

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI (Off-Label-Use) – Doxycyclin zur Behandlung des Bullösen Pemphigoids

Vom 11. Februar 2020

Inhalt

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

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35c Absatz 1 SGB V werden dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) die Empfehlungen der vom BMG berufenen Expertengruppen zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse über die Anwendung von zugelassenen Arzneimitteln für Indikationen oder Indikationsbereiche, für die sie nach dem Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz/AMG) nicht zugelassen sind, zur Beschlussfassung zugeleitet.

Der Gemeinsame Bundesausschuss soll in der Richtlinie nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V (Arzneimittel-Richtlinie) festlegen, welche zugelassenen Arzneimittel in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten verordnungsfähig sind.

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

In § 30 Absatz 1 des Abschnittes K der AM-RL sind die Voraussetzungen für eine Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln im Off-Label-Use aufgeführt. Voraussetzungen sind

1. dass die Expertengruppen mit Zustimmung des pharmazeutischen Unternehmers eine positive Bewertung zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis über die Anwendung dieser Arzneimittel in den nicht zugelassenen Indikationen oder Indikationsbereichen als Empfehlung abgegeben haben

und

2. dass der G-BA die Empfehlung in Anlage VI Teil A übernommen hat.

In Teil A der Anlage VI werden somit verordnungsfähige Arzneimittel in zulassungsüberschreitenden Anwendungen (Off-Label-Use) aufgelistet (gemäß § 30 Absatz 1 AM-RL), sowie die Angaben zur ggf. notwendigen Verlaufsdokumentation (gemäß § 30 Absatz 4 AM-RL). Notwendige Voraussetzungen dafür sind die Zustimmung des pharmazeutischen Unternehmers sowie eine positive Empfehlung durch die Expertengruppe. Bei der Umsetzung der Empfehlungen der Expertengruppe prüft der Gemeinsame Bundesausschuss, ob die Anwendung des Wirkstoffes in der Off-Label-Indikation medizinisch notwendig und wirtschaftlich ist.

§ 30 Absatz 5 des Abschnittes K der AM-RL regelt, wann eine Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln im Off-Label-Use nicht gegeben ist. Für Arzneimittel, deren Anwendung in nicht zugelassenen Indikationen oder Indikationsbereichen nach Bewertung der Expertengruppen nicht dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis entspricht oder die medizinisch nicht notwendig oder unwirtschaftlich sind, ist eine Verordnungsfähigkeit dementsprechend nicht gegeben. Diese werden in Anlage VI Teil B der AM-RL aufgeführt.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Mit Briefdatum vom 7. November 2019 wurde dem G-BA durch die Geschäftsstelle Kommissionen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) eine Bewertung der Expertengruppe Off-Label im Fachbereich Innere Medizin nach § 35c Abs. 1 SGB V vom 20. August 2019 zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis zur Anwendung von „Doxycyclin zur Behandlung des Bullösen Pemphigoids“ zugeleitet.

Die Expertengruppe kommt zu folgendem Fazit:

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

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

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

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

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

Infolge der Veröffentlichung der Bewertung von „Doxycyclin zur Behandlung des Bullösen Pemphigoids“ hat das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) die betroffenen pharmazeutischen Unternehmer gebeten, eine Erklärung zur Anerkennung der betreffenden Anwendung als bestimmungsgemäßen Gebrauch (§ 84 AMG) abzugeben.

Die vom Unterausschuss Arzneimittel eingesetzte Arbeitsgruppe Off-Label-Use hat die Bewertung der Expertengruppe zur Anwendung von „Doxycyclin zur Behandlung des Bullösen Pemphigoids“ überprüft.

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

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

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

3. Verfahrensablauf

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

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

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

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

Zeitlicher Beratungsverlauf

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

Zum Zeitpunkt der Einleitung des Stellungnahmeverfahrens stellen die vorliegenden Tragenden Gründe den aktuellen Stand der Zusammenfassenden Dokumentation dar, welche den stellungnahmeberechtigten Organisationen zur Verfügung zu stellen sind (1. Kapitel § 10 Absatz 2 VerfO).

Als Frist zur Stellungnahme ist ein Zeitraum von 4 Wochen vorgesehen.

Eine Stellungnahme zur Richtlinienänderung ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive einem standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, kann berücksichtigt werden.

Mit Abgabe einer Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in den Tragenden Gründen bzw. in der Zusammenfassenden Dokumentation wiedergegeben werden kann. Diese Dokumente werden jeweils mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

3.1 Stellungnahmeberechtigte nach § 92 Absatz 3a SGB V

Gemäß § 92 Absatz 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Folgende Organisationen werden angeschrieben:

Organisation	Straße	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e. V. (BAI)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)	Friedrichstr. 134	10117 Berlin
Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e. V. (BIO Deutschland e. V.)	Am Weidendamm 1a	10117 Berlin
Verband der Arzneimittelimporteure Deutschlands e. V. (VAD)	Im Holzhau 8	66663 Merzig
Pro Generika e. V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Unter den Linden 19-23	10117 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e. V.	Axel-Springer-Str. 54b	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e. V.	Herzog-Heinrich-Str. 18	80336 München
Gesellschaft für Phytotherapie e. V.	Postfach 10 08 88	18055 Rostock

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

Darüber hinaus wird die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht.

Berlin, den 11. Februar 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

4. Bewertungsverfahren

Der Gemeinsame Bundesausschuss soll in der Arzneimittel-Richtlinie festlegen, welche zugelassenen Arzneimittel in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten verordnungsfähig sind. Hierzu werden dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) die Empfehlungen der Expertengruppen Off-Label zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis über die Anwendung von zugelassenen Arzneimitteln für Indikationen oder Indikationsbereiche, für die sie nach dem Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz/AMG) nicht zugelassen sind, zur Beschlussfassung zugeleitet.

4.1 Bewertungsgrundlage

Die Expertengruppe Off-Label im Fachbereich Innere Medizin kommt in ihrer Bewertung zur Anwendung von „Doxycyclin zur Behandlung des Bullösen Pemphigoids“ in der Fassung vom 20.08.2019 zu folgendem Fazit als Empfehlung an den Gemeinsamen Bundesausschuss:

„13. Ergänzendes Fazit (Empfehlung an den Gemeinsamen Bundesausschuss)

13.1 Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation)

Doxycyclin zur Behandlung des Bullösen Pemphigoids

13.2 Behandlungsziel

Unterdrückung der Blasenbildung bzw. Heilung

13.3 Welche Wirkstoffe sind für das entsprechende Anwendungsgebiet zugelassen?

Topische bzw. systemische Glukokortikoide (Prednisolon, Prednison und Natriummethylprednisolon-21-Succinat, Azathioprin, Dapson (siehe Punkt 4)

13.4 Spezielle Patientengruppe ((z.B. vorbehandelt - nicht vorbehandelt) und Voraussetzungen der Anwendung (z.B. guter Allgemeinzustand))

Die Behandlung mit Doxycyclin sollte bei älteren oder und Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand in Erwägung gezogen werden, bei denen durch eine Therapie mit Prednisolon oder Azathioprin eine weitere Verschlechterung des Allgemeinzustandes zu erwarten ist.

13.5 Patienten, die nicht behandelt werden sollen

Es sind im Zusammenhang mit der Anwendung von Doxycyclin zur Behandlung des Bullösen Pemphigoids keine über die in der gültigen Fachinformation hinausgehenden unerwünschten Wirkungen bekannt.

13.6 Dosierung (z.B. Mono- oder Kombinationstherapie)

200 mg Doxycyclin / Tag

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

13.7 Behandlungsdauer

Die Behandlung sollte fortgeführt werden, bis zum Sistieren der Blasenneubildung.

13.8 Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?

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

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 auch auf den Internetseiten des BfArM, www.bfarm.de, veröffentlicht.

4.2 Bewertungsentscheidung

Die Umsetzung der Empfehlung erfolgt durch Ergänzung der Anlage VI in Teil A um „XXX. Doxycyclin zur Behandlung des Bullösen Pemphigoids“

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