

**Tragende Gründe zum Beschluss
des Gemeinsamen Bundesausschusses
über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur
Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):**

**Anlage VI – Off-Label-Use
Dapson zur Behandlung der
Pneumocystis carinii Pneumonie - Monotherapie**

Vom 8. Februar 2011

Inhaltsverzeichnis

1.	Rechtsgrundlagen	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Verfahrensablauf	4
4.	Bewertungsverfahren	8

1. Rechtsgrundlagen

Nach § 35c Abs. 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 Abs. 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 Abs. 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 Abs. 1 AM-RL), sowie die Angaben zur ggf. notwendigen Verlaufsdokumentation (gemäß § 30 Abs. 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 Abs. 5 des Abschnitts 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 5. November 2010 ist dem G-BA durch die Geschäftsstelle Kommissionen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) eine aktualisierte Bewertung der Expertengruppe Off-Label im Bereich Infektiologie mit Schwerpunkt HIV/AIDS nach § 35b Abs. 3 SGB V zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis für die Anwendung von Dapson in der Monotherapie zur Behandlung der Pneumocystis carinii Pneumonie zur Umsetzung in der Arzneimittel-Richtlinie zugeleitet worden. Die entsprechende Bewertung ist auch auf den Internetseiten des BfArM, www.bfarm.de, veröffentlicht.

Die vom Unterausschuss „Arzneimittel“ eingesetzte Arbeitsgruppe „Off-Label-Use“ hat die Bewertung der Expertengruppe für Dapson zur Behandlung der Pneumocystis carinii Pneumonie in der Monotherapie überprüft und die Plausibilität festgestellt.

Die Expertengruppe kommt in ihrer Bewertung zu folgendem Fazit:

„Auf Grund der vorliegenden klinischen Ergebnisse kann p.o. Dapson für die PCP-Monotherapie bei HIV-infizierten Patienten nicht empfohlen 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 durch folgende Ergänzung der Anlage VI in Teil B umzusetzen:

„VIII. Dapson zur Behandlung der Pneumocystis carinii Pneumonie - Monotherapie.“

Die darüber hinaus gehenden – vom Bewertungsauftrag nicht erfassten – Aussagen zu weiteren Behandlungsstrategien in der Bewertung der Expertengruppen Off-Label insbesondere zur Prophylaxe von Pneumocystis carinii Pneumonien (PCP) mit Dapson und zur Kombinationstherapie der PCP mit Dapson entfalten keine Rechtswirkungen zugunsten einer Verordnungsfähigkeit von Dapson in diesen, außerhalb der Zulassung liegenden Indikationen. Da die Bewertung der Expertengruppen Off-Label ausschließlich für die Monotherapie der PCP mit Dapson gilt, können die Hinweise nicht zur Grundlage einer Entscheidung des G-BA nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V gemacht werden und bleiben unberücksichtigt. Die Aussage der Experten ist demzufolge keine positive Empfehlung im Sinne des § 35c Abs. 1 SGB V und entfaltet auch kein Präjudiz für die Verordnungsfähigkeit von Dapson zur Prophylaxe von PCP oder zur Kombinationstherapie der PCP mit Dapson. Die Möglichkeit der Verordnung im Einzelfall unter den Voraussetzungen der dazu entwickelten Rechtsprechung bleibt unberührt.

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 8. Februar 2011 wurde im Unterausschuss „Arzneimittel“ die Bewertung der Expertengruppe für Dapson zur Behandlung der Pneumocystis carinii Pneumonie in der Monotherapie als Empfehlung angenommen und deren Umsetzung in die Arzneimittel-Richtlinie abschließend beraten und konsentiert.

Der Unterausschuss hat in der Sitzung am 8. Februar 2011 nach § 10 Abs. 1 des 1. Kapitels der Verfahrensordnung des G-BA die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung der AG/ UA/ G-BA	Datum	Beratungsgegenstand
Übermittlung der aktualisierten Bewertung der Expertengruppe Off-Label für Dapson zur Behandlung der Pneumocystis carinii Pneumonie in der Monotherapie mit Schreiben vom 5. November 2010		
4. Sitzung der AG „Off-Label-Use“	25. November 2010	Plausibilitätskontrolle hinsichtlich der sachgerechten Auftragsbearbeitung und Vorbereitung der Umsetzung der Empfehlung der Expertengruppe in die Arzneimittel-Richtlinie
5. Sitzung der AG „Off-Label-Use“	7. Januar 2011	Vorbereitung der Umsetzung der Empfehlung der Expertengruppe in die Arzneimittel-Richtlinie
29. Sitzung UA „Arzneimittel“	8. Februar 2011	Annahme der Empfehlung und Beratung der Umsetzung in die Arzneimittel-Richtlinie sowie Beschluss zur Einleitung des Stimmnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage VI

Zum Zeitpunkt der Einleitung des Stimmnahmeverfahrens stellen die vorliegenden tragenden Gründe den aktuellen Stand der zusammenfassenden Dokumentation dar, welche den stimmnahmeberechtigten Organisationen zur Verfügung zu stellen sind (§ 10 Abs. 2, 1. Kapitel Verfahrensordnung G-BA).

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.

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V wird den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der

pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Folgende Organisationen werden angeschrieben:

Organisation	Straße	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (VFA)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e.V.	Am Hofgarten 5	53113 Bonn
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e.V. (BAI)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)	Ubierstraße 73	53173 Bonn
Deutscher Generikaverband e.V.	Saarbrücker Str. 7	10405 Berlin
Gesellschaft für Phytotherapie e.V.	Postfach 10 08 88	18055 Rostock
Pro Generika e.V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e.V.	Roggenstraße 82	70794 Filderstadt
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Deutsches Apothekerhaus Jägerstraße 49/50	10117 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin

Darüberhinaus wird die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht.

Berlin, den 8. Februar 2011

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hess

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 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.

4.1 Bewertungsgrundlage

Die Expertengruppe Off-Label im Bereich Infektiologie mit Schwerpunkt HIV/AIDS kommt in ihrer aktualisierten Bewertung von Dapson zur Behandlung der Pneumocystis carinii Pneumonie in der Monotherapie zu folgendem Fazit (Empfehlung an den G-BA); in der Fassung: 06.10.2010.

„Auf Grund der vorliegenden klinischen Ergebnisse kann p.o. Dapson für die PCP-Monotherapie bei HIV-infizierten Patienten nicht empfohlen werden.“

Ausweislich der Bewertung wird die per orale Anwendung von Dapson bei HIV-infizierten Patienten für eine Monotherapie der PCP als nicht geeignet angesehen. Die Bewertung gilt ausschließlich für die Monotherapie der PCP mit Dapson.

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

4.2 Bewertungsentscheidung

Die Expertengruppe hat aufgrund der 2 vorliegenden älteren klinischen Studien p.o. Dapson bei HIV-infizierten Patienten für eine Monotherapie von PCP als nicht geeignet angesehen. Die Experten äußern sich darüberhinaus dazu, dass man aus den Erkenntnissen aus der relevanten wissenschaftlichen Literatur schlussfolgern könne, dass p.o. Dapson für die Prophylaxe von PCP bei HIV-infizierten Patienten – auch bei Kindern – geeignet sei und p.o. Dapson für die

PCP-Therapie in Kombination mit Trimethoprim oder Trimetrexat und Leukovorin bei Unverträglichkeit von Co-trimoxazol – mit vergleichbar guter klinischer Effektivität und Verträglichkeit – bei HIV-infizierten Patienten eingesetzt werden könne. Allerdings gilt die Bewertung der Expertengruppe ausschließlich für die Monotherapie der PCP mit Dapson.

Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie wird in Teil B wie folgt ergänzt:

„VIII. Dapson in der Monotherapie zur Behandlung der Pneumocystis carinii Pneumonie.“

Die darüber hinaus gehenden – vom Bewertungsauftrag nicht erfassten – Aussagen zu weiteren Behandlungsstrategien in der Bewertung der Expertengruppen Off-Label insbesondere zur Prophylaxe von PCP mit Dapson und zur Kombinationstherapie der PCP mit Dapson entfalten keine Rechtswirkungen zugunsten einer Verordnungsfähigkeit von Dapson in diesen, außerhalb der Zulassung liegenden Indikationen. Die Bewertung der Expertengruppen Off-Label gilt nach deren ausdrücklicher Klarstellung ausschließlich für die Monotherapie der PCP mit Dapson, mit der Folge, dass die Hinweise nicht zur Grundlage einer Entscheidung des G-BA nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V gemacht werden können und unberücksichtigt bleiben. Die Aussage der Experten ist demzufolge keine positive Empfehlung im Sinne des § 35c Abs. 1 SGB V und entfaltet auch kein Präjudiz für die Verordnungsfähigkeit von Dapson zur Prophylaxe von PCP oder zur Kombinationstherapie der PCP mit Dapson. Zudem fehlt es an der Zustimmung des Pharmazeutischen Unternehmers gemäß §§ 35c Abs. 1 Satz 3, 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V i. V. m. 4. Kapitel § 41 Nr. 1 VerfO.

Die Möglichkeit der Verordnung im Einzelfall unter den Voraussetzungen der dazu entwickelten Rechtsprechung ebenso wie die Anwendung in klinischen Studien unter den erweiterten Voraussetzungen des § 35c Abs. 2 SGB V bleibt unberührt.

Eine Beauftragung der Expertengruppen mit einer Bewertung zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse über die Anwendung von Dapson zur Prophylaxe von PCP oder in der Kombinationstherapie der PCP ist seitens des G-BA nicht vorgesehen. Dem G-BA liegen keine Erkenntnisse vor, dass diese Off-Label-Anwendungen derzeit ein relevantes Problem bei der Versorgung von HIV-Patienten darstellen würden.