



über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI (Off-Label-Use) – Doxycyclin zur Behandlung des Bullösen Pemphigoids

Vom 17. September 2020

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss.....	2
1 Rechtsgrundlage.....	2
2 Eckpunkte der Entscheidung	2
3 Bürokratiekosten.....	4
4 Verfahrensablauf	4
5 Beschluss	6
6 Anhang	8
6.1 Prüfung nach § 94 Absatz 1 SGB V	8
6.2 Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	9
B. Bewertungsverfahren.....	11
1 Bewertungsgrundlagen.....	11
2 Bewertungsentscheidung.....	11
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens....	12
1 Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	14
1.1 Schriftliches Stellungnahmeverfahren.....	14
1.2 Mündliche Anhörung Einladung	26
2 Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen	28
2.1 Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	28
2.2 Übersicht der Anmeldungen zur mündlichen Anhörung	28
3 Auswertung der Stellungnahmen	28
4 Wortprotokoll der mündlichen Anhörung (entfällt)	30

A. Tragende Gründe und Beschluss

1 Rechtsgrundlage

Nach § 35c Absatz 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 Absatz 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V (Arzneimittel-Richtlinie) festlegen, welche zugelassenen Arzneimittel in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten verordnungsfähig sind.

Die Regelungen der Verordnungsbarkeit 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 Absatz 1 des Abschnittes K der AM-RL sind die Voraussetzungen für eine Verordnungsbarkeit 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 zulassungs-überschreitenden Anwendungen (Off-Label-Use) aufgelistet (gemäß § 30 Absatz 1 AM-RL), sowie die Angaben zur ggf. notwendigen Verlaufsdokumentation (gemäß § 30 Absatz 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 Absatz 5 des Abschnittes K der AM-RL regelt, wann eine Verordnungsbarkeit 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 Verordnungsbarkeit dementsprechend nicht gegeben. Diese werden in Anlage VI Teil B der AM-RL aufgeführt.

2 Eckpunkte der Entscheidung

Mit Briefdatum vom 7. November 2019 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 Absatz 1 SGB V vom 20. August 2019 zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis zur Anwendung von „Doxycyclin zur Behandlung des Bullösen Pemphigoids“ zugeleitet.

Die Expertengruppe kommt zu folgendem Fazit:

„Die Behandlung des bullösen Pemphigoids mit Doxycyclin ist im Hinblick auf Sicherheit und Verträglichkeit gerechtfertigt.

Insbesondere unter Berücksichtigung der betroffenen Patienten mit in der Regel hohem Alter und vermindertem Allgemeinzustand ist das verglichen mit dem systemisch angewandten Prednisolon bessere Sicherheitsprofil von Doxycyclin von hoher Bedeutung. Zwar werden auch mit topischen Glukokortikoiden sehr gute Therapieerfolge erzielt bei einem deutlich besseren Sicherheitsprofil als bei systemisch angewandten Prednisolon, jedoch ist, einerseits die durch die Schwere der Erkrankung limitierte Anwendung (keine schweren Fälle) andererseits die mangelnde Alltagstauglichkeit der mehrmals täglich erforderlichen Ganzkörperanwendung zu erwähnen.

Selbst bei einem ausgeprägten Krankheitsbild kann die Therapie mit Doxycyclin begonnen werden. Abhängig vom Krankheitsverlauf oder Schwere der Erkrankung ist zu entscheiden, ob außerdem eine Kombination mit zugelassenen Wirkstoffen erforderlich ist.“

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

Infolge der Veröffentlichung der Bewertung von „Doxycyclin zur Behandlung des Bullösen Pemphigoids“ hat das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) die betroffenen pharmazeutischen Unternehmer 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 „Doxycyclin zur Behandlung des Bullösen Pemphigoids“ überprüft.

Der Unterausschuss Arzneimittel ist nach Würdigung der Bewertung der Expertengruppe und der Beratungen der Arbeitsgruppe Off-Label-Use zu dem Ergebnis gekommen, die Empfehlung der Expertengruppe für den Wirkstoff Doxycyclin durch Ergänzung der Anlage VI in Teil A um eine Ziffer XXX umzusetzen.

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

1. Im Abschnitt c) zu den im entsprechenden Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffen wird zum Wirkstoff Dapson der Hinweis auf die Anwendung nur bei fehlender risikoärmerer Behandlungsmöglichkeit entsprechend der Fachinformation aufgenommen. Der Verweis auf die Ausführungen im Abschnitt „Spezielle Patientengruppe“ kann demzufolge entfallen.
2. Im Abschnitt d) „Spezielle Patientengruppe“ wird zur Konkretisierung auf die Monotherapie mit Doxycyclin insbesondere bei der genannten Patientengruppe abgestellt. Hinsichtlich einer Abgrenzung von der lokalen Behandlung wird statt „Prednisolon“ die Therapie mit „systemischen Glukokortikoiden“ aufgeführt.
3. Im Abschnitt e) „Patienten, die nicht behandelt werden sollen“ wird auf die in der Fachinformation genannten Gegenanzeigen und Warnhinweise verwiesen. Der Bezug zu unerwünschten Wirkungen findet sich unter Abschnitt i).
4. Im Abschnitt i) „Nebenwirkungen/Wechselwirkungen, wenn diese über die zugelassene Fachinformation hinausgehen oder dort nicht erwähnt sind“ wird ein Hinweis zur Meldung von Nebenwirkungen ergänzt.

Im schriftlichen Stellungnahmeverfahren ist eine Stellungnahme eingegangen, aus der sich im Ergebnis kein Änderungsbedarf ergeben hat. Insbesondere wird im Hinblick auf die Behandlungsdauer die Angabe „bis zum Sistieren der Blasenneubildung“ als ausreichend erachtet. Von der Angabe „Sistieren“ ist auch der früher eintretende Zeitpunkt der „Reduktion“ der Blasenbildung mitumfasst.

3 Bürokratiekosten

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 10. Dezember 2019 wurde in der Arbeitsgruppe die Bewertung der Expertengruppe zur Anwendung von „Doxycyclin zur Behandlung des Bullösen Pemphigoids“ und deren Umsetzung in die Arzneimittel-Richtlinie abschließend beraten und konsentiert.

In der Sitzung am 11. Februar 2020 wurde im Unterausschuss Arzneimittel die Bewertung der Expertengruppe zur Anwendung von „Doxycyclin zur Behandlung des Bullösen Pemphigoids“ als Empfehlung angenommen und deren Umsetzung in die Arzneimittel-Richtlinie abschließend beraten und konsentiert.

Der Unterausschuss hat in der Sitzung am 11. Februar 2020 nach § 10 Absatz 1, 1. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens ist eine Stellungnahme eingegangen. Eine mündliche Anhörung wurde nach § 91 Absatz 9 Satz 1 SGB V i.V.m. 1. Kapitel § 12 Absatz 2 Satz 2, 4. Spiegelstrich der Verfahrensordnung des G-BA nicht durchgeführt, da der Stellungnehmer auf sein mündliches Stellungnahmerecht verzichtet hat.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Beschlussvorlage in der Sitzung am 11. August 2020 beraten und konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 17. September 2020 die Änderung der AM-RL in Anlage VI beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf:

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Schreiben des BfArM vom 7. November 2019 und Übermittlung der Bewertung der Off-Label-Anwendung von Doxycyclin zur Behandlung des Bullösen Pemphigoids		
AG Off-Label-Use	10. Dezember 2019	Beratung über die Bewertung der Expertengruppe zu „Doxycyclin zur Behandlung des Bullösen Pemphigoids“
Unterausschuss Arzneimittel	11. Februar 2020	Annahme der Empfehlung, Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage VI
AG Off-Label-Use	5. Mai 2020	Beratung der eingegangenen schriftlichen Stellungnahme

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	9. Juni 2020	Beratung der eingegangenen schriftlichen Stellungnahme und Terminierung der mündlichen Anhörung.
Unterausschuss Arzneimittel	7. Juli 2020	Mündliche Anhörung - entfällt -
AG Off-Label-Use	7. Juli 2020	Beratung über die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. August 2020	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage VI Teil A
Plenum	17. September 2020	Beschlussfassung

Berlin, den 17. September 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende
Prof. Hecken

Beschluss



des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI (Off-Label-Use) – Doxycyclin zur Behandlung des Bullösen Pemphigoids

Vom 17. September 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. September 2020 beschlossen, die 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 1. Oktober 2020 (BAz. AT 27.11.2020 B4), wie folgt zu ändern:

- I. Der Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie wird in Teil A der Abschnitt „XXX. Doxycyclin zur Behandlung des Bullösen Pemphigoids“ wie folgt angefügt:
 - „1. Hinweise zur Anwendung von Doxycyclin zur Behandlung des Bullösen Pemphigoids gemäß § 30 Absatz 2 AM-RL:
 - a) Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation):
Doxycyclin zur Behandlung des Bullösen Pemphigoids
 - b) Behandlungsziel:
Unterdrückung der Blasenbildung bzw. Heilung
 - c) Welche Wirkstoffe sind für das entsprechende Anwendungsgebiet zugelassen:
Topische bzw. systemische Glukokortikoide (Prednisolon, Prednison und Natriummethylprednisolon-21-Succinat), Azathioprin, Dapson (nur bei fehlender risikoärmerer Behandlungsmöglichkeit)
 - d) Spezielle Patientengruppe:
Die Behandlung mit Doxycyclin sollte insbesondere bei älteren oder/und Patientinnen und Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand als Monotherapie in Erwägung gezogen werden, bei denen durch eine Therapie mit systemischen Glukokortikoiden oder Azathioprin eine weitere Verschlechterung des Allgemeinzustandes zu erwarten ist.
 - e) Patienten, die nicht behandelt werden sollten:
Es sind im Zusammenhang mit der Anwendung von Doxycyclin zur Behandlung des Bullösen Pemphigoids die in der gültigen Fachinformation genannten Gegenanzeigen und Warnhinweise zu beachten.
 - f) Dosierung:
200 mg Doxycyclin / Tag;
Abhängig vom Krankheitsverlauf oder der Schwere der Erkrankung ist zu entscheiden, ob außerdem eine Kombination mit zugelassenen Wirkstoffen, z.B. mit Prednisolon (lokal oder systemisch), Azathioprin oder Dapson erforderlich ist.

- g) Behandlungsdauer:
Die Behandlung sollte bis zum Sistieren der Blasenneubildung fortgeführt werden.
- h) Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden:
Wenn die Blasenneubildung nicht gestoppt wird oder wenn schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen auftreten, ist zeitnah über die Weiterbehandlung zu entscheiden.
- i) Nebenwirkungen/Wechselwirkungen, wenn diese über die zugelassene Fachinformation hinausgehen oder dort nicht erwähnt sind:
Keine
Nach der Berufsordnung der Ärztinnen und 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 Patientinnen und Patienten besteht die Möglichkeit, Nebenwirkungen direkt an die Bundesoberbehörden zu melden.
- j) Weitere Besonderheiten:
Keine
- k) Zustimmung der pharmazeutischen Unternehmer:
Die folgenden pharmazeutischen Unternehmer haben für ihre Doxycyclin-haltigen Arzneimittel eine Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs abgegeben (Haftung des pharmazeutischen Unternehmers), sodass ihre Arzneimittel für die vorgenannte Off-Label-Indikation verordnungsfähig sind:
ALIUD PHARMA GmbH, ratiopharm GmbH, STADAPHARM GmbH
Nicht verordnungsfähig sind in diesem Zusammenhang die Doxycyclin-haltigen Arzneimittel anderer pharmazeutischer Unternehmer, da diese keine entsprechende Erklärung abgegeben haben.
2. Anforderungen an eine Verlaufsdokumentation gemäß § 30 Absatz 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 G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 17. September 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6 Anhang

6.1 Prüfung nach § 94 Absatz 1 SGB V



Bundesministerium
für Gesundheit

Bundesministerium für Gesundheit, 11055 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss
Gutenbergstraße 13
10587 Berlin



Dr. Josephine Tautz
Ministerialrätin
Leiterin des Referates 213
"Gemeinsamer Bundesausschuss,
Strukturierte Behandlungsprogramme
(DMP), Allgemeine medizinische Fragen in
der GKV"

HAUSANSCHRIFT	Friedrichstraße 108, 10117 Berlin
POSTANSCHRIFT	11055 Berlin
TEL	+49 (0)30 18 441-4514
FAX	+49 (0)30 18 441-3788
E-MAIL	213@bmg.bund.de
INTERNET	www.bundesgesundheitsministerium.de

vorab per Fax: 030 - 275838105

AZ Berlin, 10. November 2020
213 - 21432 - 01

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses gem. § 91 SGB V vom 17. September 2020
hier: Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage VI (Off-Label-Use) – Doxycyclin zur Behandlung des Bullösen Pemphigoids

Sehr geehrte Damen und Herren,

der von Ihnen gemäß § 94 SGB V vorgelegte o. g. Beschluss vom 17. September 2020 über eine
Änderung der Arzneimittel-Richtlinie wird nicht beanstandet.

Mit freundlichen Grüßen
Im Auftrag

6.2 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

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

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Mittwoch, 9. Dezember 2020
BA nz AT 09.12.2020 B4

Seite 1 von 2

Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage VI (Off-Label-Use) – Doxycyclin zur Behandlung des Bullösen Pemphigoids

Vom 17. September 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. September 2020 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BA nz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt am 1. Oktober 2020 (BA nz AT 27.11.2020 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Der Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie wird in Teil A der Abschnitt „XXX. Doxycyclin zur Behandlung des Bullösen Pemphigoids“ wie folgt angefügt:

„1. Hinweise zur Anwendung von Doxycyclin zur Behandlung des Bullösen Pemphigoids gemäß § 30 Absatz 2 AM-RL:

a) Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation):

Doxycyclin zur Behandlung des Bullösen Pemphigoids

b) Behandlungsziel:

Unterdrückung der Blasenbildung bzw. Heilung

c) Welche Wirkstoffe sind für das entsprechende Anwendungsgebiet zugelassen:

Topische bzw. systemische Glukokortikoide (Prednisolon, Prednison und Natriummethylprednisolon-21-Succinat), Azathioprin, Dapson (nur bei fehlender risikoärmerer Behandlungsmöglichkeit)

d) Spezielle Patientengruppe:

Die Behandlung mit Doxycyclin sollte insbesondere bei älteren oder/und Patientinnen und Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand als Monotherapie in Erwägung gezogen werden, bei denen durch eine Therapie mit systemischen Glukokortikoiden oder Azathioprin eine weitere Verschlechterung des Allgemeinzustandes zu erwarten ist.

e) Patienten, die nicht behandelt werden sollten:

Es sind im Zusammenhang mit der Anwendung von Doxycyclin zur Behandlung des Bullösen Pemphigoids die in der gültigen Fachinformation genannten Gegenanzeigen und Warnhinweise zu beachten.

f) Dosierung:

200 mg Doxycyclin/Tag;

Abhängig vom Krankheitsverlauf oder der Schwere der Erkrankung ist zu entscheiden, ob außerdem eine Kombination mit zugelassenen Wirkstoffen, z. B. mit Prednisolon (lokal oder systemisch), Azathioprin oder Dapson erforderlich ist.

g) Behandlungsdauer:

Die Behandlung sollte bis zum Sistieren der Blasenneubildung fortgeführt werden.

h) Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden:

Wenn die Blasenneubildung nicht gestoppt wird oder wenn schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen auftreten, ist zeitnah über die Weiterbehandlung zu entscheiden.

i) Nebenwirkungen/Wechselwirkungen, wenn diese über die zugelassene Fachinformation hinausgehen oder dort nicht erwähnt sind:

Keine

Nach der Berufsordnung der Ärztinnen und 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 Patientinnen und Patienten besteht die Möglichkeit, Nebenwirkungen direkt an die Bundesoberbehörden zu melden.

j) Weitere Besonderheiten:

Keine



k) Zustimmung der pharmazeutischen Unternehmer:

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

ALIUD PHARMA GmbH, ratiopharm GmbH, STADAPHARM GmbH

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

2. Anforderungen an eine Verlaufsdokumentation gemäß § 30 Absatz 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 G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 17. September 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

Der Gemeinsame Bundesausschuss soll in der Arzneimittel-Richtlinie festlegen, welche zugelassenen Arzneimittel in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten verordnungsfähig sind. Hierzu werden dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) die Empfehlungen der Expertengruppen Off-Label zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis 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.

1 Bewertungsgrundlagen

Die Expertengruppe kommt in ihrer Bewertung zu folgendem Fazit:

„Die Behandlung des bullösen Pemphigoids mit Doxycyclin ist im Hinblick auf Sicherheit und Verträglichkeit gerechtfertigt.

Insbesondere unter Berücksichtigung der betroffenen Patienten mit in der Regel hohem Alter und vermindertem Allgemeinzustand ist das verglichen mit dem systemisch angewandten Prednisolon bessere Sicherheitsprofil von Doxycyclin von hoher Bedeutung. Zwar werden auch mit topischen Glukokortikoiden sehr gute Therapieerfolge erzielt bei einem deutlich besseren Sicherheitsprofil als bei systemisch angewandten Prednisolon, jedoch ist, einerseits die durch die Schwere der Erkrankung limitierte Anwendung (keine schweren Fälle) andererseits die mangelnde Alltagstauglichkeit der mehrmals täglich erforderlichen Ganzkörperanwendung zu erwähnen.

Selbst bei einem ausgeprägten Krankheitsbild kann die Therapie mit Doxycyclin begonnen werden. Abhängig vom Krankheitsverlauf oder Schwere der Erkrankung ist zu entscheiden, ob außerdem eine Kombination mit zugelassenen Wirkstoffen erforderlich ist.“

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

2 Bewertungsentscheidung

Zu den Änderungen der Anlage VI in Teil A siehe Tragende Gründe, 2. Eckpunkte der Entscheidung.

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Absatz 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 Ärztegesellschaften 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
Verband der Arzneimittelimporteure Deutschlands e. V. (VAD)	Im Holzhau 8	66663 Merzig
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

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 wurde.

Darüber hinaus wurde die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht (BAnz AT 05.03.2020 B2).



Bundesanzeiger

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

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Donnerstag, 5. März 2020
BAnz AT 05.03.2020 B2

Seite 1 von 1

Bundesministerium für Gesundheit

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

Vom 11. Februar 2020

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hat am 11. Februar 2020 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) einzuleiten:

– Anlage VI (Off-Label-Use) – Doxycyclin zur Behandlung des Bullösen Pemphigoids

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. März 2020 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.), Verband der Arzneimittelimporteure Deutschlands e. V. (VAD), 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. April 2020

zu richten an:

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Arzneimittel
Gutenbergstraße 13
10587 Berlin
E-Mail: 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 Gemeinsamen Bundesausschusses.

Der Beschluss und die Tragenden Gründe können auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de eingesehen werden.

Berlin, den 11. Februar 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

1 Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

1.1 Schriftliches Stellungnahmeverfahren



**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:
3. März 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

An die
Stellungnahmeberechtigten
nach § 92 Absatz 3a SGB V

Per E-Mail

Stellungnahmeverfahren über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Anlage VI (Off-Label-Use) – Doxycyclin zur Behandlung des Bullösen Pemphigoids

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 11. Februar 2020 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:

Doxycyclin zur Behandlung des Bullösen Pemphigoids

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

2. April 2020

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 einem standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis 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.

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-Datei an:

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

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 beigegefügte 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.

Muster	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
Zeitschriften- artikel	1	AU:	Bruno MJ
		TI:	Endoscopic ultrasonography
		SO:	Endoscopy; 35 (11); 920-932 /2003/
Zeitschriften- artikel	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/
Buch	3	AU:	Stein J; Jauch KW (Eds)
		TI:	Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie
		SO:	Berlin: Springer. 2003
Internet- dokument	4	AU:	National Kidney Foundation
		TI:	Adult guidelines. Maintenance Dialysis. Nutritional Counseling and Follow-Up
		SO:	http://www.kidney.org/professionals/dog/dog/nut_a19.html
HTA-Doku- ment	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 – Doxycyclin zur Behandlung des Bullösen Pemphigoids

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:	
	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) – Doxycyclin zur Behandlung des Bullösen Pemphigoids

Vom 11. Februar 2020

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hat in seiner Sitzung am 11. Februar 2020 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 B), beschlossen:

- I. Der Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie wird in Teil A die Ziffer „XXX. Doxycyclin zur Behandlung des Bullösen Pemphigoids“ wie folgt angefügt:
 - „1. Hinweise zur Anwendung von Doxycyclin zur Behandlung des Bullösen Pemphigoids gemäß § 30 Absatz 2 AM-RL:
 - a) Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation):
Doxycyclin zur Behandlung des Bullösen Pemphigoids
 - b) Behandlungsziel:
Unterdrückung der Blasenbildung bzw. Heilung
 - c) Welche Wirkstoffe sind für das entsprechende Anwendungsgebiet zugelassen:
Topische bzw. systemische Glukokortikoide (Prednisolon, Prednison und Natriummethylprednisolon-21-Succinat), Azathioprin, Dapson (nur bei fehlender risikoärmerer Behandlungsmöglichkeit)
 - d) Spezielle Patientengruppe:
Die Behandlung mit Doxycyclin sollte insbesondere bei älteren oder/und Patientinnen und Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand als Monotherapie in Erwägung gezogen werden, bei denen durch eine Therapie mit systemischen Glukokortikoiden oder Azathioprin eine weitere Verschlechterung des Allgemeinzustandes zu erwarten ist.
 - e) Patienten, die nicht behandelt werden sollten:
Es sind im Zusammenhang mit der Anwendung von Doxycyclin zur Behandlung des Bullösen Pemphigoids die in der gültigen Fachinformation genannten Gegenanzeigen und Warnhinweise zu beachten.
 - f) Dosierung:
200 mg Doxycyclin / Tag;
Abhängig vom Krankheitsverlauf oder der Schwere der Erkrankung ist zu

entscheiden, ob außerdem eine Kombination mit zugelassenen Wirkstoffen, z.B. mit Prednisolon (lokal oder systemisch), Azathioprin oder Dapson erforderlich ist.

g) Behandlungsdauer:

Die Behandlung sollte bis zum Sistieren der Blasenneubildung fortgeführt werden.

h) Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden:

Wenn die Blasenneubildung nicht gestoppt wird oder wenn schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen auftreten, ist zeitnah über die Weiterbehandlung zu entscheiden.

i) Nebenwirkungen/Wechselwirkungen, wenn diese über die zugelassene Fachinformation hinausgehen oder dort nicht erwähnt sind:

Keine

Nach der Berufsordnung der Ärztinnen und 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 Patientinnen und Patienten besteht die Möglichkeit, Nebenwirkungen direkt an die Bundesoberbehörden zu melden.

j) Weitere Besonderheiten:

Keine

k) Zustimmung der pharmazeutischen Unternehmer:

Die folgenden pharmazeutischen Unternehmer haben für ihre Doxycyclin-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 Doxycyclin-haltigen Arzneimittel anderer pharmazeutischen Unternehmer, da diese keine entsprechende Erklärung abgegeben haben.

2. Anforderungen an eine Verlaufsdokumentation gemäß § 30 Absatz 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 G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 11. Februar 2020

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) – Doxycyclin zur Behandlung des Bullösen Pemphigoids

Vom 11. Februar 2020

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
3.	Verfahrensablauf	3
3.1	Stellungnahmeberechtigte nach § 92 Absatz 3a SGB V	4
4.	Bewertungsverfahren	7
4.1	Bewertungsgrundlage	7
4.2	Bewertungsentscheidung	8

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35c Absatz 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 Absatz 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 Absatz 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 Absatz 1 AM-RL), sowie die Angaben zur ggf. notwendigen Verlaufsdokumentation (gemäß § 30 Absatz 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 Absatz 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 7. November 2019 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 20. August 2019 zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis zur Anwendung von „Doxycyclin zur Behandlung des bullösen Pemphigoids“ zugeleitet.

Die Expertengruppe kommt zu folgendem Fazit:

„Die Behandlung des bullösen Pemphigoids mit Doxycyclin ist im Hinblick auf Sicherheit und Verträglichkeit gerechtfertigt.

Insbesondere unter Berücksichtigung der betroffenen Patienten mit in der Regel hohem Alter und vermindertem Allgemeinzustand ist das verglichen mit dem systemisch

angewandten Prednisolon bessere Sicherheitsprofil von Doxycyclin von hoher Bedeutung. Zwar werden auch mit topischen Glukokortikoiden sehr gute Therapieerfolge erzielt bei einem deutlich besseren Sicherheitsprofil als bei systemisch angewandten Prednisolon, jedoch ist, einerseits die durch die Schwere der Erkrankung limitierte Anwendung (keine schweren Fälle) andererseits die mangelnde Alltagstauglichkeit der mehrmals täglich erforderlichen Ganzkörperanwendung zu erwähnen.

Selbst bei einem ausgeprägten Krankheitsbild kann die Therapie mit Doxycyclin begonnen werden. Abhängig vom Krankheitsverlauf oder Schwere der Erkrankung ist zu entscheiden, ob außerdem eine Kombination mit zugelassenen Wirkstoffen erforderlich ist.“

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

Infolge der Veröffentlichung der Bewertung von „Doxycyclin zur Behandlung des Bullösen Pemphigoids“ hat das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) die betroffenen pharmazeutischen Unternehmer 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 „Doxycyclin zur Behandlung des Bullösen Pemphigoids“ überprüft.

Der Unterausschuss Arzneimittel ist nach Würdigung der Bewertung der Expertengruppe und der Beratungen der Arbeitsgruppe Off-Label-Use zu dem Ergebnis gekommen, die Empfehlung der Expertengruppe für den Wirkstoff Doxycyclin durch Ergänzung der Anlage VI in Teil A um eine Ziffer XXX umzusetzen.

Folgende Änderungen haben sich im Vergleich zum ergänzenden Fazit der Expertengruppe (siehe 4.1 Bewertungsgrundlage) ergeben:

1. Im Abschnitt c) zu den im entsprechenden Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffen wird zum Wirkstoff Dapson der Hinweis auf die Anwendung nur bei fehlender risikoärmerer Behandlungsmöglichkeit entsprechend der Fachinformation aufgenommen. Der Verweis auf die Ausführungen im Abschnitt „Spezielle Patientengruppe“ kann demzufolge entfallen.
2. Im Abschnitt d) „Spezielle Patientengruppe“ wird zur Konkretisierung auf die Monotherapie mit Doxycyclin insbesondere bei der genannten Patientengruppe abgestellt. Hinsichtlich einer Abgrenzung von der lokalen Behandlung wird statt „Prednisolon“ die Therapie mit „systemischen Glukokortikoiden“ aufgeführt.
3. Im Abschnitt e) „Patienten, die nicht behandelt werden sollen“ wird auf die in der Fachinformation genannten Gegenanzeigen und Warnhinweise verwiesen. Der Bezug zu unerwünschten Wirkungen findet sich unter Abschnitt i).
4. Im Abschnitt i) „Nebenwirkungen/Wechselwirkungen, wenn diese über die zugelassene Fachinformation hinausgehen oder dort nicht erwähnt sind“ wird ein Hinweis zur Meldung von Nebenwirkungen ergänzt.

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 10. Dezember 2019 wurde in der Arbeitsgruppe die Bewertung der Expertengruppe zur Anwendung von „Doxycyclin zur Behandlung des Bullösen Pemphigoids“ und deren Umsetzung in die Arzneimittel-Richtlinie abschließend beraten und konsentiert.

In der Sitzung am 11. Februar 2020 wurde im Unterausschuss Arzneimittel die Bewertung der Expertengruppe zur Anwendung von „Doxycyclin zur Behandlung des Bullösen Pemphigoids“ als Empfehlung angenommen und dessen Umsetzung in die Arzneimittel-Richtlinie abschließend beraten und konsentiert.

Der Unterausschuss hat in der Sitzung am 11. Februar 2020 nach § 10 Absatz 1, 1. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Schreiben des BfArM vom 7. November 2019 und Übermittlung der Bewertung der Off-Label-Anwendung von Doxycyclin zur Behandlung des Bullösen Pemphigoids		
AG Off-Label-Use	10. Dezember 2019	Beratung über die Bewertung der Expertengruppe von „Doxycyclin zur Behandlung des Bullösen Pemphigoids“
Unterausschuss Arzneimittel	11. Februar 2020	Annahme der Empfehlung, Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage zur Einleitung eines 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 Absatz 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 Absatz 3a SGB V

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 Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Folgende Organisationen werden 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
Verband der Arzneimittelimporteure Deutschlands e. V. (VAD)	Im Holzhau 8	66663 Merzig
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 e.V. (ABDA)	Heidestr. 7	10557 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

Gemäß § 91 Absatz 5 SGB V i. V. m. 1. Kapitel § 11 Absatz 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. Februar 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

1.2 Mündliche Anhörung Einladung



Gemeinsamer Bundesausschuss

gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
Arzneimittel

Besuchsadresse:
Gulenbergstr. 13
10587 Berlin

Ansprechpartner/in:
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838210

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
arzneimittel@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unger Zeichen:
hvf/fun

Datum:
16. Juni 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

Stellungnahmeberechtigte
nach § 91 Absatz 9 Satz 1 SGB V

Sachverständigen-Anhörung gemäß § 91 Absatz 9 Satz 1 SGB V zur Änderung der Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL)

Sehr geehrte Damen und Herren,

nach § 91 Absatz 9 Satz 1 SGB V i. V. m. 1. Kapitel § 12 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses ist vor einer Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie jedem, der berechtigt ist, zu einem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses Stellung zu nehmen und eine schriftliche Stellungnahme abgegeben hat, in der Regel auch Gelegenheit zu einer mündlichen Stellungnahme zu geben.

Der Vorsitzende des zuständigen Unterausschusses Arzneimittel hat demzufolge zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage VI bezüglich

- Doxycyclin zur Behandlung des Bullösen Pemphigoids

eine mündliche Anhörung anberaumt.

Die Anhörung findet statt:

am 7. Juli 2020
um 10:30 Uhr

als eMeeting

Zu dieser Anhörung laden wir Sie hiermit herzlich ein.

An der Anhörung können für jeden mündlich Stellungnahmeberechtigten höchstens jeweils zwei Sachverständige teilnehmen.

Bitte teilen Sie uns bis zum 26. Juni 2020 per E-Mail (off-label-use@g-ba.de) mit, ob Sie an der mündlichen Anhörung teilnehmen werden und benennen Sie in dem Fall bitte auch die teilnehmenden Personen und deren E-Mail-Adressen.

Es steht Ihnen frei, auf Ihr mündliches Stellungnahmerecht zu verzichten.

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

Voraussetzung für die Teilnahme an der mündlichen Anhörung ist die Abgabe einer vollständig ausgefüllten Offenlegungserklärung. Bitte prüfen Sie deshalb, ob Sie alle Fragen beantwortet haben und unterschreiben Sie die Offenlegungserklärung mit Datumsangabe zweimalig im dafür vorgesehen Abschnitt auf Seite 3.

Die Offenlegungserklärung ist im Original zur mündlichen Anhörung vorzulegen.

Die mündliche Anhörung dient in erster Linie dazu, die sich aus der schriftlichen Stellungnahme ergebenden Fragen zu klären und neuere Erkenntnisse, die sich zeitlich nach Abschluss des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens ergeben haben, einzubringen.

PowerPoint-Präsentationen sind jedoch leider nicht möglich. Bitte beachten Sie, dass die mündliche Anhörung in deutscher Sprache stattfindet. Ausführungen in anderen Sprachen werden nicht protokolliert.

Die Einwahldaten erhalten Sie rechtzeitig vor der Sitzung per E-Mail.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

2 Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen

2.1 Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	31.03.2020

2.2 Übersicht der Anmeldungen zur mündlichen Anhörung

keine

3 Auswertung der Stellungnahmen

1. Einwand:

Zu Punkt 1 Abschnitt g)

A) Beabsichtigte Regelung

„Behandlungsdauer“: Die Behandlung sollte bis zum Sistieren der Blasenneubildung fortgeführt werden.

B) Stellungnahme der AkdÄ

Die AkdÄ empfiehlt hinsichtlich der Behandlungsdauer, die Einnahme von Doxycyclin nicht gleich zu sistieren, wenn keine neue Blase mehr auftritt. In der klinischen Praxis wird die Therapie durchaus länger fortgeführt, ggf. in reduzierter Dosis. Es hat sich etabliert, über die genaue Therapiedauer, abhängig auch von den immunserologischen Befunden (indirekte Immunfluoreszenz; Bestimmung der Autoantikörper gegen die Strukturproteine der Basalmembranzone BP180 /BP 230 mittels ELISA), patientenindividuell zu entscheiden¹. Das klinische Ziel dabei ist eine Reduktion der Blasenneubildung^{1, 2, 3, 4}.

Daher sollte aus Sicht der AkdÄ die Formulierung zur Therapiedauer entsprechend angepasst werden.

C) Änderungsvorschlag der AkdÄ

Die AkdÄ schlägt vor Punkt 1 Abschnitt g) wie folgt zu ändern:

„Behandlungsdauer“: Die Behandlung sollte bis zum Sistieren bzw. bis zur Reduktion der Blasenneubildung unter Berücksichtigung der immunserologischen Befunde (indirekte Immunfluoreszenz) fortgeführt werden.

1 Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG): AWMF-S2k-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Pemphigus vulgaris / foliaceus und des bullösen Pemphigoids“. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/0133-071l_S2k_Diagnostik-Therapie-Pemphigus-vulgaris-foliaceus-bullose-Pemphigoids_2019-10.pdf. Stand: Juni 2019.

2 Williams HC, Wojnarowska F, Kirtschig G, Mason J, Godec TR, Schmidt E, Chalmers JR, Childs M, Walton S, Harman K, Chapman A, Whitham D, Nunn AJ; UK Dermatology Clinical Trials Network BLISTER Study Group: Doxycycline versus prednisolone as an initial treatment strategy for bullous pemphigoid: a pragmatic, non-inferiority, randomised controlled trial. Lancet 2017; 389 (10079): 1630-1638.

3 Monk E, Shalita A, Siegel DM: Clinical applications of non-antimicrobial tetracyclines in dermatology. Pharmacol Res 2011; 63 (2): 130-45.

4 Chalmers JR, Wojnarowska F, Kirtschig G, Mason J, Childs M, Whitham D, Harman K, Chapman A, Walton S, Schmidt E, Godec TR, Nunn AJ, Williams HC: A randomised controlled trial to compare the safety, effectiveness and cost-effectiveness of doxycycline (200 mg/day) with that of oral prednisolone (0.5 mg/kg/day) for initial treatment of bullous pemphigoid: the Bullous Pemphigoid Steroids and Tetracyclines (BLISTER) trial. Health Technol Assess 2017; 21 (10): 1-90.

Bewertung:

Mit der Angabe „bis zum Sistieren der Blasenneubildung“ ist ausreichend beschrieben, wie lange behandelt werden soll. „Sistieren“ bedeutet, dass keine neue Blase mehr auftritt und folgt im zeitlichen Verlauf nach der „Reduktion“ der Blasenneubildung.

Es liegt in der Entscheidung der/des behandelnden Ärztin/Arztes, ob immunserologische Befunde im individuellen Fall erhoben werden. Dazu bedarf es keiner expliziten Regelung in der Arzneimittel-Richtlinie.

Zusammenfassend ergibt sich daher keine Änderung des Richtlinienentwurfes.

4 Wortprotokoll der mündlichen Anhörung (entfällt)