

# 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 Dapson + Pyrimethamin zur Toxoplasmoseprophylaxe**

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>3</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 Dapson + Pyrimethamin zur Toxoplasmoseprophylaxe 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 Dapson + Pyrimethamin zur Toxoplasmoseprophylaxe überprüft.

Die Expertengruppe kommt zu folgendem Fazit:

*„Aufgrund der Gesamtschau der ausgewerteten Studien kann von einer Effektivität von Dapson-Pyrimethamin in der Prophylaxe der TE ausgegangen werden: Dapson in Kombination mit Pyrimethamin ist in einer wöchentlichen Dosierung von mindestens 200 mg Dapson und 50 mg Pyrimethamin effektiv in der Verhinderung von primären TE-Episoden. Es gibt jedoch Hinweise auf eine Überlegenheit der TE Prophylaxe mit Cotrimoxazol gibt, die als höhere prophylaktische Wirksamkeit interpretiert werden können. Die Anwendung der Kombination aus Dapson und Pyrimethamin in dem nicht zugelassenen Anwendungsgebiet der TE-Prophylaxe entspricht somit dem Stand wissenschaftlicher Erkenntnis. Angesichts relativ hoher Abbruchraten aufgrund von Unverträglichkeiten, vor allem aber aufgrund der wahrscheinlich im Vergleich zu TMP/SMX etwas geringeren Effektivität hinsichtlich der Verhinderung einer Pneumocystis- Pneumonie, kann Dapson-Pyrimethamin als Alternative zu Cotrim angesehen werden. Die Anwendung der Kombination aus Dapson und Pyrimethamin in dem nicht zugelassenen Anwendungsgebiet der Toxoplasmose-Prophylaxe entspricht dem Stand wissenschaftlicher Erkenntnis, ist in Leitlinien als Alternative angegeben (z.B. bei Unverträglichkeit von Cotrim) und ist wegen geringer Ereigniszahlen nicht eindeutig durch prospektive Studien belegt. Sofern eine Unverträglichkeit für TMP/SMX besteht, sollte DP vor allem bei Toxoplasma gondii- seropositiven HIV-Patienten mit schwerem Immundefekt (unter 100 CD4-Zellen/ $\mu$ l) gegenüber zum Beispiel inhalativem Pentamidin der Vorzug gegeben werden. Für die Primärprophylaxe gibt es eine gute Datenlage. Für die Sekundärprophylaxe wurden keine Daten gefunden. Die klinischen Experten gehen aber davon aus, dass im Analogieschluss auch eine Sekundärprophylaxe wirksam ist nach vorangehend effektiv abgeschlossener Behandlung.“*

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

„XXV. Dapson + Pyrimethamin zur Toxoplasmoseprophylaxe“  
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 10. Dezember 2013 wurde im Unterausschuss Arzneimittel die Bewertung der Expertengruppe zur Anwendung von Dapson + Pyrimethamin zur Toxoplasmoseprophylaxe 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 Dapson + Pyrimethamin im Anwendungsgebiet „Prophylaxe der zerebralen Toxoplasmose“
UA Arzneimittel	10. Dezember 2013	Annahme der Empfehlung und Beratung 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)	Uwierstraße 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 „Dapson + Pyrimethamin zur Toxoplasmoseprophylaxe“ 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 Indikationen:**

*Dapson- Pyrimethamin zur Prophylaxe der zerebralen Toxoplasmose*

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

*Verhinderung von Episoden zerebraler Toxoplasmosen*

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

*Zurzeit ist kein Wirkstoff zur Prophylaxe der Toxoplasmose zugelassen. Zur Behandlung der Toxoplasmose haben folgende Wirkstoffe eine Zulassung: Sulfadiazin, Spiramycin, Pyrimethamin*

##### **13.4 Nennung der speziellen Patientengruppe:**

*Toxoplasma gondii- seropositive HIV-Patienten oder andere Patienten mit schwerem Immundefekt (unter 100 CD4-Zellen/ $\mu$ l) und mit gleichzeitiger Unverträglichkeit für TMP/SMX (Cotrimoxazol)*

##### **13.5 Ggf. Nennung der Patienten, die nicht behandelt werden sollen:**

*Patienten mit nur geringgradigem Immundefekt und Patienten, die TMP/SMX tolerieren*

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

*Die wöchentliche Dosis beträgt üblicherweise 200 mg Dapson und 50 mg Pyrimethamin (beides oral gegeben).*

##### **13.7 Behandlungsdauer:**

*Die Prophylaxe kann wieder abgesetzt werden, wenn die CD4-Zellen unter antiretroviraler Therapie angestiegen sind und mindestens drei Monate über 200/ $\mu$ l liegen. 13.8 Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?*

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

*Bei Unverträglichkeit oder Unwirksamkeit (TE-Episode trotz erfolgter Einnahme)*

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

*Unverträglichkeit von Dapson bei Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase Mangel. Deshalb ist vor Einsatz des Medikaments eine Bestimmung der G6DH erforderlich.*

### **13.10 Weitere Besonderheiten:**

*Keine*

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

„XXV. Dapson + Pyrimethamin zur Toxoplasmoseprophylaxe“.

Änderungen im Vergleich zum ergänzenden Fazit der Expertengruppe ergeben sich in Bezug auf die weitergehende Konkretisierung der Off-Label-Indikation. In ihrem Fazit benennt die Expertengruppe eine „Spezielle Patientengruppe“ sowie „Patienten, die nicht behandelt werden sollen“. Da dies relevante Angaben auch für die Indikation sind, in denen ein Off-Label-Use gerechtfertigt sein kann, wird aus Gründen der Klarstellung bereits an dieser Stelle auf Spezifikationen der in Frage kommenden bzw. ausgeschlossenen Patientengruppen verwiesen.

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.