des Alters (über 65 Jahre) oder aufgrund von Kontraindikationen keine Hochdosistherapie mit nachfolgender

autologer Stammzelltransplantation erhielten, wurde eine Lebensverlängerung durch Rituximaberhaltungstherapie ausschließlich im Vergleich zu Interferon α (Kluin-Nelemans HC et al., 2012) in der Erstlinie nach R-CHOP bei Erreichen einer Remission nachgewiesen.“

b) Nach Satz 3 wird folgender Satz 4 eingefügt:

„Auch nach Hochdosistherapie und autologer Stammzelltransplantation wurde eine Verlängerung der Überlebenszeit durch Rituximab-Erhaltungstherapie nur für die Erstlinie gezeigt.“

4. Nummer 1 Buchstabe f „Dosierung:“ wird der Abschnitt „Erstlinientherapie“ wie folgt geändert:

a) Der Satz „Rituximab sollte bei nicht mit Chemotherapie vorbehandelten Patienten in Kombination mit dem CHOP-21-Chemotherapieprotokoll eingesetzt werden:“ durch folgenden Satz ersetzt:

„Rituximab sollte in Kombination mit dem CHOP-21-Chemotherapieprotokoll bei nicht mit Chemotherapie vorbehandelten Patientinnen und Patienten eingesetzt werden.“

b) Satz 4 wird wie folgt gefasst:

„Patientinnen und Patienten im Alter über 65 Jahren oder jüngere Patientinnen und Patienten, die für eine Konsolidierung mit Hochdosistherapie und autologer Stammzelltransplantation nicht geeignet sind, sollten bei Erreichen einer kompletten oder partiellen Remission nach einer Induktionstherapie mit R-CHOP in der Erstlinie eine Erhaltungstherapie mit Rituximab 375 mg/m² alle 2 Monate bis zum Lymphomprogress erhalten.“

c) Nach Satz 4 wird folgender Satz 5 eingefügt: „Vor Beginn der Erhaltungstherapie muss die Blutbildung mit Leukozyten > 3.000/ μ l und Thrombozyten > 75.000/ μ l regeneriert sein.“

d) Satz 5 wird Satz 6.

e) Satz 6 wird wie folgt gefasst:

„Patientinnen und Patienten, die nicht älter als 65 Jahre sind und bei denen eine Konsolidierung mit Hochdosistherapie und autologer Stammzelltransplantation geplant ist, sollten nur 6 Zyklen Chemotherapie in Kombination mit Rituximab erhalten, z.B. 6 x R-CHOP 21 oder 3 x R-CHOP 21 und 3 x R-DHAP im Wechsel.“

f) Dem Satz 6 wird folgender Satz 7 angefügt: „Im Anschluss an die autologe Stammzelltransplantation sollten Patientinnen und Patienten in der Erstlinie bei Erreichen einer kompletten oder partiellen Remission eine Erhaltungstherapie mit Rituximab 375 mg/m² alle 2 Monate bis zum Progress oder für maximal 3 Jahre erhalten. Die Erhaltungstherapie mit Rituximab sollte innerhalb von 3 Monaten nach autologer Stammzelltransplantation begonnen werden. Bei dieser Patientengruppe muss die Blutbildung vor Beginn der Erhaltungstherapie mit > 1.000 Granulozyten / μ l regeneriert sein.“

5. In Nummer 1 Buchstabe h) „Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?“ wird Satz 2 wie folgt gefasst:

„Die Erhaltungstherapie mit Rituximab in der Erstlinie nach R-CHOP ohne anschließende Hochdosistherapie und autologe Stammzelltransplantation wird bis zum Lymphomprogress und nach Hochdosistherapie und autologer Stammzelltransplantation bis zum Progress oder für maximal 3 Jahre fortgesetzt.“

6. Nummer 1 Buchstabe k) „Zustimmung der pharmazeutischen Unternehmer:“ wird wie folgt gefasst:

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

[wird ergänzt]

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

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 12. März 2019

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 XXVI: Rituximab beim Mantelzell- Lymphom – Aktualisierung

Vom 12. März 2019

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 18. Dezember 2018 wurde dem G-BA durch die Geschäftsstelle Kommissionen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) eine Überarbeitung der Bewertung der Expertengruppe Off-Label im Fachbereich Onkologie nach § 35c Abs. 1 SGB V vom 28. September 2018 zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis zur Anwendung von „Rituximab beim Mantelzell-Lymphom“ zugeleitet. Die entsprechende Bewertung und die Überarbeitung sind auch auf den Internetseiten des BfArM, www.bfarm.de, veröffentlicht.

Die Expertengruppe kommt in der Überarbeitung ihrer Bewertung auch weiterhin zu dem Vorschlag, dass in klinischen Studien und Metaanalysen gezeigt werden konnte, dass „die Gabe von Rituximab in Kombination mit Chemotherapie zu einer signifikanten Prognoseverbesserung führt.“ In die Überarbeitung wurde von der Expertengruppe zusätzlich die 2017 veröffentlichte klinische Studie der Phase 3 Le Gouill et al.¹ zum Stellenwert einer 3-jährigen Erhaltung mit Rituximab nach Hochdosistherapie und autologer Stammzelltransplantation von Patientinnen und Patienten mit Mantelzell-Lymphom im Stadium II – IV im Alter bis zu 65 Jahren einbezogen: „Verglichen wurde gegen alleinige Beobachtung bei 120 Patientinnen und Patienten in jedem Arm. Durch Rituximab-Erhaltung wurde die Überlebenszeit signifikant verlängert (nach 4 Jahren 89% vs. 80%, HR 0,5, p=0,04)“. Das vollständige Fazit findet sich im Abschnitt 12 der aktualisierten Bewertung (Seiten 39 bis 42).

Infolge der Veröffentlichung der Überarbeitung zur Bewertung von „Rituximab beim Mantelzell-Lymphom“ bittet das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) die betroffenen pharmazeutischen Unternehmer erneut, eine Erklärung zur Anerkennung der betreffenden Anwendung als bestimmungsgemäßen Gebrauch (§84 AMG) abzugeben.

Die vom Unterausschuss Arzneimittel eingesetzte Arbeitsgruppe Off-Label-Use hat die Überarbeitung der Bewertung der Expertengruppe zur Anwendung von „Rituximab beim Mantelzell-Lymphom“ überprüft.

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

Neben der Anpassung der Richtlinie an eine genderechte Sprache erfolgte die Umsetzung der aktualisierten Empfehlung der Expertengruppe im Einzelnen wie folgt:

1. Abschnitt c) „Folgende Wirkstoffe sind zugelassen“ wurde dahingehend aktualisiert, dass die inzwischen für die Indikation Mantelzell-Lymphom zugelassenen Wirkstoffe Lenalidomid und Bortezomib ergänzt wurden.
2. Mit den Änderungen in Abschnitt d) „Spezielle Patientengruppe“ wird dem aktualisierten Fazit Rechnung getragen.
3. Bei der Änderung im Abschnitt e) „Patienten, die nicht behandelt werden sollten“ handelt es sich im ersten Satz um einen klarstellenden Hinweis. Mit den weiteren Ergänzungen wird dem aktualisierten Fazit Rechnung getragen. Unter Berücksichtigung des Beschlusses vom 9. Oktober 2018 über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung von § 30 Abs. 2 der Arzneimittel-Richtlinie sind die Angaben der Fachinformationen auch mit Blick auf die Gegenanzeigen zu berücksichtigen. Insofern handelt es sich um eine sprachliche Anpassung des Verweises auf die jeweiligen Angaben in der Fachinformation.
4. Die Umstellung in Abschnitt f) „Dosierung“ im ersten Satz dient lediglich der besseren Verständlichkeit. Die weiteren Ergänzungen beruhen auf dem aktualisierten Fazit.
5. Die Änderung in Abschnitt h) „Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?“ dient der Umsetzung des aktualisierten Fazits.
6. Abschnitt k) „Zustimmung des pharmazeutischen Unternehmers“ gibt wieder, welche der betroffenen pharmazeutischen Unternehmer unter Berücksichtigung des

¹ Le Gouill S, Thieblemont C, Oberic L et al.: Rituximab after Autologous Stem-Cell Transplantation in Mantle-Cell Lymphoma. N Engl J Med 377 (13): 1250–1260, 2017 (doi: 10.1056/NEJMoa1701789) (PMID: 28953447)

Addendums dem bestimmungsgemäßen Gebrauch von Rituximab beim Mantelzell-Lymphom zugestimmt haben.

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 12. März 2019 wurde im Unterausschuss Arzneimittel die Überarbeitung der Bewertung der Expertengruppe zur Anwendung von „Rituximab beim Mantelzell-Lymphom“ als Empfehlung angenommen und deren Umsetzung in die Arzneimittel-Richtlinie abschließend beraten und konsentiert.

Der Unterausschuss hat in der Sitzung am 12. März 2019 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 18. Dezember 2018 und Übermittlung der Überarbeitung der Off-Label-Anwendung von Rituximab beim Mantelzell-Lymphom		
AG Off-Label-Use	21. Januar 2019	Beratung zur Änderung der Anlage VI Teil A Ziffer XXVI
Unterausschuss Arzneimittel	12. März 2019	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage zur Änderung der Anlage VI Teil A Ziffer XXVI 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 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)	Unter den Linden 19-23	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

Darüber hinaus wird die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht.

Berlin, den 12. März 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5.2 Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Roche Pharma AG	29.04.2019

Es handelt sich um eine zustimmende Stellungnahme, aus der sich kein Änderungsbedarf ergibt. Demzufolge ist eine mündliche Anhörung nach § 91 Abs. 9 Satz 1 SGB V i. V. m. 1. Kapitel § 12 Abs. 2 Satz 2, 3. Spiegelstrich der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses nicht durchzuführen.