

# 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 Cotrimoxazol zur Prophylaxe der Toxoplasmose- Enzephalitis**

Vom 10. Dezember 2013

### **Inhalt**

<b>1. Rechtsgrundlage .....</b>	<b>2</b>
<b>2. Eckpunkte der Entscheidung .....</b>	<b>3</b>
<b>3. Verfahrensablauf .....</b>	<b>4</b>
<b>4. Bewertungsverfahren.....</b>	<b>6</b>

## 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 22. August 2013 ist dem G-BA durch die Geschäftsstelle Kommissionen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) eine Bewertung der Expertengruppe Off-Label im Fachbereich Infektiologie mit dem Schwerpunkt HIV/AIDS nach § 35c Abs. 1 SGB V zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis zur Anwendung von Cotrimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol) im Anwendungsgebiet „Prophylaxe der Toxoplasmose-Enzephalitis (TE)“ zur Umsetzung in der Arzneimittel-Richtlinie zugeleitet worden. Die entsprechende Bewertung ist auch auf den Internetseiten des BfArM, [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de), veröffentlicht.

Die vom Unterausschuss Arzneimittel eingesetzte Arbeitsgruppe Off-Label-Use hat die Bewertung der Expertengruppe zur Anwendung von Cotrimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol) im Anwendungsgebiet „Prophylaxe der Toxoplasmose-Enzephalitis (TE)“ überprüft.

Die Expertengruppe kommt zu folgendem Fazit:

*„Nach Sichtung der relevanten Studien zur TE Prophylaxe mit Cotrim kommt die Expertengruppe eindeutig zu dem Schluss, dass der „Off-Label-Einsatz“ von Cotrim nicht nur gerechtfertigt sondern erforderlich ist. Diese Prophylaxe ist auch in nationalen und internationalen Guidelines auf derselben Datenbasis empfohlen und entspricht dem Behandlungsstandard 12,13*

*Die Gründe für diese Empfehlung sind sind kurz zusammengefasst:*

- *Keine der ausgewerteten Studien hat eine Unterlegenheit in der Wirksamkeit gegenüber Pentamidin- Inhalation oder Dapson/Pyrimethamin gezeigt • In der Metaanalyse wurde ein Trend zu einem Prophylaxe - Vorteil von Cotrim gegenüber Vergleichsschemata gefunden*

*Weitere Präzisierungen betreffen die Prophylaxeart und die Dosierungen: es handelt sich um die Primärprophylaxe bei Patienten mit fortgeschrittenem Immundefekt und Antikörpernachweis gegen Toxoplasma gondii. Die Erhaltungstherapie bei nachgewiesener TE ist nicht mit Cotrim geprüft worden. Hier ist eine Fortführung der TE – Therapie (meist mit halbierter Dosis z.B. Pyrimethamin + Sulfadiazin oder Pyrimethamin + Clindamycin) erforderlich.*

*Die Wirkung ist bei Erwachsenen untersucht worden. Studien zur Prophylaxe der TE liegen nicht vor.*

*Nach den Studienergebnissen ist für Erwachsene die beste Wirkungs-Nebenwirkungs-Relation zu finden bei den Dosisregimen 80mg/400mg oral einmal täglich und 160mg/800mg dreimal wöchentlich (z.B. Montag / Mittwoch / Freitag).*

*Im Fall von Unverträglichkeitsreaktionen (Exanthem, Leukopenie) kann auf andere Prophylaxeregime ausgewichen werden (z.B. Dapson-Pyrimethamin oder Dapson).“*

Der Unterausschuss Arzneimittel ist nach Würdigung der Bewertung der Expertengruppe und der Beratungen der Arbeitsgruppe Off-Label-Use zu dem Ergebnis gekommen, dass die sachgerechte Bearbeitung des erteilten Auftrages plausibel ist und die Empfehlung durch folgende Ergänzung der Anlage VI in Teil A

„XXIV. Cotrimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol) zur Prophylaxe der Toxoplasmose-Enzephalitis“

umzusetzen.

### 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 Datum wurde im Unterausschuss Arzneimittel die Bewertung der Expertengruppe zur Anwendung von Cotrimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol) im Anwendungsgebiet „Prophylaxe der Toxoplasmose-Enzephalitis (TE)“ als Empfehlung angenommen und deren Umsetzung in die Arzneimittel-Richtlinie abschließend beraten und konsentiert.

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

#### Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung der AG/ UA	Datum	Beratungsgegenstand
Übermittlung der Bewertung der Expertengruppe Off-Label mit Schreiben vom 22. August 2013		
AG Off-Label-Use	30. September 2013	Beratung der Umsetzung der Empfehlung der Expertengruppe zur Anwendung von Cotrimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol) im Anwendungsgebiet „Prophylaxe der Toxoplasmose-Enzephalitis (TE)“
UA Arzneimittel	10. Dezember 2013	Annahme der Empfehlung und Konsentierung der Beschlussvorlage 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 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 Ärztegesellschaften 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)	Ubiestraße 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

Gemäß § 91 Abs. 5 SGB V i. V. m. 1. Kapitel § 11 Abs. 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 10. Dezember 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 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 Infektiologie mit dem Schwerpunkt HIV/AIDS kommt in ihrer Bewertung zur Anwendung von Cotrimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol) im Anwendungsgebiet „Prophylaxe der Toxoplasmose-Enzephalitis (TE)“ zu folgendem Fazit (Empfehlung an den G-BA); in der Fassung: 12. Juli 2013.

#### **„13 Ergänzendes Fazit (Empfehlung an den gemeinsamen Bundesausschuss)**

##### **13.1 Off-label-Indikation/Anwendungsgebiet:**

*Primärprophylaxe der TE bei Patienten mit <100 CD4-Lymphozyten/ $\mu$ l*

##### **13.2 Angabe des Behandlungsziels:**

*Verhinderung einer TE*

##### **13.3 Welche Wirkstoffe sind für die entsprechende Indikation zugelassen?**

*Keine Zulassung vorliegend*

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

*Alle HIV-Patienten mit CD4 < 100/ $\mu$ l (oder <14%) ohne bisherige TE, insbesondere T. gondii – seropositive Patienten*

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

*Bei seronegativen Patienten kann die TE Prophylaxe entfallen, da es sich bei der TE um eine Reaktivierung nach durchgemachter Serokonversion handelt*

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

*Dosisregime: 80mg/400mg oral einmal täglich oder 160mg/800mg dreimal wöchentlich (z.B. Montag / Mittwoch / Freitag).*

##### **13.7 Behandlungsdauer, Anzahl der Zyklen**

*Behandlung bis die CD4 Zellen wenigstens 3 Monate lang oberhalb von 200/ $\mu$ l stabil sind<sup>12,13</sup>*

##### **13.8 Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?**

*a) wenn eine Unverträglichkeit auftritt (Exanthem, Leukopenie)*

*b) wenn die CD4 Zellen wenigstens 3 Monate lang oberhalb von 200/ $\mu$ l stabil sind*

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

*Entfällt; alle potenziellen NW sind erwähnt*

##### **13.10 Weitere Besonderheiten**

*Entfällt“*

Die vollständige Bewertung ist auch auf den Internetseiten des BfArM, [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de), veröffentlicht.

## **4.2 Bewertungsentscheidung**

Die Umsetzung der Empfehlung erfolgt durch Ergänzung der Anlage VI in Teil A um

„XXIV. Cotrimoxazol (Trimethoprim / Sulfamethoxazol) zur Prophylaxe der Toxoplasmose-Enzephalitis“.

Änderungen im Vergleich zum ergänzenden Fazit der Expertengruppe ergeben sich dahingehend, dass hinsichtlich der Nennung von Patienten, die nicht behandelt werden sollen sowie Nebenwirkungen/Wechselwirkungen, wenn diese über die der aktuellen Fachinformation für die zugelassenen Indikationen hinausgehen oder dort nicht erwähnt sind.

In Bezug auf Patienten, die nicht behandelt werden sollen werden der Einheitlichkeit und Klarstellung halber „Patienten mit Cotrimoxazol- Unverträglichkeit im Sinn einer allergischen Reaktion“ ergänzend aufgeführt. Dieser Hinweis wurde von der Expertengruppe in die Empfehlung zu Cotrimoxazol zur Prophylaxe von Pneumocystis-Pneumonien aufgenommen und gilt in gleicher Weise auch für die Anwendung von Cotrimoxazol zur Prophylaxe von TE.

Bezüglich Nebenwirkungen/Wechselwirkungen, wenn diese über die der aktuellen Fachinformation für die zugelassenen Indikationen hinausgehen oder dort nicht erwähnt sind, wird darauf hingewiesen, dass nach der Berufsordnung der Ärzte Verdachtsfälle von Nebenwirkungen, deren Art, Ausmaß oder Ergebnis von den in der Fachinformation genannten abweichen, der AkdÄ bzw. der zuständigen Bundesoberbehörde zu melden sind und für Patienten die Möglichkeit besteht, Nebenwirkungen direkt an die Bundesoberbehörden zu melden.