

Tragende Gründe

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

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

Vom 12. März 2024

Inhalt

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

1. Rechtsgrundlage

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

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

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

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

1. dass die Expertengruppen mit Zustimmung des pharmazeutischen Unternehmers eine positive Bewertung zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis über die Anwendung dieser Arzneimittel in den nicht zugelassenen Indikationen oder Indikationsbereichen als Empfehlung abgegeben haben,
2. dass der G-BA die Empfehlung in diese Richtlinie übernommen hat (Anlage VI Teil A) und
3. dass das pharmazeutische Unternehmen den bestimmungsgemäßen Gebrauch für die zulassungsüberschreitende Anwendung seines Arzneimittels anerkannt hat und dieses pharmazeutische Unternehmen in Anlage VI Teil A wirkstoff- und indikationsbezogen aufgeführt ist.

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

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

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

Die Expertengruppe kommt zu folgendem Fazit:

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

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

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

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

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

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

Darüber hinaus wurden sprachliche und redaktionelle Änderungen vorgenommen.

3. **Verfahrensablauf**

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

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

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

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

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

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

Eine Stellungnahme zur Richtlinienänderung ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive einem standardisierten und

vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, kann berücksichtigt werden.

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

Berlin, den 12. März 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

3.1 Stellungnahmeberechtigte nach § 92 Absatz 3a SGB V

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

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

Folgende Organisationen werden angeschrieben:

Organisation	Straße	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e. V. (BAI)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)	Friedrichstr. 134	10117 Berlin
Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e. V. (BIO Deutschland e. V.)	Schützenstraße 6a	10117 Berlin
Verband der Arzneimittelimporteure Deutschlands e. V. (VAD)	Im Holzhau 8	66663 Merzig
Pro Generika e. V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Bundesverband Medizintechnologie e.V. (BVMed)	Reinhardtstraße 29b	10117 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e.V. (ABDA)	Heidestr. 7	10557 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e. V.	Axel-Springer-Str. 54b	10117 Berlin

Organisation	Straße	Ort
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e. V.	Herzog-Heinrich-Str. 18	80336 München
Gesellschaft für Phytotherapie e. V.	Postfach 10 08 88	18055 Rostock

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

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

4. Bewertungsverfahren

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

4.1 Bewertungsgrundlage

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

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

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

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

Verschlechterung der glomerulären Filtrationsrate (GFR)/Nierenfunktion:

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

- 13.10 Weitere Besonderheiten

Es liegen keine weiteren Besonderheiten vor.

4.2 Bewertungsentscheidung

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