



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage VI (Off-Label-Use) - Eplerenon bei primärem
Hyperaldosteronismus (PA), wenn eine Therapie mit
Spironolacton nicht oder nicht mehr infrage kommt

Vom 22. November 2024

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	2
B.	Bewertungsverfahren.....	3
1.	Bewertungsgrundlagen	3
2.	Bewertungsentscheidung	4
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	5
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	7
1.1	Schriftliches Stellungnahmeverfahren	7
1.2	Mündliche Anhörung.....	7
2.	Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen.....	8
2.1	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	8
2.2	Übersicht der Anmeldung zur mündlichen Anhörung	8
3.	Auswertung der Stellungnahmen.....	9
4.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	11
D.	Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation	15

A. Tragende Gründe und Beschluss

werden ergänzt

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Die Expertengruppe Off-Label kommt in ihrer Bewertung zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis einer „Eplerenon bei primärem Hyperaldosteronismus (PA), wenn eine Therapie mit Spironolacton nicht oder nicht mehr infrage kommt“ in der Fassung vom Stand 31. Januar 2024 zu folgendem ergänzenden Fazit als Empfehlung an den G-BA:

- 13.1 Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation)
Primärer Hyperaldosteronismus (Conn-Syndrom), sofern nicht eine Operation angezeigt ist.
- 13.2 Behandlungsziel
Normalisierung von Blutdruck und PA-bedingter Hypokaliämie.
- 13.3 Welche Wirkstoffe sind aktuell für das entsprechende Anwendungsgebiet zugelassen?
Spironolacton
- 13.4 Spezielle Patientengruppen und Voraussetzungen der Anwendung
Erwachsene, bei denen eine Operation nicht angezeigt ist und für die eine Therapie mit Spironolacton nicht oder nicht mehr infrage kommt.
- 13.5 Patienten, die nicht mit Eplerenon behandelt werden sollen
Entsprechend Fachinformation
- 13.6 Dosierung
Die Behandlung muss mit 25 mg zweimal täglich begonnen und soll unter Berücksichtigung des Serumkaliumspiegels (siehe Fachinformation) auf die Dosis von 50 mg zweimal täglich gesteigert werden, vorzugsweise innerhalb von 4 Wochen. Höhere Dosierungen als 100 mg erfordern regelmäßige Kontrollen des Serumkaliumspiegels und der Kreatinin-Spiegel.
Die maximale getestete Höchstdosis bei primären Hyperaldosteronismus ist 300 mg täglich.
- 13.7 Behandlungsdauer
Die Behandlung des PA erfolgt langfristig, lebenslang.
- 13.8 Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?
Die Behandlung soll bei Auftreten von schwerwiegenden Nebenwirkungen oder bei fehlender Wirksamkeit abgebrochen werden (Inspra®-Fachinformation, Kapitel 4.8)
- 13.9 Nebenwirkungen/Wechselwirkungen, wenn diese über die zugelassene Fachinformation hinausgehen oder dort nicht erwähnt sind
Verschlechterung der glomerulären Filtrationsrate (GFR)/Nierenfunktion:
Bei Patienten mit primären Hyperaldosteronismus liegt eine renale Hyperfiltration vor. Unter Einnahme von Eplerenon kann es zur Normalisierung der Hyperfiltration kommen, was zu einer Abnahme der GFR und zu einem

Kreatininanstieg führen kann. Dies ist „per se“ kein Grund, die Therapie mit Eplerenon zu beenden.

13.10 Weitere Besonderheiten

Es liegen keine weiteren Besonderheiten vor.

2. Bewertungsentscheidung

Siehe Tragende Gründe, 2. Eckpunkte der Entscheidung

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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.

Der maßgeblichen Spitzenorganisation der Medizinprodukte-Hersteller wird beschränkt auf Richtlinienänderungen bezogen auf sonstige in die Arzneimittelversorgung einbezogene Leistungen nach § 31 SGB V 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.)	Schützenstraße 6a	10117 Berlin
Verband der Arzneimittelimporteure Deutschlands e. V. (VAD)	Im Holzau 8	66663 Merzig
Pro Generika e. V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Bundesverband Medizintechnologie e.V. (BVMed)	Reinhardtstraße 29b	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

Organisation	Straße	Ort
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.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens wird auf den Internetseiten des G-BA unter <https://www.g-ba.de/beschluesse/6506/> veröffentlicht

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

1.1 Schriftliches Stellungnahmeverfahren

(siehe D. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation)

1.2 Mündliche Anhörung

(siehe D. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation)

2. Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen

2.1 Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Bayer Vital GmbH	16.04.2024

2.2 Übersicht der Anmeldung zur mündlichen Anhörung

Organisation	Teilnehmer
Bayer Vital GmbH	PD Dr. Stefan Herrmann Laura Mauss

2.2.1 Übersicht der Anmeldung zur mündlichen Anhörung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Bayer Vital GmbH, PD Dr. Stefan Herrmann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Bayer Vital GmbH, Laura Mauss	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja

3. Auswertung der Stellungnahmen

1. Einwand:

Seit dem 16.02.2022 ist ein weiterer oraler Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist für den deutschen Markt zugelassen: Finerenon.

Es handelt sich um einen selektiven, nicht-steroidalen Antagonisten, dessen Anwendungsgebiet folgendes umfasst: Kerendia wird angewendet zur Behandlung von chronischer Nierenerkrankung (mit Albuminurie) in Verbindung mit Typ-2-Diabetes bei Erwachsenen. Daten zum Einsatz für den Primären Hyperaldosteronismus liegen aktuell nicht vor. Klinische Studien in China wurden begonnen, die die Fragestellung in dem bezeichneten Indikationsgebiet umfassen.

Vor Einsatz von Eplerenon im Off-Label Use gilt es zu prüfen, ob bei Patienten mit einem primären Hyperaldosteronismus gleichzeitig, jedoch unabhängig davon, eine chronische Niereninsuffizienz bei bestehendem Diabetes mellitus Typ II vorliegt, die den Einsatz von Finerenon im zugelassenen Bereich rechtfertigt und im Nebenschluss aufgrund des Wirkmechanismus einen primären Hyperaldosteronismus im klinischen Verlauf positiv beeinflussen könnte.

Der Einsatz von Finerenon im zugelassenen Anwendungsgebiet schließt die gleichzeitige Anwendung von anderen Mineralokortikoidrezeptor- Antagonisten, wie z.B. Eplerenon, aus.

Gleiches gilt im Umkehrschluss ebenfalls für die zugelassenen Eplerenon- Indikationen:

Eplerenon wird angewendet:

- zusätzlich zu einer Standardtherapie, die Betablocker einschließt, zur Verringerung des Risikos der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität bei stabilen Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion (LVEF \leq 40 %) und klinischen Zeichen einer Herzinsuffizienz nach kürzlich aufgetretenem Myokardinfarkt.
- zusätzlich zu einer optimalen Standardtherapie zur Verringerung des Risikos der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität bei erwachsenen Patienten mit (chronischer) Herzinsuffizienz der New York Heart Association (NYHA)- Klasse II und linksventrikulärer systolischer Dysfunktion (LVEF \leq 30 %).

Zu beachten ist die bessere Datenbasis zu chronischer Niereninsuffizienz von Finerenon im zugelassenen Einsatzgebiet bei Patienten mit einer eGFR <60 ml/min/1,73m²

- Das Risiko für eine Hyperkaliämie erhöht sich mit abnehmender Nierenfunktion. Die Nierenfunktion sollte laufend nach Bedarf gemäß der üblichen klinischen Praxis überwacht werden.
- Beginn der Behandlung: Bei Patienten mit einer eGFR von < 25 ml/ min/1,73 m² sollte nicht mit einer Finerenon Behandlung begonnen werden, da nur begrenzte klinische Daten vorliegen.
- Fortsetzen der Behandlung: Aufgrund begrenzter klinischer Daten sollte die Finerenon-Behandlung bei Patienten mit Progression zum terminalen Nierenversagen (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²) beendet werden.

im Vergleich dazu Eplerenon:

- Es liegen keine Erfahrungen bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 50 ml/min mit Herzinsuffizienz nach einem Herzinfarkt vor. Die Anwendung von Eplerenon bei diesen Patienten sollte mit Vorsicht erfolgen. Dosen über 25 mg täglich wurden bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 50 ml/min nicht untersucht. Eine Anwendung bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) ist kontraindiziert

In der Zusammenschau unterstützen wir den Entschluss zum Off-Label Use von Eplerenon im Sinne einer medikamentösen Versorgung der Patientengruppe mit primärem Hyperaldosteronismus.

Mit Finerenon ist ein nicht-steroidaler MR – Antagonist im Markt erhältlich, der aufgrund seines Wirkmechanismus und seiner nephroprotektiven Wirkung in einem Stadium der chronischen Niereninsuffizienz angewandt werden kann, für den Eplerenon als Alternative zu Spironolacton nicht mehr zum Einsatz kommen sollte.

Vor dem Einsatz im Off-Label Use der Substanzen gilt es nach Meinung der Bayer Vital GmbH jeweils zu prüfen, ob ein bestimmungsgemäßer Einsatz bei einer der zugelassenen Komorbiditäten der vorgestellten MR-Antagonisten möglich ist und darunter ein klinischer Erfolg bei den mit einem primärem Hyperaldosteronismus assoziierten Krankheitserscheinungen eintritt.

Bewertung:

Arzneimittel mit dem Wirkstoff Finerenon sind zur Behandlung von chronischer Nierenerkrankung (mit Albuminurie) in Verbindung mit Typ-2-Diabetes bei Erwachsenen zugelassen. Die Feststellung der Indikation liegt in der Verantwortung der/des behandelnden Ärztin/Arztes im individuellen Fall. Wenn die Indikation zur Anwendung von Finerenon besteht, sind die Vorgaben der Fachinformation zu beachten, d.h. Finerenon sollte nicht zusammen mit anderen Mineralkortikoid-Rezeptor-Antagonisten wie z. B. Eplerenon, Esaxerenon, Spironolacton und Canrenon eingenommen werden (vgl. Fachinformation Kerendia® 10 mg/20 mg Filmtabletten, Stand 2/2023).

Aus dem Einwand ergibt sich jedoch keine Änderung an der vorgeschlagenen Regelung in Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie, die sich ausschließlich auf Arzneimittel mit dem Wirkstoff Eplerenon bei primärem Hyperaldosteronismus, wenn eine Therapie mit Spironolacton nicht oder nicht mehr infrage kommt, bezieht. Wie der Stellungnehmer selbst ausführt, liegen für Finerenon aktuell keine Daten zum Einsatz beim primären Hyperaldosteronismus vor.

Mit Blick auf die Vorgaben der Fachinformation zur Anwendung von Eplerenon bei eingeschränkter Nierenfunktion wird in Abschnitt e) des Richtlinien textes („Patientinnen und Patienten, die nicht behandelt werden sollten“) darauf hingewiesen, dass die in der Fachinformation von Eplerenon genannten Gegenanzeigen und Warnhinweise zu beachten sind. In Abschnitt j) „Weitere Besonderheiten“ ist die Vorgabe aufgenommen, dass eine regelhafte und ärztlich überwachte Kontrolle von Blutdruck, Serum-Kalium und Nierenfunktion gewährleistet sein muss. Auch hinsichtlich der gleichzeitigen Behandlung z.B. mit kaliumsparenden Diuretika und des Risikos einer Hyperkaliämie unter einer Behandlung mit Eplerenon finden sich entsprechende Angaben in den Abschnitten 4.3, 4.4. und 4.5 der Fachinformation zu Eplerenon und müssen insofern nicht gesondert in den Richtlinien text aufgenommen werden.

4. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung

gemäß § 91 Absatz 9 Satz 1 SGB V zur Änderung der
Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie
des Gemeinsamen Bundesausschusses

**hier: Anlage VI – Off-Label-Use, Eplerenon bei primärem
Hyperaldosteronismus (PA), wenn eine Therapie mit
Spironolacton nicht oder nicht mehr infrage kommt**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 5. August 2024
von 14:04 Uhr bis 14:11 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Bayer Vital GmbH**:

Frau Mauss

Herr Dr. Herrmann

Beginn der Anhörung: 14:04 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir sind jetzt bei der nächsten Anhörung, Eplerenon bei PA, wenn eine Therapie mit Spironolacton nicht oder nicht mehr infrage kommt. Hier haben wir ein Stellungnahmeverfahren eingeleitet, in dem wir eine Stellungnahme von Bayer Vital erhalten haben.

Bayer Vital weist darauf hin, dass seit dem 16. Februar 2022 mit Finerenon ein weiterer oraler Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist für den deutschen Markt zugelassen sei, der zur Behandlung von chronischer Nierenerkrankung in Verbindung mit Typ-2-Diabetes bei Erwachsenen angewendet werde. Daten zum Einsatz für die PA lägen aktuell nicht vor.

Vor einem Einsatz von Eplerenon im Off-Label Use gelte es zu prüfen, ob bei Patienten mit einem PA gleichzeitig, jedoch unabhängig davon, eine chronische Niereninsuffizienz bei bestehendem Diabetes mellitus Typ-2 vorliege, die den Einsatz von Finerenon im zugelassenen Bereich rechtfertige und im Nebenschluss aufgrund des Wirkmechanismus einen PA im klinischen Verlauf positiv beeinflussen könne. Der Einsatz von Finerenon im zugelassenen Anwendungsgebiet schließe die gleichzeitige Anwendung von anderen Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten, wie zum Beispiel Eplerenon, aus. Gleiches gelte im Umkehrschluss ebenfalls für die zugelassenen Eplerenon-Indikationen. – Das ist das, was Bayer Vital im Verfahren vorträgt.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für Bayer Vital müssten Frau Mauß – Fragezeichen – und Herr Dr. Herrmann anwesend sein.

Herr Dr. Herrmann (Bayer Vital): Herr Professor Hecken, ich bin anwesend. Frau Mauß hat leider Probleme mit ihrer Firewall. Sie kommt hier nicht herein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Wir haben aber einen Vertreter von Bayer. – Ich gebe Ihnen, Herr Herrmann, zunächst die Möglichkeit, das zu vertiefen, was ich gerade vorgetragen habe oder sich das zu eigen zu machen. Dann schauen wir, ob es weitere Fragen für dieses Anhörungsverfahren gibt. Sie haben das Wort, Herr Dr. Herrmann.

Herr Dr. Herrmann (Bayer Vital): Herzlichen Dank, Herr Professor Hecken. Wir wollen noch einmal auf die Tatsache hinweisen, dass Finerenon als weiterer nicht-steroidaler Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist auf dem Markt ist, der keine Daten für den primären Aldosteronismus hat. Allerdings ist es ein Indikationsgebiet, das geprüft werden sollte, dass beim Typ-2-Diabetes und CKD unabhängig vom PA Finerenon eine Indikation hat und dass das vor der Eplerenon-Gabe zu prüfen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank für diese Kurzfassung, Herr Dr. Herrmann. – Ich schaue einmal in die Runde, ob es Fragen gibt. Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Wenn ich das richtig verstanden habe, geht es Ihnen um eine Kontraindikation. Eplerenon sollte nicht eingesetzt werden, wenn andere Mineralokortikoide eingesetzt werden, und deshalb muss geprüft werden, ob Finerenon eingesetzt wird. Geht es in die Richtung?

Herr Dr. Herrmann (Bayer Vital): Genau. Es geht in die Richtung, dass der gleichzeitige Einsatz von MRA Spironolacton, Eplerenon, aber auch Finerenon eine Kontraindikation darstellt. Es muss geprüft werden, welche Indikation vorrangig vorliegt. Ist es der PA oder eine CKD mit Typ-2-Diabetes? Da muss aufgepasst werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Gibt es Anmerkungen oder Fragen? – Ich sehe keinen. Herr Blindzellner, Sie nicken. Für Sie gibt es auch keine weiteren Fragen?

Herr Blindzellner: Nein, mit Frau Müllers Klarstellung, dass sich das auf die Kontraindikation bezieht, ist das für uns nachvollziehbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist logisch. – PatV? – Das sehe ich auch nicht. Dann sind wir schon durch. Sie haben relativ wenig Zeit, die Sie hier noch aufwenden müssen, Herr Dr. Herrmann. Aber durch Ihre noch ergänzende Erläuterung ist alles selbsterklärend. Ich bedanke mich und beende die Anhörung an der Stelle. Das war für heute die letzte Anhörung. Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag. Danke.

Schluss der Anhörung: 14:11 Uhr

D. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation

Inhalt

Bekanntmachung des Beschlusses im Internet

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens
- 1.1 Schriftliches Stellungnahmeverfahren
- 1.2 Mündliche Anhörung (Einladung)

Bekanntmachung

des Gemeinsamen Bundesausschusses über die
Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der
Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage VI (Off-Label-Use) - Eplerenon bei primärem
Hyperaldosteronismus (PA), wenn eine Therapie mit
Spironolacton nicht oder nicht mehr infrage kommt

Vom 12. März 2024

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hat in seiner Sitzung am 12. März 2024 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) gemäß § 92 Absatz 3a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) einzuleiten.

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

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 17. April 2024

zu richten an:

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Arzneimittel
Gutenbergstraße 13
10587 Berlin

E-Mail: off-label-use@g-ba.de mit Betreffzeile: „Stellungnahmeverfahren AM-RL - Anlage VI (Off-Label-Use) - Eplerenon“

Der entsprechende Entwurf zur Änderung der AM-RL wird zu diesem Zweck mit der Bitte um Abgabe sachverständiger Stellungnahmen mit Schreiben vom 18. März 2024 an den Stellungnehmerkreis gemäß § 92 Absatz 3a SGB V versendet.

Berlin, den 12. März 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

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

per E-Mail

**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/uh

Datum:
18. März 2024

Stellungnahmeverfahren über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage VI (Off-Label-Use) – Eplerenon bei primärem Hyperaldosteronismus (PA), wenn eine Therapie mit Spironolacton nicht oder nicht mehr infrage kommt

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 12. März 2024 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:

– Eplerenon bei primärem Hyperaldosteronismus (PA), wenn eine Therapie mit Spironolacton nicht oder nicht mehr infrage kommt

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

17. April 2024

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:

**Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss Arzneimittel
Gutenbergstraße 13
10587 Berlin
off-label-use@g-ba.de**

Bitte formulieren Sie die Betreffzeile Ihrer E-Mail möglichst wie folgt „Stellungnahmeverfahren AM-RL - Anlage VI (Off-Label-Use) - Eplerenon“.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gern zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

Herrn

[REDACTED]
Dezernat 3 –
Qualitätsmanagement, Qualitätssicherung und Patientensicherheit
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

per E-Mail

**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/uh

Datum:
18. März 2024

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

Sehr geehrte [REDACTED],

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

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 12. März 2024 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL) einzuleiten.

Anlage VI der AM-RL soll wie folgt geändert werden:

– Eplerenon bei primärem Hyperaldosteronismus (PA), wenn eine Therapie mit Spironolacton nicht oder nicht mehr infrage kommt

Der G-BA soll in der AM-RL festlegen, welche zugelassenen Arzneimittel in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten verordnungsfähig sind.

Die Regelungen der Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off Label-Use) sind in Abschnitt K der AM-RL aufgeführt. Zum Zwecke der Konkretisierung dieses Abschnittes K ist eine Anlage VI angefügt.

In § 30 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 Expertengruppe 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,
2. dass der G-BA die Empfehlung in diese Richtlinie übernommen hat (Anlage VI Teil A) und
3. dass das pharmazeutische Unternehmen den bestimmungsgemäßen Gebrauch für die zulassungsüberschreitende Anwendung seines Arzneimittels anerkannt hat und dieses pharmazeutische Unternehmen in Anlage VI Teil A wirkstoff- und indikationsbezogen aufgeführt ist.

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

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

Im Rahmen Ihres Stellungnahmerechts nach § 91 Absatz 5 SGB V erhalten Sie bis zum

17. April 2024

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

Mit Abgabe einer Stellungnahme erklären Sie sich einverstanden, dass diese in den Tragenden Gründen bzw. in der Zusammenfassenden Dokumentation wiedergegeben werden kann. Diese Dokumente werden jeweils mit Abschluss der Beratungen im 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:

**Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss Arzneimittel
Gutenbergstraße 13
10587 Berlin
off-label-use@g-ba.de**

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

Bitte formulieren Sie die Betreffzeile Ihrer E-Mail möglichst wie folgt „Stellungnahmeverfahren AM-RL - Anlage VI (Off-Label-Use) - Eplerenon“.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gern zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

-

-

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage VI (Off-Label-Use) - Eplerenon bei primärem Hyperaldosteronismus (PA), wenn eine Therapie mit Spironolacton nicht oder nicht mehr infrage kommt

Vom 12. März 2024

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hat in seiner Sitzung am 12. März 2024 die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom T. Monat JJJJ (BAnz AT TT.MM.JJJJ BX) geändert worden ist, beschlossen:

- I. Der Anlage VI der AM-RL wird in Teil A folgende Ziffer „XXXIX. Eplerenon bei primärem Hyperaldosteronismus (PA), wenn eine Therapie mit Spironolacton nicht oder nicht mehr infrage kommt“ angefügt:

„

1. Hinweise zur Anwendung von Eplerenon bei primärem Hyperaldosteronismus (PA), wenn eine Therapie mit Spironolacton nicht oder nicht mehr infrage kommt gemäß § 30 Absatz 2 AM-RL:
 - a) Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation):
Primärer Hyperaldosteronismus (Conn-Syndrom)
 - b) Behandlungsziel:
Normalisierung von Blutdruck und PA-bedingter Hypokaliämie.
 - c) Welche Wirkstoffe sind für das entsprechende Anwendungsgebiet zugelassen?
Spironolacton
 - d) Spezielle Patientengruppe:
Erwachsene, bei denen eine Operation nicht angezeigt ist und für die eine Therapie mit Spironolacton nicht oder nicht mehr infrage kommt.
 - e) Patientinnen und Patienten, die nicht behandelt werden sollten:
Die in der Fachinformation von Eplerenon genannten Gegenanzeigen und Warnhinweise sind zu beachten.
 - f) Dosierung:
Die Behandlung muss mit 25 mg zweimal täglich begonnen und soll unter Berücksichtigung des Serumkaliumspiegels (siehe Fachinformation) auf die Dosis

von 50 mg zweimal täglich gesteigert werden, vorzugsweise innerhalb von 4 Wochen. Höhere Dosierungen als 100 mg erfordern regelmäßige Kontrollen des Serumkaliumspiegels und der Kreatinin-Spiegel.

Die maximale getestete Höchstdosis bei primären Hyperaldosteronismus ist 300 mg täglich.

g) Behandlungsdauer:

Die Behandlung des PA ist eine Dauertherapie.

h) Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?

Die Behandlung soll bei Auftreten von schwerwiegenden Nebenwirkungen oder bei fehlender Wirksamkeit abgebrochen werden.

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

Verschlechterung der glomerulären Filtrationsrate (GFR)/Nierenfunktion:

Bei Patientinnen und Patienten mit primären Hyperaldosteronismus liegt eine renale Hyperfiltration vor. Unter Einnahme von Eplerenon kann es zur Normalisierung der Hyperfiltration kommen, was zu einer Abnahme der GFR und zu einem Kreatininanstieg führen kann. Dies allein begründet nicht die Notwendigkeit zur Beendigung der Therapie mit Eplerenon.

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

Die Einleitung und Überwachung der Therapie von Eplerenon bei Patientinnen und Patienten mit PA soll Fachärztinnen und Fachärzten für Innere Medizin und Endokrinologie und Diabetologie, für Innere Medizin und Kardiologie sowie für Innere Medizin und Nephrologie vorbehalten bleiben.

Eine regelhafte und ärztlich überwachte Kontrolle von Blutdruck, Serum-Kalium und Nierenfunktion muss gewährleistet sein.

k) Zustimmung der pharmazeutischen Unternehmer:

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

werden ergänzt

Nicht verordnungsfähig sind in diesem Zusammenhang die Eplerenon-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.

Berlin, den 12. März 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage VI (Off-Label-Use) - Eplerenon bei primärem Hyperaldosteronismus (PA), wenn eine Therapie mit Spironolacton nicht oder nicht mehr infrage kommt

Vom 12. März 2024

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
3.	Verfahrensablauf	4
3.1	Stellungnahmeberechtigte nach § 92 Absatz 3a SGB V.....	6
4.	Bewertungsverfahren.....	8
4.1	Bewertungsgrundlage	8
4.2	Bewertungsentscheidung	9

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35c Absatz 1 SGB V werden dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) die Empfehlungen der vom BMG berufenen Expertengruppe 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,
2. dass der G-BA die Empfehlung in diese Richtlinie übernommen hat (Anlage VI Teil A) und
3. dass das pharmazeutische Unternehmen den bestimmungsgemäßen Gebrauch für die zulassungsüberschreitende Anwendung seines Arzneimittels anerkannt hat und dieses pharmazeutische Unternehmen in Anlage VI Teil A wirkstoff- und indikationsbezogen aufgeführt ist.

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 Verlaufsdocumentation (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 Expertengruppe 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 3. Januar 2024 wurde dem G-BA durch die Geschäftsstelle Kommissionen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) eine Bewertung der Expertengruppe Off-Label nach § 35c Absatz 1 SGB V vom 20. Dezember 2023 zum Stand der

wissenschaftlichen Erkenntnis von „Eplerenon bei primärem Hyperaldosteronismus (PA), wenn eine Therapie mit Spironolacton nicht oder nicht mehr infrage kommt“ zugeleitet.

Die Expertengruppe kommt zu folgendem Fazit:

„1. Die Behandlung von Patienten mit primärem, bilateralem Hyperaldosteronismus (PA) mit Eplerenon wird als wirksame und nebenwirkungsarme Alternative zur Therapie mit Spironolacton bewertet.

2. Die Behandlungsalternative mit Eplerenon ist insbesondere dann angezeigt, wenn sich unter der Therapie mit Spironolacton Nebenwirkungen der Hypo-physen-Gonaden-Achse ergeben.

3. Die Behandlung von geeigneten PA-Patienten mit Eplerenon sollte in einem prospektiv durchgeführten Register und/oder mit einer randomisierten, kontrollierten klinischen Studie (RCT) systematisch geprüft und ausgewertet werden.“

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 durch Ergänzung der Anlage VI Teil A um eine Ziffer XXXIX umzusetzen.

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

- In Abschnitt a) „Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet“ wird die Angabe „sofern nicht eine Operation angezeigt ist“ gestrichen. Diese Angabe findet sich in Abschnitt d) „Spezielle Patientengruppe“.
- Die Angabe zur maximalen getesteten Höchstdosis von 300 mg bei primären Hyperaldosteronismus basiert auf der Studie Parthasarathy et al. 2011.
- In Abschnitt h) „Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden“ wird der Verweis auf die Fachinformation gestrichen.
- In Abschnitt i) „Nebenwirkungen/Wechselwirkungen, wenn diese über die zugelassene Fachinformation hinausgehen oder dort nicht erwähnt sind“ wird ein Hinweis zur Meldung von Nebenwirkungen ergänzt und damit eine Anpassung an die aktuelle Beschlusspraxis des G-BA vorgenommen.
- In Abschnitt j) „Weitere Besonderheiten“ wird aus Abschnitt 14 „Bemerkungen“ der Bewertung der Expertengruppe der Hinweis zu der Verordnung von Eplerenon durch Fachärztinnen/Fachärzten aus den Spezialgebieten Endokrinologie, Kardiologie und Nephrologie dahingehend umgesetzt, dass die Einleitung und Überwachung der Therapie durch Fachärztinnen und Fachärzte aus den genannten Gebieten erfolgen soll. Die in der Richtlinie verwendeten Facharzt- und Schwerpunktbezeichnungen richten sich einheitlich nach der (Muster-) Weiterbildungsordnung der Bundesärztekammer und schließen auch diejenigen Ärzte ein, welche eine entsprechende Bezeichnung nach altem Recht führen.
Ebenfalls aufgenommen wird der Hinweis zur Kontrolle von Blutdruck, Serum-Kalium und Nierenfunktion.

Darüber hinaus wurden sprachliche und redaktionelle Änderungen vorgenommen.

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, den vom GKV-Spitzenverband benannten Mitgliedern sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt.

In der Sitzung der AG Off-Label-Use am 9. Januar 2024 wurde über die Plausibilitätsprüfung der Bewertung der Expertengruppe Off-Label beraten und eine Beschlussvorlage zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens vorbereitet. Zum ergänzenden Fazit der Bewertung der Expertengruppe wurde eine Rückfrage an das BfArM mit Briefdatum 18. Januar 2024 gestellt, die mit Schreiben vom 31.01.2024 beantwortet wurde.

In der Sitzung des Unterausschusses Arzneimittel am 12. März 2024 wurde die Bewertung der Expertengruppe gemäß 4. Kapitel § 47 Verfahrensordnung des G-BA angenommen und die Beschlussvorlage zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage VI Teil A abschließend beraten und konsentiert. Der Unterausschuss hat in der Sitzung am 12. März 2024 nach § 10 Absatz 1, 1. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Schreiben des BfArM vom 3. Januar 2024 mit Übermittlung der Bewertung zur Off-Label-Anwendung von Eplerenon bei primärem Hyperaldosteronismus (PA), wenn eine Therapie mit Spironolacton nicht oder nicht mehr infrage kommt		
AG Off-Label-Use	9. Januar 2024	Beratung und Plausibilitätsprüfung der Bewertung der Expertengruppe zur Anwendung von Eplerenon bei primärem Hyperaldosteronismus (PA), wenn eine Therapie mit Spironolacton nicht oder nicht mehr infrage kommt
Unterausschuss Arzneimittel	12. März 2024	Annahme der Bewertung, Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage VI Teil A

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.

Berlin, den 12. März 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

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

Der maßgeblichen Spitzenorganisation der Medizinprodukte-Hersteller wird beschränkt auf Richtlinienänderungen bezogen auf sonstige in die Arzneimittelversorgung einbezogene Leistungen nach § 31 SGB V Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben.

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.)	Schützenstraße 6a	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
Bundesverband Medizintechnologie e.V. (BVMed)	Reinhardtstraße 29b	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

Organisation	Straße	Ort
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.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens wird auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

4. Bewertungsverfahren

Der Gemeinsame Bundesausschuss soll in der Arzneimittel-Richtlinie festlegen, welche zugelassenen Arzneimittel in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten verordnungsfähig sind. Hierzu werden dem 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.

4.1 Bewertungsgrundlage

Die Expertengruppe Off-Label kommt in ihrer Bewertung zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis einer „Eplerenon bei primärem Hyperaldosteronismus (PA), wenn eine Therapie mit Spironolacton nicht oder nicht mehr infrage kommt“ in der Fassung vom Stand 31. Januar 2024 zu folgendem ergänzenden Fazit als Empfehlung an den G-BA:

- 13.1 Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation)
Primärer Hyperaldosteronismus (Conn-Syndrom), sofern nicht eine Operation angezeigt ist.
- 13.2 Behandlungsziel
Normalisierung von Blutdruck und PA-bedingter Hypokaliämie.
- 13.3 Welche Wirkstoffe sind aktuell für das entsprechende Anwendungsgebiet zugelassen?
Spironolacton
- 13.4 Spezielle Patientengruppen und Voraussetzungen der Anwendung
Erwachsene, bei denen eine Operation nicht angezeigt ist und für die eine Therapie mit Spironolacton nicht oder nicht mehr infrage kommt.
- 13.5 Patienten, die nicht mit Eplerenon behandelt werden sollen
Entsprechend Fachinformation
- 13.6 Dosierung
Die Behandlung muss mit 25 mg zweimal täglich begonnen und soll unter Berücksichtigung des Serumkaliumspiegels (siehe Fachinformation) auf die Dosis von 50 mg zweimal täglich gesteigert werden, vorzugsweise innerhalb von 4 Wochen. Höhere Dosierungen als 100 mg erfordern regelmäßige Kontrollen des Serumkaliumspiegels und der Kreatinin-Spiegel.
Die maximale getestete Höchstdosis bei primärem Hyperaldosteronismus ist 300 mg täglich.
- 13.7 Behandlungsdauer
Die Behandlung des PA erfolgt langfristig, lebenslang.
- 13.8 Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?

Die Behandlung soll bei Auftreten von schwerwiegenden Nebenwirkungen oder bei fehlender Wirksamkeit abgebrochen werden (Inspra®-Fachinformation, Kapitel 4.8)

- 13.9 Nebenwirkungen/Wechselwirkungen, wenn diese über die zugelassene Fachinformation hinausgehen oder dort nicht erwähnt sind

Verschlechterung der glomerulären Filtrationsrate (GFR)/Nierenfunktion:

Bei Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus liegt eine renale Hyperfiltration vor. Unter Einnahme von Eplerenon kann es zur Normalisierung der Hyperfiltration kommen, was zu einer Abnahme der GFR und zu einem Kreatininanstieg führen kann. Dies ist „per se“ kein Grund, die Therapie mit Eplerenon zu beenden.

- 13.10 Weitere Besonderheiten

Es liegen keine weiteren Besonderheiten vor.

4.2 Bewertungsentscheidung

Die Umsetzung der Empfehlung erfolgt durch Ergänzung der Anlage VI in Teil A um „XXXIX. Eplerenon bei primärem Hyperaldosteronismus (PA), wenn eine Therapie mit Spironolacton nicht oder nicht mehr infrage kommt“.

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.

Muster

Nr.	Feldbezeichnung	Text
1.	AU:	(Autoren, Körperschaft, Herausgeber: getrennt durch Semikolon)
	TI:	(Titel)
	SO:	(Quelle: Zeitschrift, Internetadresse, 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] Niereninsuffizienz

	Nr.	Feldbezeichnung	Text
<i>Beispiel für Zeitschriftenartikel</i>	1	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>Beispiel für Buchkapitel</i>	2	AU:	Druml W
		TI:	Ernährung bei Krankheiten der Niere. In: Stein J, Jauch KW (Ed) . Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie
		SO:	Berlin: Springer. 2003. S. 521-38
<i>Beispiel für Buch</i>	3	AU:	Stein J; Jauch KW (Eds)
		TI:	Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie
		SO:	Berlin: Springer. 2003
<i>Beispiel für Internetdokument</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>Beispiel für HTA-Dokument</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 [AM-RL, Anlage(n) Nummer, Thema der Anlage]
 [Hier Angabe Verfahrensnummer]

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:	

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

Stellungnahmeberechtigte
nach § 91 Absatz 9 Satz 1 SGB V

vorab per E-Mail

**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/uh

Datum:
16. Juli 2024

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 bezüglich der

Änderung der Arzneimittel-Richtlinie

- **Anlage VI (Off-Label-Use) - Eplerenon bei primärem Hyperaldosteronismus (PA), wenn eine Therapie mit Spironolacton nicht oder nicht mehr infrage kommt**

eine mündliche Anhörung anberaumt.

Die Anhörung findet statt:

**am 5. August 2024
um 14:00 Uhr**

**im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses
Gutenbergstraße 13
10587 Berlin**

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. Juli 2024** 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.

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.

Bitte senden Sie Ihre Offenlegungserklärung als Scan oder Foto an arzneimittel@g-ba.de.

- 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 Stellungsverfahren 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