

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 Amikacin bei Tuberkulose

Vom 7. Mai 2013

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	3
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 Verlaufsdocumentation (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 18. Dezember 2012 ist dem G-BA durch die Geschäftsstelle Kommissionen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) eine aktualisierte Bewertung (Stand vom 10.12.2012) 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 Amikacin im Anwendungsgebiet Tuberkulose 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 Amikacin im Anwendungsgebiet Tuberkulose überprüft und die Plausibilität festgestellt.

Die Expertengruppe kommt zu folgendem Fazit:

„Angesichts der Schwierigkeiten, die bei einer MDR/XDR-Tb –Behandlung auftreten, muss AMK im Fall der Suszeptibilität des Erregers als Tb-Medikament der Secondline oder Salvagetherapie zur Verfügung stehen, auch wenn das außerhalb der zugelassenen Indikation geschieht. Wenn ein Tb- Erreger nur noch gegen wenige Tuberkulosemedikamente empfindlich ist, muss jede Anstrengung der erfolgreichen Behandlung möglich sein. Ein Ausschluss von AMK wäre hier für einzelne Patienten mit einem zusätzlichen Letalitätsrisiko verbunden. Für die Allgemeinheit und das medizinische Personal bestünde auch die Gefahr der Übertragung dieses gefährlichen weil so schwierig zu behandelnden Erregers.

Hochwertige randomisierte Studien liegen nicht vor und sind nicht zu erwarten. Die vorliegende Evidenz wird als ausreichend angesehen, den Off-Label-Einsatz im Bedarfsfall nicht nur zu rechtfertigen sondern zu fordern.

Der AMK-Einsatz sollte an die Bedingung geknüpft sein, dass ein in der Tb-Therapie erfahrener Arzt involviert ist. Eine weitere Bedingung ist, dass es sich nicht um einen Streptomycin-empfindlichen Erreger handelt. In letzterem Fall wäre dem weniger toxischen und preisgünstigeren Aminoglykosid der Vorzug zu gewähren.

Die Toxizitätsrisiken können minimiert werden durch Anwendung regelmäßigen Monitorings der Nierenfunktion, des Audiogramms und der Gleichgewichtsprüfung. Im Fall einer Toxizität sollte wegen der möglichen Irreversibilität eine erneute Nutzen-Risiko Analyse vorgenommen und dokumentiert werden, bevor AMK weiter angewendet wird.“

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

„XVIII. Amikacin im Anwendungsgebiet Tuberkulose “
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 7. Mai 2013 wurde im Unterausschuss Arzneimittel die Bewertung der Expertengruppe zur Anwendung von Amikacin im Anwendungsgebiet Tuberkulose als Empfehlung angenommen und deren Umsetzung in die Arzneimittel-Richtlinie abschließend beraten und konsentiert.

Der Unterausschuss hat in der Sitzung am 7. Mai 2013 nach Kapitel 1 § 10 Abs. 1 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 18. Dezember 2012		
13. Sitzung der AG Off-Label-Use	10. April 2013	Beratung der Umsetzung der Empfehlung der Expertengruppe zu Amikacin im Anwendungsgebiet Tuberkulose
78. Sitzung des Unterausschuss Arzneimittel	7. Mai 2013	Annahme der Empfehlung, 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 (Kapitel 1 § 10 Abs. 2 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)	Ublerstraße 73	53173 Bonn
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

Darüber hinaus wird die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht.

Berlin, den 7. Mai 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

4. Bewertungsverfahren

4.1 Bewertungsgrundlage

Die Expertengruppe Off-Label im Bereich Infektiologie mit Schwerpunkt HIV/AIDS kommt in ihrer Bewertung (Empfehlung an den G-BA in der Fassung vom 10.12.2012) zur Anwendung von Amikacin im Anwendungsgebiet Tuberkulose zu folgendem Fazit:

13. Ergänzendes Fazit (Empfehlung an den gemeinsamen Bundesausschuss)

13.1 Off-Label-Indikation/Anwendungsgebiet

Es kann als erwiesen gelten, dass AMK antituberkulöse Wirkung in vitro und in vivo hat. Wie für alle anderen Tuberkulosemittel gilt, dass diese Wirkung nur im Rahmen von Kombinationstherapien klinisch erfolgreich sein kann.

13.2 Angabe des Behandlungsziels

Therapie/Heilung von Patienten mit einer Tuberkuloseerkrankung, die gegen eine zugelassene antituberkulöse Therapie resistent ist. Wie für alle anderen Tuberkulosemittel gilt, dass diese Wirkung nur im Rahmen von Kombinationstherapien klinisch erfolgreich sein kann.

13.3 Welche Wirkstoffe sind für die entsprechende Indikation zugelassen?

4-Aminosalicylsäure (PAS), Betamethason, Dexamethason, Ethambutol

Ethambutol + Isoniazid, Isoniazid, Isoniazid + Pyrazinamid, Isoniazid + Vitamin B6

Prednison, Protionamid, Pyrazinamid, Rifabutin, Rifampicin + Isoniazid, Rifampicin +

Isoniazid + Pyrazinamid, Rifampicin, Streptomycin, Terizidon

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

Es dürfen nur Patienten behandelt werden, bei denen eine Tuberkuloseerkrankung vorliegt, und bei denen

- aufgrund des Resistenzmusters der Tuberkelbakterien oder

- aufgrund der Anamnese, die auf eine Resistenz (Index oder wahrscheinlich ein Index-Patient mit Resistenz-Tb) schließen lässt oder

- aufgrund von Nebenwirkungen

keine andere Therapie zur Verfügung steht. Der Allgemeinzustand des Patienten muss für eine solche Therapie ausreichend sein, dies liegt in der Entscheidung des behandelnden Arztes nach Nutzen-Risiko-Wertung.

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

Es dürfen nur Patienten mit oben genannter Indikation behandelt werden.

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

AMK wird parenteral appliziert. Die tägliche Dosis liegt bei 10 – 15 mg/kg KG. Die Anwendung ist streng an das Vorliegen der MDR/XDR – Situation und an die Abnahme/ das Vorliegen einer Resistenzprüfung der Tb-Erreger gebunden.

13.7 Behandlungsdauer, Anzahl der Zyklen

Zielkriterium ist die Heilung, dementsprechend bis keine Erreger mehr nachgewiesen werden können.

13.8 Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?

Die Behandlung sollte individuell nach Ermessen des behandelnden Arztes, bei lebensbedrohlichen Nebenwirkungen abgebrochen werden. Jeweils berücksichtigend, dass eine lebensbedrohliche Erkrankung vorliegt.

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

Die Nebenwirkungsrisiken (Nephro- und Ototoxizität und Gleichgewichtsstörungen) müssen bei der Anwendung mit der klinischen Notwendigkeit der Therapie berücksichtigt werden. Nutzen und Risiko sollen von einem in der Tb-Therapie erfahrenen Arzt abgewogen werden, um einen optimalen Einsatz und Sicherheit von AMK zu gewährleisten.

Die Toxizitätsrisiken können minimiert werden durch Anwendung regelmäßigen Monitorings der Nierenfunktion, des Audiogramms und der Gleichgewichtsprüfung. Im Fall einer Toxizität sollte wegen der möglichen Irreversibilität eine erneute Nutzen-Risiko Analyse vorgenommen und dokumentiert werden, bevor AMK weiter angewendet wird.

Sollten Nebenwirkungen auftreten, die nicht in der Fachinformation aufgeführt sind, müssen diese gemeldet werden.

13.10 Weitere Besonderheiten

z.Z. 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
„XVIII. Amikacin im Anwendungsgebiet Tuberkulose“.

Änderungen im Vergleich zum ergänzenden Fazit der Expertengruppe ergeben sich hinsichtlich der Nennung der speziellen Patientengruppe sowie den Angaben zur Dosierung, zum Abbruch der Behandlung und zu Nebenwirkungen/Wechselwirkungen sowie von weiteren Besonderheiten.

Im Einzelnen hierzu:

Bei der Nennung der speziellen Patientengruppe verweist die Expertengruppe darauf, dass der Allgemeinzustand des Patienten für eine Therapie mit Amikacin ausreichend sein muss. Die Entscheidung eines Arztes für oder gegen eine Therapie schließt immer eine Bewertung des Nutzens und der Risiken ein, weshalb der Halbsatz „dies liegt in der Entscheidung des behandelnden Arztes nach Nutzen-Risiko-Wertung“ gestrichen werden kann.

Im Abschnitt Dosierung wird der Begriff „Abnahme“ durch die konkretere Beschreibung „Materialentnahme zur Resistenzbestimmung“ ersetzt.

Da der Arzt die Frage „Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?“ grundsätzlich gemeinsam mit dem Patienten besprechen sollte, wird der Satz „Die Behandlung sollte individuell nach Ermessen des behandelnden Arztes, bei lebensbedrohlichen Nebenwirkungen abgebrochen werden. Jeweils berücksichtigend, dass eine lebensbedrohliche Erkrankung vorliegt.“ ersetzt durch „Ein Abbruch der Behandlung wegen lebensbedrohlicher/intolerabler Nebenwirkungen sollte gemeinsam mit dem Patienten abgewogen werden unter Berücksichtigung des Vorliegens einer lebensbedrohlichen Erkrankung und der fehlenden Therapiemöglichkeiten.“

Der Satz „Nutzen und Risiko sollen von einem in der Tb-Therapie erfahrenen Arzt abgewogen werden, um einen optimalen Einsatz und Sicherheit von AMK zu gewährleisten.“, welcher sich im Abschnitt zu Nebenwirkungen/Wechselwirkungen findet, wird unverändert unter weitere Besonderheiten aufgeführt.