

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 Imiquimod zur Behandlung analer Dysplasien als Präkanzerosen bei HIV

Vom 12. Februar 2013

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
3. Verfahrensablauf	3
4. Bewertungsverfahren	6
4.1 Bewertungsgrundlage	6
4.2 Bewertungsentscheidung	7

1. Rechtsgrundlage

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 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 29. August 2012 ist dem G-BA durch die Geschäftsstelle Kommissionen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) eine aktualisierte Bewertung (Stand vom 21.08.2012) der Expertengruppe Off-Label im Bereich Infektiologie mit dem Schwerpunkt HIV/AIDS nach § 35c Abs. 1 SGB V zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis zur Anwendung von Imiquimod zur Behandlung analer Dysplasien als Präkanzerosen bei HIV 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 Empfehlung der Expertengruppe zur Anwendung von Imiquimod zur Behandlung analer Dysplasien als Präkanzerosen bei HIV überprüft und die Plausibilität festgestellt.

Die Expertengruppe kommt zu folgendem Fazit:

„Der Off-Label-Einsatz bei der Indikation „anale intraepitheliale Neoplasie bei HIV-infizierten Personen“ ist wissenschaftlich gerechtfertigt. Die Diagnosestellung sollte durch Zytologie oder Histologie gesichert sein. Es wird empfohlen, die Studienlage zu diesem Thema in 2 Jahren erneut zu überprüfen.“

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 A

„XVI Imiquimod zur Behandlung analer Dysplasien als Präkanzerosen bei HIV“
umzusetzen.

3. Verfahrensablauf

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens sowie zur Auswertung der Stellungnahmen 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 12. Februar 2013 wurde im Unterausschuss Arzneimittel die Bewertung der Expertengruppe zur Anwendung von Imiquimod zur Behandlung analer Dysplasien als Präkanzerosen bei HIV als Empfehlung angenommen und deren Umsetzung in die Arzneimittel-Richtlinie abschließend beraten und konsentiert.

Der Unterausschuss hat in der Sitzung am 12. Februar 2013 nach § 10 Abs. 1, 1. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Übermittlung der Bewertung der Expertengruppe Off-Label mit Schreiben vom 29. August 2012		
11. Sitzung der AG Off-Label-Use	24. September 2012	Annahme und Beratung der Umsetzung der Empfehlung der Expertengruppe zu Imiquimod zur Behandlung analer Dysplasien als Präkanzerosen bei HIV in die Arzneimittel-Richtlinie
72. Unterausschuss Arzneimittel	12. Februar 2013	Konsentierung der Beschlussvorlage und Beschluss zur Einleitung des 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 (§ 10 Abs. 2, 1. Kapitel Verfahrensordnung G-BA).

Als Frist zur Stellungnahme wird 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.	Reinhardtstraße 37	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e. V. (BAI)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)	Ubieerstraße 73	53173 Bonn
Deutscher Generikaverband e. V.	Kurfürstendamm 190 - 192	10707 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 12. Februar 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

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 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 dem Schwerpunkt HIV/AIDS kommt in ihrer Bewertung zur Anwendung von Imiquimod zur Behandlung analer Dysplasien als Präkanzerosen bei HIV zu folgendem Fazit (Empfehlung an den G-BA); in der Fassung: 21.08.2012.

13.1 Off-Label-Indikation /Anwendungsgebiet

Imiquimod zur Behandlung analer intraepithelialer Dysplasien (AIN) als Präkanzerosen bei HIV-infizierten Personen.

13.2 Angabe des Behandlungsziels:

Rückbildung oder „Downgrading“ der AIN

13.3 Welche Wirkstoffe sind für die entsprechende Indikation zugelassen?

Es sind im Geltungsbereich des AMG keine Arzneimittel zur Behandlung analer Dysplasien als Präkanzerosen bei HIV zugelassen.

13.4 Nennung der speziellen Patientengruppe (z.B. vorbehandelt – nicht vorbehandelt, Voraussetzungen wie guter Allgemeinzustand usw.)

Nachweis einer HIV-Infektion bei den Patienten, unabhängig vom Virusload und der aktuellen CD4-Zellzahl. Keine Einschränkungen hinsichtlich der beteiligten HPV-8 Typen, einer systemischen Begleittherapie (z. B. HAART) oder opportunistischer Infektionen.

13.5 ggf. Nennung der Patienten, die nicht behandelt werden sollen

Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Imiquimod.

13.6 Dosierung (z.B. Mono- oder Kombinationstherapie, gleichzeitig, zeitversetzt, Abstand usw.)

½ Sachet Imiquimod-Creme 5% topisch / 3x pro Woche; bei starken lokalen Reizungen Aussetzen für mehrere Tage bis zum Abklingen der Reizung.

13.7 Behandlungsdauer, Anzahl der Zyklen

Behandlungsdauer mind. 16 Wochen, bei Nicht-Ansprechen Fortführung für weitere 16 Wochen.

13.8 Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?

Die Behandlung ist nach 32 Wochen Therapie zu beenden, wenn kein Therapieerfolg beobachtet wird.

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

Sind nicht bekannt.

13.10 Weitere Besonderheiten

Da AIN bei HIV-Patienten gehäuft vorkommen, sollte allen AIN-Patienten, die noch nicht auf HIV getestet wurden, die Durchführung eines HIV-Tests empfohlen werden.

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

„XIV. Imiquimod zur Behandlung analer Dysplasien als Präkanzerosen bei HIV.

Änderungen im Vergleich zum ergänzenden Fazit der Expertengruppe ergeben sich hinsichtlich der Formulierung der Off-Label-Indikation und der Nennung der speziellen Patientengruppe.

Die Formulierung der Off-Label-Indikation wird wie folgt konkretisiert:

„Imiquimod zur Behandlung hochgradiger analer intraepithelialer Dysplasien (AIN) als Präkanzerosen bei HIV-infizierten Personen unter antiretroviraler Therapie.“

Dies ergibt sich daraus, dass insbesondere bei immunsupprimierten Personen die Entwicklung eines invasiven Karzinoms aus einer hochgradigen AIN gesichert ist (Palefski, 2006). Auch in die für die Bewertung maßgeblichen Studie von Fox et al. (2010) wurden nur Patienten mit hochgradiger analer intraepithelialer Dysplasie unter antiretroviraler Therapie eingeschlossen.

Aufgrund der Ergänzung in der Formulierung der Off-Label-Indikation wird die Angabe „einer systemischen Begleittherapie (z. B. HAART)“ in der Beschreibung der speziellen Patientengruppe gestrichen.

Der ergänzende Hinweis darauf, dass allen AIN-Patienten, die noch nicht auf HIV getestet wurden, die Durchführung eines HIV-Tests empfohlen werden sollte, wurde nicht übernommen, da dieser keinen direkten Bezug zur Fragestellung hat.