



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage VI (Off-Label-Use) – Rituximab bei
autoimmunhämolytischer Anämie (AIHA) sowie bei
mikroangiopathischer hämolytischer Anämie (MAHA)

Vom 19. Dezember 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	14
D.	Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation	22

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 „Rituximab bei autoimmunhämolytischer Anämie (AIHA) sowie bei mikroangiopathischer hämolytischer Anämie (MAHA)“ in der Fassung vom Stand 13. Februar 2024 zu folgendem ergänzenden Fazit als Empfehlung an den G-BA:

- 13.1 Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation)
Autoimmunhämolytische Anämie
- 13.2 Behandlungsziel
Ansprechen, Anstieg des Hämoglobingehaltes (Rückgang der Anämie),
Linderung von Symptomen, Verhinderung von Rezidiven
- 13.3 Welche Wirkstoffe sind für das entsprechende Anwendungsgebiet zugelassen?
Kortikosteroide, Immunglobuline, Sutimlimab (bei Kälteagglutinkrankheit,
CAD), Caplacizumab (bei thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura, TTP)
- 13.4 Spezielle Patient:innengruppe
 - Autoimmunhämolytische Anämie vom Wärmetyp (wAIHA)
 - in der Erstlinienbehandlung bei schweren Verläufen, oder
 - bei unzureichendem Ansprechen auf Kortikosteroide.
 - Autoimmunhämolytische Anämie vom Kältetyp (cAIHA)
 - in der Erstlinienbehandlung und im Rezidiv,
 - als Monotherapie und in Kombination mit Zytostatika.
 - Erworbene, immunvermittelte thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP)
 - zur ergänzenden Therapie in der Frühphase (vier Tage nach Behandlungsbeginn), wenn die Plasmapherese nicht zur Remission führt, oder
 - zur präemptiven Therapie nach Abschluss der Erstbehandlung bei Pat. mit persistierend niedriger ADAMTS-13-Aktivität
- 13.5 Patient:innen, die nicht behandelt werden sollen
Keine Angaben

- 13.6 Dosierung
375 mg/m² wöchentlich über 4 Wochen, oder 1000 mg zweiwöchentlich über 4 Wochen
- 13.7 Behandlungsdauer
Siehe 13.6.,
Verlängerung der Therapiedauer bei persistierenden Krankheitszeichen
- 13.8 Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?
Bei Auftreten unbeherrschbarer oder intolerabler Nebenwirkungen; bei Progress der Erkrankung
- 13.9 Nebenwirkungen/Wechselwirkungen, wenn diese über die zugelassene Fachinformation hinausgehen oder dort nicht erwähnt sind
Keine
- 13.10 Weitere Besonderheiten
Keine

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

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
Gesellschaft Anthroposophischer	Herzog-Heinrich-Str. 18	80336 München

Organisation	Straße	Ort
Ärzte e. V.		
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/6507/> 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
Roche Pharma AG	15.04.2024
Sanofi Aventis Deutschland GmbH	16.04.2024

2.2 Übersicht der Anmeldung zur mündlichen Anhörung

Organisation	Teilnehmer
Roche Pharma AG	Frau Dr. Ann-Katrin Sommer-Joos Frau Dr. Carola Linnemann
Sanofi Aventis Deutschland GmbH	Herr Dr. Carsten Kienitz Frau Dr. Ocka Böhnke

2.2.1 Übersicht der Anmeldung zur mündlichen Anhörung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Roche Pharma AG, Dr. Ann-Katrin Sommer-Joos	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Roche Pharma AG, Dr. Carola Linnemann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Sanofi Aventis Deutschland GmbH, Dr. Carsten Kienitz	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Sanofi Aventis Deutschland GmbH, Dr. Ocka Anna Böhnke	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja

3. Auswertung der Stellungnahmen

1. Einwand:

Sanofi-Aventis

Die Stellungnahme von Sanofi-Aventis bezieht sich ausschließlich auf den Einsatz von Rituximab bei der Kälteagglutinin-Krankheit (CAD).

Wir sehen in der derzeitigen Bewertung für das Anwendungsgebiet CAD die Verfügbarkeit der neuen Therapie mit dem Wirkstoff Sutimlimab nicht ausreichend berücksichtigt. Sutimlimab ist unter dem Handelsnamen Enjaymo® am 15.11.2022 zur Behandlung der hämolytischen Anämie bei erwachsenen Patienten mit CAD als Orphan Drug arzneimittelrechtlich zugelassen worden. Der Auftrag des G-BA an die Expertengruppe datiert indes vom 17.02.2022. Zu diesem Zeitpunkt bestand noch die Therapielücke, die nun durch die arzneimittelrechtliche Zulassung von Sutimlimab geschlossen worden ist.

Für Sutimlimab liegt darüber hinaus nicht nur eine arzneimittelrechtliche Zulassung, sondern auch die Nutzenbewertung des G-BA vom 15.06.2023 vor. Der G-BA hat auf Grundlage der verfügbaren Daten einen quantifizierbaren Zusatznutzen in dem zugelassenen Anwendungsgebiet festgestellt. Grundlage hierfür war eine randomisierte, multizentrische und kontrollierte Phase-III-Studie¹. Es liegt somit eine hochwertige Evidenz zum Zusatznutzen von Sutimlimab vor. Der hohe Wert der Therapie mit Sutimlimab spiegelt sich auch im Ergebnis der dem G-BA-Beschluss nachgefolgten Erstattungsbeitragsvereinbarung mit dem GKV-SV klar wider.

Aus der Bewertung der Expertengruppe zu Rituximab in der CAD ergibt sich hingegen nur eine schwache Evidenz anhand sehr geringer Patientenzahlen². Im Abschnitt 11.2.8 der Bewertung (Stand 13.02.2024) heißt es, dass keine Ergebnisse aus randomisierten Studien verfügbar sind. Relevante Daten zu anderen Endpunkten fehlen. Im Rahmen der Orphan Drug Designation für Sutimlimab hat die EMA in ihrem Orphan Maintenance Assessment Report vom 15.11.2022 unter Mitberücksichtigung von Rituximab einschließlich Rituximab-Kombinationen ausgeführt, dass keine befriedigenden Behandlungsmöglichkeiten für die CAD bestehen³. Offensichtlich wird daher der Stellenwert von Rituximab als nur sehr gering eingeschätzt.

Dies ist aus mehreren Gründen nachvollziehbar. Die Ursache der hämolytischen Anämie bei erwachsenen Patienten kann Rituximab nicht spezifisch hemmen. Das Therapieansprechen unter Rituximab ist nicht vorhersehbar, d. h. es kann nicht abgeschätzt werden, ob Patienten ansprechen und wenn Patienten ansprechen, wann sie ansprechen werden. Hingegen ist das Therapieansprechen unter Sutimlimab vorhersehbar, weil es spezifisch durch Inhibition des

1 Röth A, Berentsen S, Barcellini W, D'Sa S, Jilma B, Michel M, et al. Sutimlimab in patients with cold agglutinin disease: results of the randomized placebo-controlled phase 3 CADENZA trial. *Blood*. 2022;140(9):980-91.

2 BfArM. Bewertung der Expertengruppe Off-Label zur Anwendung von Rituximab bei autoimmunhämolytischer Anämie (AIHA) sowie bei mikroangiopathischer hämolytischer Anämie (MAHA) - Stand 13. Februar 2024 2024. URL: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Zulassung/BereitsZugelAM/offlabel/Bewertungen/Rituximab_Anaemie.pdf?__blob=publicationFile. Zugriff am: 08.04.2024

3 European Medicines Agency (EMA). Orphan Maintenance Assessment Report: Enjaymo (humanised IgG4 monoclonal antibody against total complement component 1, subcomponent s) - Treatment of autoimmune haemolytic anaemia 2022. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/enjaymo-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf. Zugriff am: 08.04.2024

Komplementsystems wirkt. Als unspezifisches Immuntherapeutikum ist Rituximab eine entsprechend nebenwirkungsreiche Therapie. Darüber hinaus erzwingt die substanz eigene Toxizität von Rituximab eine Zyklusbehandlung mit konsekutiven wiederholten Therapielücken, die die chronische CAD-Krankheitslast der Patienten (Hämolyse, Fatigue) nicht stabil so wie Sutimlimab gemäß Nutzenbewertung verbessern kann^{4 5}. Zudem spricht das mit der Rituximab-Behandlung einhergehende erhöhte Infektionsrisiko wegen des möglichen Triggereffekts einer Infektion auf die Akzeleration der CAD gegen einen Rituximab-Einsatz^{6 7}. Weiterhin zeigen Patienten mit Rituximab-Monotherapie, aber auch mit auf Rituximab basierende Kombinationstherapien, ein verzögertes und unvollständiges Ansprechen⁸. Zudem liegt unter Alltagsbedingungen die Rate für ein komplettes Ansprechen noch niedriger als in Studien^{5 8} beschrieben. Dieses läuft dem Gebot der §§ 12 und 70 SGB V, alle Patienten ausreichend und zweckmäßig, d. h. in diesem Fall mit schnellem und wahrscheinlichem Wirkeintritt, zu versorgen, zu wider¹. Eine alternative aufwändige Plasmapherese birgt die Gefahr, zusätzlich zu Antikörpern auch Gerinnungsfaktoren zu entfernen, wodurch das Blutungsrisiko erhöht wird, und stellt darüber hinaus eine potenzielle Infektionsgefahr dar. Demgegenüber ermöglicht Sutimlimab ein schnelles und zuverlässiges Therapieansprechen¹, so dass es auch zur Behandlung akuter hämolytischer Ereignisse/Episoden der CAD geeignet ist.

Vor diesem Hintergrund halten wir es medizinisch für nicht nachvollziehbar, Rituximab sowohl in der Erstlinien- als auch in der Rezidivbehandlung für den Off-Label-Einsatz bei der eingangs genannten Indikation zu empfehlen (so im Fazit des hier in Rede stehenden Bewertungsberichtes der Expertengruppe).

Auch aus juristischer Sicht ist die derzeitige Bewertung nicht tragfähig. Nach der Präambel zum Methodenpapier der Expertengruppe basieren die Bewertungen auf den Festlegungen des Bundessozialgerichts (BSG) in seinem Urteil vom 19.03.2002 (Aktenzeichen: B 1 KR 37/00 R). Nach den Kriterien des BSG kommt ein zulässiger Off-Label-Use nur in Betracht, wenn für das Anwendungsgebiet keine andere zugelassene Alternative verfügbar ist. Die Bewertung der Expertenkommission trägt daher dem Vorrang der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht ausreichend Rechnung.

Das BSG hat in seiner Rechtsprechung zum Off-Label-Use sehr klar auf den Vorrang des Arzneimittelrechts hingewiesen (BSG, U. v. 19.03.2002, B 1 KR 37/00 R - juris, Rd-Nr. 25 f). In späteren Entscheidungen hat das BSG nochmals ausdrücklich darauf hingewiesen, dass selbst die Ausnahmeregelung in § 2 Abs. 1a SGB V den Schutzzweck des Arzneimittels nicht

4 G-BA. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Sutimlimab (Kälteagglutinin-Krankheit) 2023. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6044/2023-06-15_AM-RL-XII_Sutimlimab_D-897_BAnz.pdf. Zugriff am: 08.04.2024

5 Berentsen S, Randen U, Oksman M, Birgens H, Tvedt THA, Dalgaard J, et al. Bendamustine plus rituximab for chronic cold agglutinin disease: results of a Nordic prospective multicenter trial. *Blood*. 2017;130(4):537-41.

6 Röth A, Ueda Y, McCrae K, Khan U, Kralova K, Wardęcki M, et al. Thromboembolic (TE) Events in Cold Agglutinin Disease (CAD): Post hoc Analysis PRE and ON sutimlimab Treatment in the Phase 3 CARDINAL and CADENZA Studies. International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH); Montreal, Kanada. 2023.

7 Piatek C, Murakhovskaya I, Karaouni A, Miles G, Heller C, Lucia J, et al. A US retrospective observational study of rituximab use in cold agglutinin disease. 65th American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting & Exposition; San Diego, CA, USA. 2023.

8 Berentsen S, Ulvestad E, Gjertsen BT, Hjorth-Hansen H, Langholm R, Knutsen H, et al. Rituximab for primary chronic cold agglutinin disease: a prospective study of 37 courses of therapy in 27 patients. *Blood*. 2004;103(8):2925-8.

konterkarieren dürfe. Ausdrücklich sollen die Versicherten auch davor bewahrt werden, auf Kosten der GKV mit zweifelhaften Therapien behandelt zu werden, wenn auf diese Weise eine naheliegende, dem medizinischem Standard entsprechende Behandlung nicht wahrgenommen wird (BSG, U. v. 11.09.2018, B 1 KR 36/17 R - juris, Rd-Nr. 16). Insbesondere dürfe das allgemein geltende, dem Gesundheitsschutz dienende arzneimittelrechtliche Zulassungserfordernis nicht durch eine vermeintlich großzügige, im Interesse des einzelnen Versicherten stehende Anerkennung von Ansprüchen auf Versorgung mit einem bestimmten Arzneimittel faktisch systematisch unterlaufen und umgangen werden (BSG, a. a. O. - juris, Rd-Nr. 17). Nach Auffassung des BSG bedeutet der gesetzlich zu gewährleistende Gesundheitsschutz eben auch, dass die Versicherten vor dem Off-Label-Use zu schützen sind.

Dieser Schutzzweck des Arzneimittelzulassungsrechtes darf auch im Rahmen der Bewertungsarbeit der Expertengruppe nicht unberücksichtigt bleiben. Sollte es daher unter Einbeziehung der hier dargestellten Bedenken bei der Empfehlung für Rituximab bleiben, so müsste dem Nachrang von Rituximab im Verhältnis zu Sutimlimab klar und unmissverständlich Ausdruck verliehen werden. Geschieht dies nicht, besteht das Risiko, dass durch einen großzügigen Einsatz von Rituximab den Patienten der durch die Zulassungsbehörden auf Grundlage hochwertiger Daten geprüfte und zugelassene Behandlungsstandard vorenthalten bleibt. Dies ist aber gerade nicht Ziel des § 35c Abs. 1 SGB V, sondern der Gesetzgeber wollte durch die Regelung die Schließung von Therapielücken erleichtern.

In der mündlichen Anhörung führt der Stellungnehmer ergänzend aus, dass er für Rituximab allenfalls einen Einsatz in der Zweitlinientherapie nach Sutimlimab oder beim Rezidiv sehe.

Bewertung:

Der Auftrag des G-BA und damit die Bewertung der Expertengruppe Off-label bezieht sich auf die Indikationen der autoimmunhämolytischen Anämie (AIHA) sowie der mikroangiopathischen hämolytischen Anämie (MAHA). Die Kälteagglutinin-Krankheit (CAD) als eine Form der Autoimmun-hämolytischen Anämie stellt insofern nur einen Teil des vorliegenden Richtlinienentwurfes in Anlage VI der AM-RL dar. Hinsichtlich der autoimmunhämolytischen Anämie vom Wärmetyp sowie der MAHA besteht somit keine Überschneidung der Indikationsgebiete.

Sutimlimab (Enjaymo) ist zugelassen zur Behandlung der hämolytischen Anämie bei erwachsenen Patienten mit Kälteagglutinin-Krankheit (Cold Agglutinin Disease, CAD). Der Wirkstoff wird in den ersten zwei Wochen wöchentlich, danach dauerhaft alle zwei Wochen intravenös verabreicht.

Bei Rituximab ist eine Behandlungsdauer von vier Wochen bei wöchentlicher oder zweiwöchentlicher Gabe vorgesehen. Eine Verlängerung der Therapiedauer bei persistierenden Krankheitszeichen kann erwogen werden.

Es liegen keine direkten Vergleichsstudien zwischen Rituximab und Sutimlimab vor.

Die Expertengruppe führt in ihrer Bewertung Folgendes aus:

„Die Ergebnisse der hier vorgestellten Studien, soweit publiziert, belegen die Wirksamkeit wie auch den symptomatischen Ansatz der Therapie der CAD mit Sutimlimab. Die ausschließliche Hemmung des klassischen Komplementaktivierungsweges mag zu einer Begrenzung der infektiösen Komplikationen beigetragen haben; die Zahl infektiöser und schwerer infektiöser Komplikationen unterschied sich nicht im Verum- und Placeboarm der Studie. Überraschend waren die nichtinfektiösen Komplikationen im Verumarm insofern, als sie zum Teil typische Komplikationen der CAD abbildeten, die im Placeboarm nicht beobachtet wurden. Kopfschmerzen (22,7 % vs. 10,0 %), Bluthochdruck (22,7 % vs. 0 %), Rhinitis (18,2 % vs. 0 %), Raynaud-Phänomen (18,2 % vs. 0 %) und Akrozyanose (13,6 % vs. 0 %) wurden bei den mit Sutimlimab behandelten Patient:innen im Vergleich zu Placebo häufiger berichtet, wobei der Unterschied zwischen den Gruppen bei ≥ 3 Patient:innen lag. Auch die Studienabbrüche in der CADENZA-Studie (n=3) fanden sich ausschließlich im Verum-Arm.“

Eine Abwägung eines B-Zell-gerichteten Therapieansatzes (wie Rituximab) gegenüber einem komplementvermittelten Ansatz (wie Sutimlimab) kann derzeit nicht evidenzbasiert, sondern nur im Einzelfall auf Basis der jeweiligen klinischen Situation und der Vor- und Nachteile der genannten Ansätze erfolgen. Hierzu gehören die Dringlichkeit der Behandlung, das Ausmaß der Anämie, die den vordringlichen Beschwerden zugrundeliegende Pathophysiologie und die erforderliche Behandlungsdauer. Letzterer Punkt betrifft vorrangig die für Sutimlimab erforderliche regelmäßige Gabe. Daten für eine sequentielle Therapie im Sinne eines „Bridging“ oder gar eine Kombination von Rituximab und Sutimlimab sind derzeit nicht verfügbar.“

Zudem wird in der Bewertung der Expertengruppe dargestellt, dass in der Placebo-kontrollierten Zulassungsstudie CADENZA 24 der 42 Patientinnen und Patienten innerhalb der vorangehenden 5 Jahre mit Rituximab behandelt worden waren.

Im Fazit kommt die Expertengruppe zu dem Schluss, auf der Basis der vorliegenden Daten den Off-Label-Einsatz von Rituximab bei Kälteagglutinin-Krankheit (CAD) für gerechtfertigt zu halten

- in der Erstlinienbehandlung und im Rezidiv,
- als Monotherapie und in Kombination mit Zytostatika.

In Abschnitt 11.2.8 werden folgende Begründungen angegeben:

Erstlinienbehandlung:

„Ein Ansprechen auf Rituximab in der Erstlinienbehandlung der cAIHA findet sich in ca. 50% der Fälle, etwa binnen 2 Monaten nach Therapiebeginn und mit langfristigem Behandlungserfolg (Barcellini et al., 2012; Barcellini et al., 2013). Die Hinzunahme einer zytoreduktiven Therapie führt zu einer höheren Ansprechrates, die gegen die Toxizität der Therapie balanciert werden muss (Berentsen et al., 2004/2010/2017).“

Rezidiv der cAIHA unabhängig von zuvor erfolgter Gabe von Rituximab:

„Trotz niedrigen Evidenzlevels finden sich in den genannten Studien übereinstimmend Belege für ein erneutes Ansprechen auf Rituximab im Rezidiv.“

Im Ergebnis kommt folglich beiden Therapien ein Stellenwert in der Behandlung der CAD zu und die Entscheidung für einen der beiden Wirkstoffe und damit Therapieansätze muss unter Berücksichtigung der Vor- und Nachteile der jeweiligen Therapieansätze und weiteren Aspekten wie der Dringlichkeit der Behandlung, des Ausmaßes der Anämie, der den vordringlichen Beschwerden zugrunde liegenden Pathophysiologie und der erforderlichen Behandlungsdauer erfolgen. Insofern folgt der G-BA der Empfehlung der Expertengruppe, nach der neben Sutimlimab auch Rituximab in der Erstlinienbehandlung und im Rezidiv angewendet werden kann. Zur Verdeutlichung werden im Richtlinienentwurf die von der Expertengruppe genannten möglichen Kriterien zur Entscheidung in der jeweiligen Behandlungssituation durch die/den behandelnde/n Ärztin/Arzt ergänzt.

Sutimlimab ist unter Buchstabe c) des Richtlinienentwurfes als für die CAD zugelassener Wirkstoff aufgeführt.

Mit Blick auf die Zulassung als Orphan Drug ist darauf hinzuweisen, dass es sich bei Rituximab und Sutimlimab aufgrund des unterschiedlichen Wirkmechanismus nicht um ähnliche Wirkstoffe handelt, wie auch vom Stellungnehmer in der mündlichen Anhörung bestätigt wurde. Insofern steht das Marktexklusivitätsrecht nach Art. 8 der VO (EG) Nr. 141/2000, welche auf das Inverkehrbringen eines ähnlichen Arzneimittels für dasselbe therapeutische Anwendungsgebiet abstellt, einer Regelung in Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie, die zulassungsersetzenden Charakter hat, nicht entgegen.

2. Einwand:

Roche

Wir schließen uns dem Hinweis des Unterausschusses Arzneimittel des GBA an, auf Seite 1 in der AM-RL Anlage VI Teil A Ziffer XL Abschnitt I.1.a) die mikroangiopathische hämolytische Anämie (MAHA) durch die Angabe erworbene, immunvermittelte thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (aTTP) zu spezifizieren und schlagen überdies vor, das auch in die Überschrift zu übernehmen, d.h. diese zu ändern in: "Anlage VI (Off-Label-Use) – Rituximab bei Autoimmunhämolytischer Anämie und erworbener, immunvermittelter thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (aTTP)".

Bewertung:

Die Angabe „Rituximab bei autoimmunhämolytischer Anämie (AIHA) sowie bei mikroangiopathischer hämolytischer Anämie (MAHA)“ entspricht dem Auftrag des G-BA und der Bewertung durch die Expertengruppe Off-Label. Insofern ist es sachgerecht, die Nummer XL in Anlage VI auch entsprechend zu benennen. Davon abzugrenzen ist die konkrete Off-Label-Indikation, die im Ergebnis der Bewertung durch die Expertengruppe neben der AIHA auf die erworbene, immunvermittelte thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (aTTP) beschränkt wurde. Bei der aTTP handelt es sich nach den Ausführungen der Expertengruppe um eines der häufigsten mit dem Bild einer MAHA assoziierten Krankheitsbildes.

Eine Änderung des Richtlinienentwurfes erfolgt insofern nicht.

3. Einwand:

Roche

Auf Seite 2 in Abschnitt I.1. e) bitten wir anstelle von "Keine Angaben" einen Verweis auf die Gegenanzeigen in der Fachinformation aufzunehmen: "Die in der Fachinformation in Nummer 4.3 genannten Gegenanzeigen sind zu beachten".

Wir bitten darum, auf Seite 2 in Abschnitt I.1.f) Dosierung die Angabe "375 mg/m²" zu ändern in "375 mg/m²".

Auf Seite 2 in Abschnitt I.1. j) bitten wir ebenfalls einen Verweis auf die Fachinformation aufzunehmen: "Die in der Fachinformation in Nummer 4.4 genannten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen sind zu beachten."

Stellungnahme zu den Tragenden Gründen

Fazit der Expertengruppe Off-Label

- auf Seite 3 und 4: "... 370 Celsius ..." ändern in "... 37° Celsius ..."
- auf Seite 4 und 5 "... 375 mg/m² pro Woche..." ändern in "... 375 mg/m² pro Woche ..."

Bewertung:

Dem Einwand wird teilweise gefolgt. In Abschnitt e) „Patientinnen und Patienten, die nicht behandelt werden sollten“ wird in Analogie zu den bestehenden Regelungen in Anlage VI die Formulierung „Die in der Fachinformation von Rituximab genannten Gegenanzeigen und Warnhinweise sind zu beachten.“ aufgenommen.

Der Änderungsvorschlag zu Abschnitt j) „Weitere Besonderheiten“ wird nicht übernommen, da es sich bei dem Vorschlag nicht um weitere Aspekte, die zu berücksichtigen sind handelt, sondern um einen Verweis auf die ohnehin zu beachtende Fachinformation. Der Verweis auf die Warnhinweise in der Fachinformation wird im Übrigen, wie bereits ausgeführt, in Abschnitt e) aufgenommen.

Die redaktionellen Hinweise werden umgesetzt.

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) – Rituximab bei
autoimmunhämolytischer Anämie (AIHA) sowie bei
mikroangiopathischer hämolytischer Anämie (MAHA)**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 5. August 2024

von 13:40 Uhr bis 14:03 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Sommer-Joos

Frau Dr. Linnemann

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Sanofi Aventis Deutschland GmbH**:

Herr Dr. Kienitz

Frau Dr. Böhnke

Beginn der Anhörung: 13:40 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Entschuldigung, wir sind zehn Minuten zu spät. Es ist Montag, Anhörungstag. Nach den AMNOG-Anhörungen haben wir jetzt Rituximab bei AIHA und MAHA im Off-Label-Use. Wir haben ein Verfahren, in dem wir von Sanofi Aventis Deutschland GmbH und von Roche Pharma AG Stellungnahmen bekommen haben.

Es wurde im Wesentlichen bezogen auf die Kälteagglutinin-Krankheit, CAD, vorgetragen, dass die Verfügbarkeit der neuen Therapie mit dem Wirkstoff Sutimlimab nicht ausreichend bei dem Verfahren, das wir ins Werk gesetzt haben, berücksichtigt worden sei. Sutimlimab sei am 15. November 2022 zur Behandlung der hämolytischen Anämie bei erwachsenen Patienten als Orphan Drug zugelassen worden. Der Auftrag des G-BA an die Expertengruppe datiere indes vom 17. Februar 2022. Zu diesem Zeitpunkt habe noch eine Therapielücke bestanden, die nun durch die in Rede stehende und bereits erwähnte Zulassung geschlossen worden sei.

Der G-BA habe seinerzeit auf der Grundlage der verfügbaren Daten einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen in dem zugelassenen Anwendungsgebiet festgestellt. Grundlage hierfür sei eine randomisierte, multizentrische und kontrollierte Phase-III-Studie gewesen. Aus der Bewertung der Expertengruppe zu Rituximab in der CAD, davon sprechen wir jetzt, ergebe sich hingegen nur eine schwache Evidenz aufgrund sehr geringer Patientenzahlen.

Die Ursache der hämolytischen Anämie könne Rituximab nicht spezifisch hemmen. Das Therapieansprechen unter Rituximab sei nicht vorhersehbar. Hingegen sei das Therapieansprechen unter Sutimlimab vorhersehbar, weil es spezifisch durch Inhibition des Komplementsystems wirke.

Des Weiteren wird vorgetragen, dass Rituximab als unspezifisches Immuntherapeutikum eine nebenwirkungsreiche Therapie sei. Darüber hinaus erzwingen die substanzeigene Toxizität von Rituximab eine Zyklusbehandlung mit konsekutiven wiederholten Therapielücken, die die chronische CAD-Krankheitslast der Patienten nicht so stabil wie unter Sutimlimab verbessern könne.

Zudem wird weiter vorgetragen, dass bei der Rituximab-Behandlung ein erhöhtes Infektionsrisiko und das verzögerte bzw. unvollständige Ansprechen gegen den Einsatz von Rituximab sprächen.

Es wird darauf hingewiesen, dass nach den allseits bekannten Kriterien des BSG ein zulässiger OLU nur in Betracht komme, wenn für das Anwendungsgebiet keine andere zugelassene Alternative verfügbar sei. Die Bewertung der Expertenkommission trage deshalb dem Vorrang der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht ausreichend Rechnung. Vor diesem Hintergrund sei das insgesamt noch zu diskutieren und zu prüfen.

Hilfsweise wird darauf hingewiesen, sollte es unter Einbeziehung der gerade von mir vorgetragenen Bedenken bei der Empfehlung für Rituximab bleiben, so müsse auf alle Fälle einem Nachrang von Rituximab im Verhältnis zu Sutimlimab Ausdruck verliehen werden.

Das sind im Wesentlichen die Punkte, die vorgetragen wurden. Ich gebe den pharmazeutischen Unternehmen, die Stellung genommen haben, namentlich Roche Pharma AG und Sanofi Aventis Deutschland GmbH, die Möglichkeit, ihre Bedenken oder Nichtbedenken, je nach dem, zu welchem Unternehmen sie gehören, vorzutragen. Ich muss zunächst aber die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für Roche Pharma müssten anwesend sein Frau Dr. Sommer-Joos und Frau Dr. Linnemann sowie für Sanofi Aventis Deutschland Herr Dr. Kienitz und Frau Dr. Böhnke.

Wir beginnen mit Roche, und dann gehen wir zu Sanofi Aventis über. Wer möchte für Roche etwas vortragen? – Frau Dr. Linnemann, bitte.

Frau Dr. Linnemann (Roche Pharma): Wie wir in unserer Stellungnahme geschrieben haben, legen wir Wert darauf, dass wir schon in der Überschrift das Indikationsgebiet einschränken, nämlich auf das, wofür es nach unserem Kenntnisstand Daten gibt. Das ist die erworbene immunvermittelte thrombotisch-thrombozytopenische Purpura, die aTTP.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke, Frau Dr. Linnemann. – Gehen wir zu Sanofi.

Frau Dr. Böhnke (Sanofi Aventis): Ich finde, Sie haben das sehr gut zusammengefasst. Am Ende des Tages sehen wir in der CAD für Rituximab allenfalls einen Einsatz in der Zweitlinientherapie nach Sutimlimab. Aus unserer Sicht ist der § 35 c klar im Geiste der SGB-Rechtsprechung und des Nikolaus-Beschlusses zu werten. Ich habe mir die Mühe gemacht, mir die Gesetzesbegründung herauszusuchen. Ziel der Regelung des § 35 c ist, die Versorgung von Patientinnen und Patienten in den Fällen zu verbessern, in denen für bestimmte Patientengruppen sowie Krankheitsbilder die Versorgung mit zugelassenen Arzneimitteln nicht sichergestellt ist. Aus unserer Sicht ist im Bereich der Zulassung von Sutimlimab in diesem Zulassungsgebiet die Versorgung jedenfalls in der Erstlinientherapie sichergestellt. Allenfalls wäre es in der Zweitlinie oder beim Rezidiv angezeigt, eine Alternative einzusetzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. Das wäre auch eine Frage gewesen. Sie haben in der schriftlichen Stellungnahme vorgetragen, dass der Nachrang von Rituximab im Verhältnis zu Sutimlimab noch ausgedrückt werden müsse, sollte es bei der Empfehlung für Rituximab bleiben. Dabei hätte sich die Frage aufgeworfen, in welchen Fällen aus Ihrer Sicht Sutimlimab gegebenenfalls nicht infrage kommt oder sich weniger gut für die Behandlung der CAD, davon sprechen wir jetzt, eignet. Sie sagen, in der Erstlinie wäre immer der zugelassene Wirkstoff das Mittel der Wahl. Erst in der Zweitlinie oder bei ganz besonderen außerordentlichen Konstellationen wäre diese Vorrangsituation nicht gegeben. Habe ich das richtig übersetzt, was Sie am Schluss gesagt haben?

Frau Dr. Böhnke (Sanofi Aventis): Korrekt. Sie haben unter 13.4 vorgesehen, dass es in der Erstlinienbehandlung, im Rezidiv und als Monotherapie und in Kombination mit Zytostatika eingesetzt werden kann. Die Erstlinienbehandlung, das sehen wir nicht ein ... (akustisch unverständlich)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Böhnke. – Frau Müller von der KBV hat eine Frage.

Frau Dr. Müller: Ich habe zwei Fragen. Die eine betrifft diesen zeitlichen Verlauf. Die Zulassung für Sutimlimab für die Kälteagglutinin-Krankheit ist am 14. November erfolgt, also eine Subgruppe der autoimmunhämolytischen Anämie. Die Beauftragung, die wir erteilt haben, war am 17. Februar desselben Jahres. Wie war denn der Stand zu dem Zeitpunkt? Hatten Sie die Zulassung beantragt? Das interessiert mich, weil wir normalerweise schauen, dass wir zeitgleich keine konkurrierenden Zulassungen haben. Wissen Sie das zufällig?

Frau Dr. Böhnke (Sanofi Aventis): Wir wissen das in der Tat nicht. Eigentlich stellen wir ungefähr ein Jahr vorher einen Zulassungsantrag. Das ist so der grobe zeitliche Verlauf. Ich hätte jetzt vermutet, dass der Antrag schon gestellt war. Es ist aber eine orphan designation. Vielleicht ist es früher gewesen. Ich kann es Ihnen nicht sagen. Entschuldigung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Es ist nur eine Interessensfrage. Bei der rechtlichen Beurteilung haben wir jenseits der Genese, ob das gut oder böse gemeint war, auf den rechtlichen Stand von heute abzustellen, wenn es eine zugelassene Therapiealternative gibt. Das ist klar. Es geht nur darum: Haben wir hier bei uns im Monitoring irgendetwas übersehen? Das ist der entscheidende Punkt. – Frau Müller, zweiter Teil Ihrer Frage.

Frau Dr. Müller: Ich bin davon ausgegangen, dass der Zulassungsantrag ein gutes halbes Jahr vor der Zulassung schon gestellt sein müsste. – Die zweite Frage, die ich habe, ist zu dem, was eben diskutiert wurde. Sie haben ausgeführt, dass, wenn überhaupt aufgrund der rechtlichen Situation sowieso, aber auch klinisch, Rituximab im Vergleich zu Sutimlimab bei dem Cold agglutinin disease einen nachrangigen Stellenwert hätte, weil Sutimlimab spezifischer angreift und deshalb weniger Nebenwirkungen hat.

Jetzt bezüglich des Nachrangverhältnisses: Manchmal geben wir auch so etwas in Auftrag. Wir sagen, wir möchten gerne wissen, ob XY nach Versagen von diesem und jenem Standard Off-Label-Use infrage kommt. Das war hier nicht speziell unsere Fragestellung. Deshalb wüsste ich gerne, wenn es – – Ich weiß nicht, wir haben keine Kliniker da, inwiefern Sie auch ärztlich ein wenig drin sind. Wenn man kein Ansprechen unter Sutimlimab hat oder wegen Nebenwirkungen die Therapie unterbrechen muss, würde man von einer unspezifischeren Therapie mit Rituximab vielleicht dann doch wieder ein Ansprechen oder andere Nebenwirkungen, ein anderes Nebenwirkungsspektrum erwarten können? Können Sie dazu etwas sagen? Wenn nicht, ist es auch okay.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich sehe das Gedränge, Frau Müller. Wen haben wir? – Herr Kienitz, bitte.

Herr Dr. Kienitz (Sanofi Aventis): Ich kann dazu leider nichts sagen. Ich bin kein Mediziner. Ich wollte zumindest von unserer Seite darauf antworten. Das, glaube ich, ist auch bei uns nicht explizit im Rahmen der CADENZA-Studie untersucht worden. Insofern sind wir leider nicht aussagekräftig. Ich weiß nicht, ob die Kollegen von Roche etwas dazu sagen könnten. Aber von unserer Seite gibt es nichts, was wir beitragen könnten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Kann Roche etwas sagen? Wobei wir uns jetzt auf spekulativer Ebene bewegen. Eine direkt vergleichende Studie gibt es nicht. Ich weiß es nicht. Können die beiden Vertreterinnen von Roche etwas dazu sagen?

Frau Dr. Sommer-Joos (Roche Pharma): Wir haben dazu leider auch keine Evidenz oder eine Meinung. Wir sind auch beides keine Ärzte. Sprich: aus klinischer Erfahrung können wir dazu leider nichts beitragen. Von dem her wäre es nicht richtig, irgendwie ein Statement abzugeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller, sind Sie durch oder haben Sie weitere Fragen?

Frau Dr. Müller: Ja, das hatte ich erwartet. Ich dachte, vielleicht kommen Kliniker. Weil wir über Nachrangigkeit diskutiert haben, muss man sich überlegen, ob man noch irgendetwas erwarten würde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich Herrn Pecak vom GKV-SV.

Herr Pecak: Ich habe eine Frage an die Vertreterin bzw. den Vertreter von Sanofi Aventis bezüglich der Marktexklusivität von Sutimlimab und das Anwenden dieser gegenüber Rituximab. Die Marktexklusivität von Orphan Drugs, zu denen Sutimlimab gehört, greift laut der EU-Verordnung 141 aus 2000 nur gegenüber ähnlichen Arzneimitteln. Der Begriff wird in der Verordnung 847 aus 2000 weiter konkretisiert. Danach muss ein Arzneimittel entweder einen identischen Wirkstoff oder einen Wirkstoff mit demselben Wirkmechanismus enthalten, um als ähnliches Arzneimittel in Betracht zu kommen.

Im eingereichten Dossier zur Nutzenbewertung von Sutimlimab schreiben Sie auf Seite 9 des Moduls 2, ich zitiere: „Sutimlimab hemmt die nachfolgende Kaskade des klassischen Komplementwegs gleich zu Beginn an seinem C1-Komplex, sogenannte Upstream-Hemmung. Sutimlimab ist der erste Vertreter dieses Wirkprinzips (first-in-class).“ Können Sie bitte vor diesem Hintergrund näher dazu ausführen, weshalb aus Ihrer Sicht Sutimlimab und Rituximab im Sinne der Verordnung 847 aus 2000 denselben Wirkmechanismus besitzen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Pecak. – Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Kienitz, bitte.

Herr Dr. Kienitz (Sanofi Aventis): Mir ist nicht bewusst, dass wir behauptet hätten, dass es denselben Wirkmechanismus hat. Wir hatten gesagt, Rituximab – – Ich bin, wie gesagt, kein Kliniker. Insofern kann ich dazu nur begrenzt Auskunft geben. Der Wirkmechanismus von Sutimlimab ist nach meiner Kenntnis von Rituximab deutlich unterschieden und, wie gesagt, auch spezifischer. Insofern ist mir nicht klar, in welche Richtung Ihre Frage zielt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Die Frage zielt darauf ab: Ihre gesamte Argumentation geht in die Richtung, dass Sie sagen, Sie haben durch die Zulassung Marktexklusivität und damit ist ein Off-Label-Use eines anderen Wirkstoffes oder die Anerkennung eines Off-Label-Uses rechtlich problematisch. Die Marktexklusivität ist aber nach dem, was Herr Pecak vorgetragen hat, was auch exakt der Inhalt der EU-Regulation ist – vor dem Hintergrund ist das nicht frei erfunden –, auf Wirkstoffe mit einem identischen Wirkmechanismus beschränkt.

Das heißt, wenn das so drin steht, wie es Herr Pecak zitiert hat, und er hat es richtig zitiert, würde sich, wenn man das wortgenau anwendet, die Frage stellen: Ist Ihre gesamte Argumentation überhaupt schlüssig, oder muss man sagen, das hat einen anderen Wirkmechanismus, und vor diesem Hintergrund kann die Frage, dass durch die Zulassung bei

der CAD ein spezieller zugelassener Wirkstoff zur Verfügung steht, der Anerkennung eines Off-Label-Uses für Rituximab in dem Bereich nicht entgegenstehen. Das ist der Hintergrund.

Das ist keine klinische Frage, sondern eine relativ simple juristische Frage, die möglicherweise zu einem K.o.-Kriterium führen könnte. Das muss man diskutieren. Damit jetzt nicht Panik, Entsetzen und Gott weiß was ausbricht: Da muss man sagen, was ist Sinn und Zweck dieser EU-Regulation? Das ist der Hintergrund.

Herr Dr. Kienitz (Sanofi Aventis): Das möchte ich an Frau Böhnke übergeben.

Frau Dr. Böhnke (Sanofi Aventis): Am Ende des Tages fußen wir unsere Argumentation auf dem Sinn und Zweck des § 35 c und des Gesamtverfahrens und sagen, dass es keinen Raum für dieses Verfahren gibt, wenn es ein zugelassenes Produkt gibt, weil es den Vorrang der Arzneimittelzulassung gibt. Unsere Argumentation ist nicht, dass wir marktexklusiv sind und Rituximab diese Zulassung nicht für sich mit entsprechenden Studien in Anspruch nehmen könnte. Das wäre der Kunstgriff über die Marktexklusivität, aber das ist nicht das Argument. Unser Argument ist: Sinn und Zweck des § 35 c ist die Sicherstellung der Versorgung von Patienten in Krankheitsbildern, bei denen es keine zugelassene Therapie gibt. Wir sagen, es gibt hier eine zugelassene Therapie, weshalb es keinen Raum für ein Off-Label-Use von Rituximab gibt.

Wenn ich jetzt zu kurz denke, sagen Sie es mir. Unsere Argumentation fußt nicht auf dem Konzept von Marktexklusivität und der völligen Verdrängung von Rituximab. Ich kann Roche nicht aufhalten, eine entsprechende Zulassung zu beantragen und zu erhalten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Was Sie auch niemals in Erwägung ziehen würden, das füge ich der guten Ordnung halber hinzu. Nein, Sie denken nicht zu kurz. Sie sagen: Ich denke nicht in der Kategorie Marktexklusivität, sondern schlicht und ergreifend, eine Stufe vorher gibt es eine zugelassene Therapieoption, und nur dann, wenn es die nicht gibt, ist für einen Off-Label-Use Raum. Danke schön. Das nehmen wir zu Protokoll. – Weitere Fragen, bitte. Herr Pecak, wollen Sie noch einmal nachfragen?

Herr Pecak: Nein. Ich habe keine weitere Nachfrage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Alles klar, danke. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Danke, das war schön. Ich bin zwar keine Juristin, aber ich habe es verstanden. GKV hat auf Marktexklusivität abgehoben. Sie heben allgemein auf das BSG-Urteil und die Historie des § 35 c ab, der sich infolge aus dem BSG-Urteil ergeben hat, wobei man sagen muss, dass zugelassene Alternativen – – Es gibt auch Altzulassungen usw., die nicht so spezifisch sind. Natürlich heißt das, dass es eine Alternative ist. Wenn wir den Nachweis hätten, dass Rituximab besser wirksam wäre als Sutimlimab, dann wäre das eine andere Situation. Aber das ist nicht der Fall. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ob das der Fall ist, das weiß ich nicht. Aber mir ist jedenfalls nicht bekannt, dass es diesen Nachweis gibt, um das juristisch korrekt zu formulieren, weil das am Ende alles gewägt und gewogen wird. Aber das ist die entscheidende Frage. Das ist logisch.

Wir haben keine weiteren Wortmeldungen mehr. Wir bedanken uns für diesen Austausch. Wir werden das selbstverständlich – das ist mehr oder weniger eine juristische Frage, alles andere ist schmückendes Beiwerk – intensiv bezogen auf die CAD zu diskutieren haben. Danke schön, dass Sie uns zur Verfügung standen, unsere Fragen beantwortet und Ihre Sichtweisen vorgetragen haben. Ich wünsche Ihnen einen schönen Resttag. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 14:03 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) - Rituximab bei
autoimmunhämolytischer Anämie (AIHA) sowie bei
mikroangiopathischer hämolytischer Anämie (MAHA)

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) - Rituximab“

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) – Rituximab bei autoimmunhämolytischer Anämie (AIHA) sowie bei mikroangiopathischer hämolytischer Anämie (MAHA)

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:

– Rituximab bei autoimmunhämolytischer Anämie (AIHA) sowie bei mikroangiopathischer hämolytischer Anämie (MAHA)

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) - Rituximab“.

-
Für Rückfragen stehen wir Ihnen gern zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

-



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

Herrn

[REDACTED]
[REDACTED]

ezernat 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:

– Rituximab bei autoimmunhämolytischer Anämie (AIHA) sowie bei mikroangiopathischer hämolytischer Anämie (MAHA)

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) - Rituximab“.

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) – Rituximab bei autoimmunhämolytischer Anämie (AIHA) sowie bei mikroangiopathischer hämolytischer Anämie (MAHA)

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 „XL. Rituximab bei autoimmunhämolytischer Anämie (AIHA) sowie bei mikroangiopathischer hämolytischer Anämie (MAHA)“ angefügt:

”

1. Hinweise zur Anwendung von Rituximab bei autoimmunhämolytischer Anämie (AIHA) sowie bei mikroangiopathischer hämolytischer Anämie (MAHA) gemäß § 30 Absatz 2 AM-RL:
 - a) Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation):
Autoimmunhämolytische Anämie und erworbene, immunvermittelte thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (aTTP)
 - b) Behandlungsziel:
Ansprechen, Anstieg des Hämoglobingehaltes (Rückgang der Anämie), Linderung von Symptomen, Verhinderung von Rezidiven
 - c) Welche Wirkstoffe sind für das entsprechende Anwendungsgebiet zugelassen?
Kortikosteroide, Immunglobuline, Sutimlimab (bei Kälteagglutininkrankheit, CAD), Caplacizumab (bei erworbener thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura, aTTP)
 - d) Spezielle Patientengruppe:
 - Autoimmunhämolytische Anämie vom Wärmetyp (wAIHA)
 - in der Erstlinienbehandlung bei schweren Verläufen, oder
 - bei unzureichendem Ansprechen auf Kortikosteroide.
 - Autoimmunhämolytische Anämie vom Kältetyp (cAIHA)
 - in der Erstlinienbehandlung und im Rezidiv,

- als Monotherapie und in Kombination mit Zytostatika.
- Erworbene, immunvermittelte thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (aTTP)
 - zur ergänzenden Therapie in der Frühphase (vier Tage nach Behandlungsbeginn), wenn die Plasmapherese nicht zur Remission führt, oder
 - zur präemptiven Therapie nach Abschluss der Erstbehandlung bei Patientinnen und Patienten mit persistierend niedriger ADAMTS-13-Aktivität

Die Indikation zum Off-Label-Use bei den o.g. Formen der autoimmunhämolytischen Anämie und der erworbenen, immunvermittelten thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura (aTTP) gilt auch für Kinder / Jugendliche (≥ 2 Jahre bis 18 Jahre).

- e) Patientinnen und Patienten, die nicht behandelt werden sollten:
Keine Angaben
- f) Dosierung:
375 mg/m² wöchentlich über 4 Wochen oder 1000 mg zweiwöchentlich über 4 Wochen
- g) Behandlungsdauer:
Siehe Abschnitt f)
Eine Verlängerung der Therapiedauer bei persistierenden Krankheitszeichen kann erwogen werden.
- h) Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?
Bei Auftreten unbeherrschbarer oder intolerabler Nebenwirkungen, bei fehlendem Ansprechen, Progress der Erkrankung
- 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 Rituximab-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 Rituximab-haltigen Arzneimittel anderer pharmazeutischer Unternehmer, da diese keine entsprechende Erklärung abgegeben haben.

2. Anforderungen an eine Verlaufsdocumentation 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) – Rituximab bei autoimmunhämolytischer Anämie (AIHA) sowie bei mikroangiopathischer hämolytischer Anämie (MAHA)

Vom 12. März 2024

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
3.	Verfahrensablauf	6
3.1	Stellungnahmeberechtigte nach § 92 Absatz 3a SGB V.....	8
4.	Bewertungsverfahren.....	10
4.1	Bewertungsgrundlage	10
4.2	Bewertungsentscheidung	11

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 15. Dezember 2023 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 15. Dezember 2023

zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis von „Rituximab bei autoimmunhämolytischer Anämie (AIHA) sowie bei mikroangiopathischer hämolytischer Anämie (MAHA)“ zugeleitet.

Die Expertengruppe Off-Label kommt zu folgendem Fazit:

„In diesem Off-Label-Use-Verfahren geht es um den Einsatz von Rituximab bei hämolytischen Anämien auf dem Boden eines Autoimmunprozesses. Das klinische Bild der Erkrankung wird primär dominiert von den Symptomen der Anämie, sekundär von Folgen der Therapie. Klinisch und pathophysiologisch werden drei Krankheitsbilder unterschieden.

Autoimmunhämolytische Anämie vom Wärmetyp (wAIHA)

Das Krankheitsbild der wAIHA ist durch den beschleunigten Abbau von Erythrozyten durch Autoantikörper mit einem Reaktionsoptimum bei etwa 370 Celsius bedingt. Die Inzidenz aller AIHA bei Erwachsenen wird auf 1-3/100.000 Einwohner pro Jahr geschätzt, bei Kindern auf etwa 0,8/100.000 pro Jahr. Die wAIHA macht bis zu zwei Drittel der autoimmunhämolytischen Anämien aus. Sie ist eine chronische Erkrankung. Die wAIHA kann primär, d. h. ohne erkennbare Ursache auftreten. Sekundär wird sie in Assoziation mit anderen Krankheiten wie der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL), anderen Autoimmunerkrankungen wie dem systemischen Lupus erythematoses (SLE) oder auch Medikamenten-assoziiert beobachtet. Die Symptomatik wird von der hämolytischen Anämie mit allgemeiner Schwäche, Fatigue und Ikterus dominiert.

Standard in der medikamentösen Behandlung der wAIHA ist der Einsatz von hochdosierten Kortikosteroiden, der intravenösen Gabe von Immunglobulinen und supportiven Maßnahmen einschl. der Transfusion von Erythrozytenkonzentraten. Weitere Arzneimittelzulassungen für diese spezifische Indikation liegen nicht vor. Bei rezidivierten/refraktären Erkrankungen sind die Folgen der langdauernden Kortikosteroid-Therapie und der Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten belastend.

In zwei randomisierten, in den Jahren 2013 und 2016 publizierten Studien mit insgesamt 96 randomisierten Pat. führte die Kombination Kortikosteroide / Rituximab gegenüber Kortikosteroiden zu einer signifikanten Steigerung der Ansprechrate. Das Ausmaß wurde in einem Cochrane Review der Daten mit dem Faktor 2,13 (Relative Risk, RR) berechnet. Eine der beiden Studien war Placebo-kontrolliert. Mehrere einarmige, prospektive Studien bestätigen die hohen Ansprechraten der Kombination Kortikosteroide / Rituximab.

Prospektive Daten zum Einfluss von Rituximab auf Parameter des Patient-Reported-Outcome einschl. Lebensqualität, auf die Anzahl transfundierter Erythrozytenkonzentrate, die Zahl stationärer Behandlungstage, die eingesetzte Menge an Kortikosteroiden und auf das Gesamtüberleben wurden nicht systematisch mit ausreichend hoher Datenqualität erhoben.

Die in den Studien eingesetzten Dosierungen von Rituximab lagen bei 375 mg/m² wöchentlich oder bei 1.000 mg absolut zweiwöchentlich, jeweils über eine Behandlungsdauer von 4 Wochen. Eine niedrigere Dosierung mit 100 mg wöchentlich ist ebenfalls wirksam, wurde aber nicht vergleichend getestet.

Auf der Basis der Daten der beiden randomisierten Studien bei Pat. mit erstdiagnostizierter, rezidivierter oder refraktärer wAIHA halten wir den Off-Label-Einsatz von Rituximab für gerechtfertigt

- in der Erstlinienbehandlung bei schweren Verläufen, oder
- bei unzureichendem Ansprechen auf Kortikosteroide.

Autoimmunhämolytische Anämie vom Kältetyp (cAIHA)

Bei diesem Typ der autoimmunhämolytischen Anämie differenzieren wir heute zwischen der Kälteagglutininkrankheit (CAD) und dem Kälteagglutininsyndrom (CAS). CAD ist eine distinkte Form der autoimmunhämolytischen Anämie. Ursache ist eine lymphoproliferative Erkrankung mit einer klonalen Vermehrung von B Lymphozyten und Produktion anti-erythrozytärer IgM-Autoantikörpern. Sie binden bei Temperaturen <37°C an Erythrozyten-Antigene, induzieren Agglutination und aktivieren vor allem die klassische Komplementkaskade als zentralem Pathomechanismus. CAS ist in der Regel transient und tritt sekundär nach Infektionen, als Paraneoplasie bei malignen Erkrankungen oder als eine Manifestation im Rahmen anderer Autoimmunkrankheiten auf. CAD macht 15-25% der autoimmunhämolytischen Anämien aus. Die Erkrankung verläuft chronisch und beginnt häufig schleichend. Die Symptomatik wird von der hämolytischen Anämie mit allgemeiner Schwäche und Fatigue dominiert. Dazu können Durchblutungsprobleme auftreten wie Mikrozirkulationsstörungen in Form von Akrozyanose und Raynaud Phänomenen sowie Makrozirkulationsstörungen mit thrombembolischen Komplikationen.

Kortikosteroide zeigen keine oder eine nur sehr geringe Wirksamkeit bei der CAD. Basis der Behandlung sind supportive Maßnahmen. Zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Rituximab liegen Daten aus prospektiven, einarmigen Studien vor. Sie zeigen für die Monotherapie Ansprechraten von etwa 50%, in Kombination mit Zytostatika bis zu 70%. Für die zytostatische Therapie liegen die besten Ergebnisse für die Kombination Rituximab / Bendamustin vor. Das Therapieansprechen ist langfristig.

Prospektive Daten zum Einfluss von Rituximab auf Parameter des Patient-Reported-Outcomes einschl. Lebensqualität, auf die Anzahl transfundierter Erythrozytenkonzentrate, die Zahl stationärer Behandlungstage und auf das Gesamtüberleben wurden nicht systematisch mit ausreichend hoher Datenqualität erhoben.

Die in den Studien eingesetzten Dosierungen von Rituximab lagen bei 375 mg/m² wöchentlich oder bei 1.000 mg absolut zweiwöchentlich, jeweils über eine Behandlungsdauer von 4 Wochen.

Zwischenzeitlich wurde im November 2022 mit Sutimlimab das erste Arzneimittel zur Behandlung der hämolytischen Anämie bei erwachsenen Pat. mit Kälteagglutinin-Krankheit (Cold Agglutinin Disease, CAD) von der EMA für die EU zugelassen. In der Placebo-kontrollierten Zulassungsstudie CADENZA waren 24 der 42 Pat. innerhalb der vorangehenden 5 Jahre mit Rituximab behandelt worden.

Auf der Basis der vorliegenden Daten halten wir den Off-Label-Einsatz von Rituximab bei Kälteagglutinin-Krankheit (CAD) für gerechtfertigt

- in der Erstlinienbehandlung und im Rezidiv,*
- als Monotherapie und in Kombination mit Zytostatika.*

Thrombotische Mikroangiopathien (TMA)

Die thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP) gehört zur Krankheitsgruppe der thrombotischen Mikroangiopathien (TMA). Leitbefund ist - wie bei allen TMA - eine Thrombozytopenie mit Coombs-negativer Hämolyse. Die seltene hereditäre Form, das Upshaw-Schulman-Syndrom (USS), wird durch homozygote oder compound-heterozygote Mutationen im ADAMTS13-Gen verursacht. Die erworbene Form (iTTP) ist eine immunvermittelte Erkrankung durch Bildung von Autoantikörpern gegen

ADAMTS13. Die klassische immunvermittelte TTP (iTTP) macht >90% aller TTP-Pat. aus. Eine ADAMTS 13 Aktivität <10% definiert die Erkrankung. Die TTP ist eine sehr seltene Erkrankung mit einer Inzidenz von 3-7/1.000.000 Einwohner.

Die klinische Symptomatik einer TTP ist hoch akut, aber vielfältig aufgrund der möglichen Beteiligung verschiedener Organe (Gehirn, Herz, Nieren, Darm, Pankreas). Das Symptomspektrum reicht von allgemeiner Schwäche, Durchfall oder Sehstörungen bis hin zum Schlaganfall oder plötzlichen Herztod. Häufig sind neurologische Symptome.

Eine einzige randomisierte Studie aus Kanada bei 102 Pat. führte Anfang der 90er Jahre zur Etablierung der Plasmapherese als Standardtherapie. Zur Suppression der Autoantikörper werden darüber hinaus Kortikosteroide und Rituximab eingesetzt.

Zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Rituximab liegen Daten aus prospektiven, einarmigen Studien vor. Sie zeigen im Vergleich mit historischen Kontrollen eine Steigerung der Ansprechraten und eine Senkung der Rezidivraten. In den meisten Studien wurde Rituximab in einer Dosierung von 375 mg/m² pro Woche eingesetzt.

Prospektive Daten zum Einfluss von Rituximab auf Parameter des Patient-Reported-Outcome einschl. Lebensqualität wurden nicht systematisch mit ausreichend hoher Datenqualität erhoben.

Seit Herbst 2018 steht zur Behandlung der erworbenen TTP der von Willebrand-Faktor Nano-Antikörper Caplacizumab zur Verfügung. Die Zulassung ist beschränkt auf die Kombination mit Plasma-Austausch und Immunsuppression. In der Zulassungsstudie wurde bei 43% der Pat. zusätzlich Rituximab eingesetzt.

Auf der Basis der vorliegenden Daten halten wir den Off-Label-Einsatz von Rituximab bei der erworbenen, immunvermittelten thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP) für gerechtfertigt

- zur ergänzenden Therapie in der Frühphase (vier Tage nach Behandlungsbeginn), wenn die Plasmapherese nicht zur Remission führt, oder

- zur präemptiven Therapie nach Abschluss der Erstbehandlung bei Pat. mit persistierend niedriger ADAMTS-13-Aktivität.“

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 XL umzusetzen.

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

- In Abschnitt a) „Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation)“ wird in Umsetzung der Empfehlung der Expertengruppe die Angabe „erworbene, immunvermittelte thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (aTTP)“ ergänzt.
- In Abschnitt c) „Welche Wirkstoffe sind für das entsprechende Anwendungsgebiet zugelassen?“ wird hinsichtlich der thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura die Angabe „erworben“ ergänzt und die Abkürzung aTTP entsprechend verwendet.
- In Abschnitt d) „Spezielle Patientengruppe“ wird der Hinweis aufgenommen, dass die Indikation zum Off-Label-Use bei den genannten Formen der autoimmunhämolytischen Anämie und aTTP auch für Kinder / Jugendliche (≥ 2 Jahre

bis 18 Jahre) gilt. Dieser findet sich in Abschnitt 14 „Bemerkungen“ in der Empfehlung der Expertengruppe.

- In Abschnitt g) „Behandlungsdauer“ wird eine Umformulierung dahingehend vorgenommen, dass eine Verlängerung der Therapiedauer bei persistierenden Krankheitszeichen *erwogen werden kann*. Diese Anpassung steht in Zusammenhang mit einer Ergänzung in Abschnitt h) „Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden“. In diesem Abschnitt wird die Angabe „bei fehlendem Ansprechen“ ergänzt, die sich in der Formulierung auch in Kapitel 11 der Empfehlung der Expertengruppe findet.
- 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.

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. Vor dem Hintergrund einer Frage zur Bewertung der Expertengruppe wurde eine E-Mail an das BfArM mit Datum 11.01.2024 gestellt, die mit E-Mail vom 13.02.2024 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 15. Dezember 2023 mit Übermittlung der Bewertung zur Off-Label-Anwendung von Rituximab bei autoimmunhämolytischer Anämie (AIHA) sowie bei mikroangiopathischer hämolytischer Anämie (MAHA)		
AG Off-Label-Use	9 Januar 2024	Beratung und Plausibilitätsprüfung der Bewertung der Expertengruppe zur Anwendung von Rituximab bei autoimmunhämolytischer Anämie (AIHA) sowie bei mikroangiopathischer hämolytischer Anämie (MAHA)
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 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 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 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 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 Expertengruppe 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 „Rituximab bei autoimmunhämolytischer Anämie (AIHA) sowie bei mikroangiopathischer hämolytischer Anämie (MAHA)“ in der Fassung vom Stand 13. Februar 2024 zu folgendem ergänzenden Fazit als Empfehlung an den G-BA:

- 13.1 Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation)
Autoimmunhämolytische Anämie
- 13.2 Behandlungsziel
Ansprechen, Anstieg des Hämoglobingehaltes (Rückgang der Anämie),
Linderung von Symptomen, Verhinderung von Rezidiven
- 13.3 Welche Wirkstoffe sind für das entsprechende Anwendungsgebiet zugelassen?
Kortikosteroide, Immunglobuline, Sutimlimab (bei Kälteagglutinkrankheit,
CAD), Caplacizumab (bei thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura, TTP)
- 13.4 Spezielle Patient:innengruppe
 - Autoimmunhämolytische Anämie vom Wärmetyp (wAIHA)
 - in der Erstlinienbehandlung bei schweren Verläufen, oder
 - bei unzureichendem Ansprechen auf Kortikosteroide.
 - Autoimmunhämolytische Anämie vom Kältetyp (cAIHA)
 - in der Erstlinienbehandlung und im Rezidiv,
 - als Monotherapie und in Kombination mit Zytostatika.
 - Erworbene, immunvermittelte thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP)
 - zur ergänzenden Therapie in der Frühphase (vier Tage nach Behandlungsbeginn), wenn die Plasmapherese nicht zur Remission führt, oder
 - zur präemptiven Therapie nach Abschluss der Erstbehandlung bei Pat. mit persistierend niedriger ADAMTS-13-Aktivität
- 13.5 Patient:innen, die nicht behandelt werden sollen
Keine Angaben

- 13.6 Dosierung
375 mg/m² wöchentlich über 4 Wochen, oder 1000 mg zweiwöchentlich über 4 Wochen
- 13.7 Behandlungsdauer
Siehe 13.6.,
Verlängerung der Therapiedauer bei persistierenden Krankheitszeichen
- 13.8 Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?
Bei Auftreten unbeherrschbarer oder intolerabler Nebenwirkungen; bei Progress der Erkrankung
- 13.9 Nebenwirkungen/Wechselwirkungen, wenn diese über die zugelassene Fachinformation hinausgehen oder dort nicht erwähnt sind
Keine
- 13.10 Weitere Besonderheiten
Keine

4.2 Bewertungsentscheidung

Die Umsetzung der Empfehlung erfolgt durch Ergänzung der Anlage VI in Teil A um „XL. Rituximab bei autoimmunhämolytischer Anämie (AIHA) sowie bei mikroangiopathischer hämolytischer Anämie (MAHA)“

Vorgenommene Änderungen im Vergleich zum ergänzenden Fazit der Expertengruppe werden unter „2. Eckpunkte der Entscheidung“ dargestellt.

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: 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 VI, Off-Label-Use - Sorafenib zur Behandlung von Desmoidtumoren / Fibromatosen vom Desmoidtyp

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:	



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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 abzugeben 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) – Rituximab bei autoimmunhämolytischer Anämie (AIHA) sowie bei mikroangiopathischer hämolytischer Anämie (MAHA)**

eine mündliche Anhörung anberaumt.

Die Anhörung findet statt:

**am 5. August 2024
um 13:30 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