

# Tragende Gründe



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

## **zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI – Off-Label-Use Cotrimoxazol zur Prophylaxe der Toxoplasmose- Enzephalitis**

Vom 17. April 2014

### **Inhalt**

<b>1. Rechtsgrundlage</b> .....	<b>2</b>
<b>2. Eckpunkte der Entscheidung</b> .....	<b>3</b>
<b>3. Bürokratiekostenermittlung</b> .....	<b>4</b>
<b>4. Verfahrensablauf</b> .....	<b>4</b>
<b>5. Bewertungsverfahren</b> .....	<b>6</b>
<b>6. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens</b> .....	<b>8</b>
<b>6.1 Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens</b> .....	<b>10</b>
<b>6.2 Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen</b> .....	<b>26</b>
<b>7. Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs nach § 84 AMG</b> .....	<b>26</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 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 halbiertes 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.

Aus dem Stellungnahmeverfahren haben sich keine Änderungs- oder Ergänzungshinweise ergeben, insofern stellen die vorliegenden Tragenden Gründe den aktuellen Stand der Zusammenfassenden Dokumentation dar.

Der Beschluss wird hinsichtlich der Dosierungsangaben dahingehend klargestellt, dass sich das angegebene Dosierungsregime allein auf die Anwendung bei Erwachsenen bezieht. Bereits dem Fazit der Expertengruppe, die der G-BA seiner Entscheidung zu Grunde gelegt hat, ist die Einschränkung zu entnehmen, dass „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)“ wenngleich die Wirkung sowohl bei Erwachsenen wie auch bei Kindern und Säuglingen belegt ist. Um einem Fehlverständnis des Beschlusses hinsichtlich der Reichweite der Empfehlung zur Dosierung vorzubeugen, erfolgt ein entsprechend redaktionell klarstellender Einschub „für Erwachsene“ unter j) Dosierung auch im Beschluss selbst, für den es keiner erneuten Durchführung eines Stellungnahmeverfahrens bedarf.

Zudem wird der Beschluss hinsichtlich der Angaben von Nebenwirkungen im Off-Label-Use klarstellend geändert und der Halbsatz „,deren Art, Ausmaß oder Ergebnis von den in der Fachinformation genannten abweichen,“ gestrichen. Damit soll möglichen Missverständnissen zur Meldepflicht von Nebenwirkungen vorgebeugt werden. Auch hierfür bedarf es keiner erneuten Durchführung eines Stellungnahmeverfahrens.

### **3. Bürokratiekostenermittlung**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. 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 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.

Der Unterausschuss wurde in seiner Sitzung am 11. März 2014 über den Eingang der Stellungnahme der Bundesärztekammer (BÄK) informiert. Da die BÄK ausweislich ihrer eingereichten Stellungnahme keine Ergänzungs- oder Änderungshinweise zur geplanten Umsetzung der Empfehlung der Expertengruppe in die Arzneimittel-Richtlinie hatte, konnte von der Durchführung eines mündlichen Anhörungsverfahrens ausnahmsweise abgesehen werden.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Beschlussvorlage in der Sitzung am 11. März 2014 einschließlich einer klarstellenden Ergänzung zur Dosierung konsentiert.

In der Sitzung des Unterausschusses am 8. April 2014 wurde eine Klarstellung in Bezug auf die Formulierung der Verpflichtung zur Meldung von Nebenwirkungen konsentiert.

### 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
UA Arzneimittel	11. März 2014	Information über eingegangene Stellungnahmen Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage VI
UA Arzneimittel	8. April 2014	Beratung und Konsentierung einer klarstellenden Änderung im Beschlussentwurf zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage VI
Plenum	17. April 2014	Beschlussfassung

Berlin, den 17. April 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hecken

## 5. 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.

### 5.1 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.

## 5.2 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 hinsichtlich der Nennung von Patienten, die nicht behandelt werden sollen sowie unter der Angabe zu 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.

Der Beschluss wird hinsichtlich der Dosierungsangaben dahingehend klargestellt, dass sich das angegebene Dosierungsregime allein auf die Anwendung bei Erwachsenen bezieht. Bereits dem Fazit der Expertengruppe, die der G-BA seiner Entscheidung zu Grunde gelegt hat, ist die Einschränkung zu entnehmen, dass „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)“ wenngleich die Wirkung sowohl bei Erwachsenen wie auch bei Kindern und Säuglingen belegt ist. Um einem Fehlverständnis des Beschlusses hinsichtlich der Reichweite der Empfehlung zur Dosierung vorzubeugen, erfolgt ein entsprechend redaktionell klarstellender Einschub „für Erwachsene“ unter j) Dosierung auch im Beschluss selbst, für den es keiner erneuten Durchführung eines Stellungnahmeverfahrens bedarf.

Zudem wird der Beschluss hinsichtlich der Angaben von Nebenwirkungen im Off-Label-Use klarstellend geändert und der Halbsatz „deren Art, Ausmaß oder Ergebnis von den in der Fachinformation genannten abweichen,“ gestrichen. Damit soll möglichen Missverständnissen zur Meldepflicht von Nebenwirkungen vorgebeugt werden. Auch hierfür bedarf es keiner erneuten Durchführung eines Stellungnahmeverfahrens.

## 6. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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 wurden 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

Gemäß § 91 Abs. 5 SGB V i. V. m. 1. Kapitel § 11 Abs. 2 der Verfahrensordnung des G-BA wurde zudem der Bundesärztekammer Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben, da der Gegenstand des Beschlusses die Berufsausübung der Ärzte berührt.

Darüber hinaus wurde die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht (BAnz AT 16.01.2014 B8).





## **Bundesministerium für Gesundheit**

### **Bekanntmachung des Gemeinsamen Bundesausschusses gemäß § 91 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)**

**Vom 10. Dezember 2013**

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses hat am 10. Dezember 2013 beschlossen, folgende Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie einzuleiten:

- Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage VI – Off-Label-Use:  
Cotrimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol) zur Prophylaxe von Pneumocystis-Pneumonien
- Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage VI – Off-Label-Use:  
Cotrimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol) zur Prophylaxe der Toxoplasmose-Enzephalitis
- Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage VI – Off-Label-Use:  
Dapson + Pyrimethamin zur Toxoplasmoseprophylaxe
- Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage VI – Off-Label-Use:  
Atovaquon + Pyrimethamin zur Prophylaxe der Toxoplasmose-Enzephalitis

Gemäß § 92 Absatz 3a SGB V ist 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 zu den beabsichtigten Änderungen der Arzneimittel-Richtlinie Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Die entsprechenden Entwürfe zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie werden zu diesem Zweck folgenden Organisationen und Verbänden mit der Bitte um Abgabe sachverständiger Stellungnahmen mit Schreiben vom 14. Januar 2014 zugeleitet:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z), Bundesvereinigung deutscher Apothekerverbände (ABDA), Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI), Verband Forschender Arzneimittelhersteller (VFA), Bundesverband der Arzneimittelhersteller e.V. (BAH), Pro Generika e.V., Bundesverband der Arzneimittelimporteure e.V. (BAI), Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e.V., Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e.V., Gesellschaft für Phytotherapie e.V.

Stellungnahmen zu diesen Entwürfen einschließlich Literatur sowie Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis sind in elektronischer Form (z. B. per CD/DVD oder per E-Mail) als Word-Datei bzw. die Literatur als PDF-Dateien bis zum

13. Februar 2014

zu richten an:

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Abteilung Arzneimittel  
Wegelystraße 8  
10623 Berlin

E-Mail zu Anlage VI: [off-label-use@g-ba.de](mailto:off-label-use@g-ba.de)

Betroffene pharmazeutische Unternehmen, die nicht Mitglieder der oben genannten Verbände sind, erhalten die Entwürfe sowie die Tragenden Gründe bei der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die Beschlüsse und die Tragenden Gründe können auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) eingesehen werden.

Berlin, den 10. Dezember 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Hecken

## 6.1 Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

An die  
Stellungnahmeberechtigten  
nach § 92 Abs. 3a SGB V

gemäß § 91 SGB V  
Unterausschuss  
"Arzneimittel"

Besuchsadresse:  
Wegelystraße 8  
10623 Berlin

Ansprechpartner/in:  
Dr. Petra Nies  
Abteilung Arzneimittel

Telefon:  
030 275838210

Telefax:  
030 275838205

E-Mail:  
arzneimittel@g-ba.de

Internet:  
www.g-ba.de

Unser Zeichen:  
PN/uh

Datum:  
14. Januar 2014

**Stellungnahmeverfahren zu der Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage VI, Off-Label-Use: Ergänzung in Teil A: „XXIV. Cotrimoxazol (Trimethoprim / Sulfamethoxazol) zur Prophylaxe der Toxoplasmose-Enzephalitis“**

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 10. Dezember 2013 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung einzuleiten. Anlage VI der AM-RL soll wie folgt ergänzt werden:

- **in Teil A um XXIV. Cotrimoxazol (Trimethoprim / Sulfamethoxazol) zur Prophylaxe der Toxoplasmose-Enzephalitis**

Im Rahmen Ihres Stellungnahmerechts nach § 92 Abs. 3a SGB V erhalten Sie bis zum

**13. Februar 2014**

Gelegenheit zur Abgabe Ihrer Stellungnahme. Später bei uns eingegangene Stellungnahmen können nicht berücksichtigt werden.

Bitte begründen Sie Ihre Stellungnahme zum Richtlinienentwurf durch Literatur (z. B. relevante Studien). Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Anbei erhalten Sie das Begleitblatt „Literaturverzeichnis“. Wir weisen darauf hin, dass nur Literatur, die im Volltext vorliegt, berücksichtigt werden kann.

Mit Abgabe einer Stellungnahme erklären Sie sich 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.

Der Gemeinsame Bundesausschuss ist eine juristische Person des öffentlichen Rechts nach § 91 SGB V. Er wird gebildet von:  
Deutsche Krankenhausgesellschaft, Berlin · GKV Spitzenverband, Berlin ·  
Kassenärztliche Bundesvereinigung, Berlin · Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung, Köln

Ihre Stellungnahme einschließlich Literatur sowie Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis richten Sie bitte in elektronischer Form (z. B. per CD/DVD oder per E-Mail) als Word-Datei bzw. die Literatur als PDF-Dateien an:

**Gemeinsamer Bundesausschuss  
Unterausschuss Arzneimittel  
Wegelystraße 8  
10623 Berlin  
off-label-use@g-ba.de**

Die Abfrage zur Bestätigung der Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauches nach § 84 AMG erfolgt zu einem späteren Zeitpunkt.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gern zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen



i. A. Dr. Petra Nies  
stv. Abteilungsleiterin



## Gemeinsamer Bundesausschuss

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10696 Berlin

Bundesärztekammer  
Herrn  
Dr. rer. nat. Ulrich Zorn, MPH  
Leiter Dezernat 3 – Qualitätsmanagement,  
Qualitätssicherung und Patientensicherheit  
Herbert-Lewin-Platz 1  
10623 Berlin

gemäß § 91 SGB V  
Unterausschuss  
"Arzneimittel"

Besuchsadresse:  
Wegelystraße 8  
10623 Berlin

Ansprechpartner/in:  
Dr. Petra Nies  
Abteilung Arzneimittel

Telefon:  
030 275838210

Telefax:  
030 275838205

E-Mail:  
arzneimittel@g-ba.de

Internet:  
www.g-ba.de

Unser Zeichen:  
PN/uh

Datum:  
14. Januar 2014

### Stellungnahmemöglichkeit der Bundesärztekammer nach § 91 Abs. 5 SGB V zu einer Änderung der Arzneimittel-Richtlinie

Sehr geehrter Herr Dr. Zorn,

gemäß § 91 Absatz 5 SGB V ist bei Beschlüssen des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), deren Gegenstand die Berufsausübung der Ärzte berührt, der Bundesärztekammer Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Der Unterausschuss Arzneimittel des G-BA hat in seiner Sitzung am 10. Dezember 2013 beschlossen, ein Stellungsverfahren zur Änderung der Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie einzuleiten. Anlage VI der AM-RL soll im Teil A um:

- **XXIV. Cotrimoxazol (Trimethoprim / Sulfamethoxazol) zur Prophylaxe der Toxoplasmosen-Enzephalitis** ergänzt werden.

Der Gemeinsame Bundesausschuss soll in der 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.

Der Gemeinsame Bundesausschuss ist eine juristische Person des öffentlichen Rechts nach § 91 SGB V. Er wird gebildet von:  
Deutsche Krankenhausgesellschaft, Berlin · GKV Spitzenverband, Berlin ·  
Kassenärztliche Bundesvereinigung, Berlin · Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung, Köln

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.

Gemäß § 91 Abs. 5 SGB V i. V. m. 1. Kapitel § 11 Abs. 2 der Verfahrensordnung des G-BA wird der Bundesärztekammer Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben, da ein allgemeiner Hinweis zur Meldung von Nebenwirkungen aufgenommen werden soll.

Im Rahmen Ihres Stellungnahmerechts nach § 91 Abs. 5a SGB V erhalten Sie bis zum

**13. Februar 2014**

Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme zum beigefügten Beschluss. Später bei uns eingegangene Stellungnahmen können nicht berücksichtigt werden.

Mit Abgabe einer Stellungnahme erklären Sie sich 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.

Ihre Stellungnahme richten Sie bitte in elektronischer Form (z. B. per CD/DVD oder per E-Mail) als Word-Datei bzw. die Literatur als PDF-Dateien an:

**Gemeinsamer Bundesausschuss  
Unterausschuss Arzneimittel  
Wegelystraße 8  
10623 Berlin  
off-label-use@g-ba.de**

Bitte begründen Sie Ihre Stellungnahme zum Richtlinienentwurf durch Literatur (z. B. relevante Studien). Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Anbei erhalten Sie das Begleitblatt „Literaturverzeichnis“. Wir weisen darauf hin, dass nur Literatur, die im Volltext vorliegt, berücksichtigt werden kann.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gern zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen



i. A. Dr. Petra Nies  
stv. Abteilungsleiterin

## Erläuterungen zur Erstellung von Literaturlisten als Anlage Ihrer Stellungnahme

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur die beigefügte Tabellen-Vorlage „Literaturverzeichnis“.

Für jede Literaturstelle sind immer 3 Felder (Zeilen) vorgegeben. Bitte tragen Sie Autoren, Titel und Quellenangabe in die dafür vorgesehenen Zeilen entsprechend des u.a. Musters ein.

Muster		
Nr.	Feldbezeichnung	Text
1	AU:	(Autoren, Körperschaft, Herausgeber: getrennt durch Semikolon)
	TI:	(Titel)
	SO:	(Quelle, d.h. Zeitschrift oder Internetadresse oder Ort: Verlag. Jahr)

Bitte verwenden Sie diese Tabellenstruktur unverändert inklusive der vorgegebenen Feldbezeichnungen.

Die korrekte Eingabe für unterschiedliche Literaturtypen finden Sie im folgenden Beispiel:

Literaturliste [*Institution/Firma*]

Beispiel	Nr.	Feldbezeichnung	Text
<i>Zeitschriften- artikel</i>	1	AU:	Bruno MJ
		TI:	Endoscopic ultrasonography
		SO:	Endoscopy; 35 (11); 920-932 /2003/
<i>Zeitschriften- artikel</i>	2	AU:	National Guideline Clearinghouse; National Kidney Foundation
		TI:	Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure
		SO:	Am J Kidney Dis; 35 (6 Suppl 2); S1-140 /2000/
<i>Buch</i>	3	AU:	Stein J; Jauch KW (Eds)
		TI:	Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie
		SO:	Berlin: Springer. 2003
<i>Internet- dokument</i>	4	AU:	National Kidney Foundation
		TI:	Adult guidelines. Maintenance Dialysis. Nutritional Counseling and Follow-Up
		SO:	<a href="http://www.kidney.org/professionals/doqi/doqi/nut_a19.html">http://www.kidney.org/professionals/doqi/doqi/nut_a19.html</a>
<i>HTA-Doku- ment</i>	5	AU:	Cummins C; Marshall T; Burls A
		TI:	Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) feeding in the enteral nutrition of dysphagic stroke patients
		SO:	Birmingham: WMHTAC. 2000

**Stellungnahmeverfahren zum Thema „Anlage VI – Off-Label-Use Cotrimoxazol zur Prophylaxe der Toxoplasmose-Enzephalitis“**

Literaturliste [Hier Institution / Firma eingeben] Indikation [Hier zutreffende Indikation eingeben]

Nr.	Feldbezeichnung	Text
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	



# Beschluss



## **des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): VI – Off-Label- Use Cotrimoxazol zur Prophylaxe der Toxoplasmose- Enzephalitis**

Vom 10. Dezember 2013

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 10. Dezember 2013 die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am T. Monat JJJJ BAnz AT TT.MM.JJJJ V [X], beschlossen:

- I. Der Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie wird in Teil A eine Ziffer XXIV wie folgt angefügt:  
„XXIV. Cotrimoxazol (Trimethoprim / Sulfamethoxazol) zur Prophylaxe der Toxoplasmose-Enzephalitis
1. Hinweise zur Anwendung von Cotrimoxazol (Trimethoprim / Sulfamethoxazol) zur Prophylaxe der Toxoplasmose-Enzephalitis gemäß § 30 Abs. 2 AM-RL
  - a) Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation):  
Primärprophylaxe der Toxoplasmose-Enzephalitis (TE) bei Patienten mit  $<100$  CD4-Lymphozyten/ $\mu$ l
  - b) Behandlungsziel:  
Verhinderung einer TE
  - c) Welche Wirkstoffe sind für die entsprechende Indikation zugelassen?  
keine
  - d) Spezielle Patientengruppe:  
alle HIV-Patienten mit  $CD4 < 100/\mu$ l (oder  $<14\%$ ) ohne bisherige TE, insbesondere Toxoplasma gondii – seropositive Patienten
  - e) Patienten, die nicht behandelt werden sollen:  
Patienten mit Cotrimoxazol- Unverträglichkeit im Sinn einer allergischen Reaktion. Bei seronegativen Patienten kann die TE Prophylaxe entfallen, da es sich bei der TE um eine Reaktivierung nach durchgemachter Serokonversion handelt.
  - f) Dosierung:  
80mg/400mg oral einmal täglich oder 160mg/800mg dreimal wöchentlich (z.B. Montag / Mittwoch / Freitag).

- g) Behandlungsdauer:  
Behandlung bis die CD4 Zellen wenigstens 3 Monate lang oberhalb von 200/µl stabil sind
- h) 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/µl stabil sind
- i) Nebenwirkungen/Wechselwirkungen, wenn diese über die zugelassene Fachinformation hinausgehen oder dort nicht erwähnt sind:  
Nach der Berufsordnung der Ärzte sind Verdachtsfälle von Nebenwirkungen, deren Art, Ausmaß oder Ergebnis von den in der Fachinformation genannten abweichen, der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) bzw. der zuständigen Bundesoberbehörde zu melden. Dies gilt auch für Arzneimittel, die im Off-Label-Use eingesetzt werden. Auch für Patienten besteht die Möglichkeit, Nebenwirkungen direkt an die Bundesoberbehörden zu melden.
- j) Weitere Besonderheiten:  
entfällt
- k) Zustimmung der pharmazeutischen Unternehmer:  
Die folgenden pharmazeutischen Unternehmer haben für ihre Cotrimoxazol-haltigen Arzneimittel eine Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs abgegeben (Haftung des pharmazeutischen Unternehmers), sodass ihre Arzneimittel für die vorgenannte Off-Label-Indikation verordnungsfähig sind:  
*wird ergänzt*  
Nicht verordnungsfähig sind in diesem Zusammenhang die Cotrimoxazol-haltigen Arzneimittel der  
*wird ergänzt*  
, da keine entsprechende Erklärung vorliegt.

2. Anforderungen an eine Verlaufsdokumentation gemäß § 30 Abs. 4 AM-RL:  
entfällt.“

II. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach ihrer Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 10. Dezember 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hecken

# 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

1. Rechtsgrundlage .....	2
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	3
3. Verfahrensablauf .....	4
4. Bewertungsverfahren.....	6

## 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 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 der „Off-Label-Einsatz“ von Cotrim nicht nur gerechtfertigt sondern erforderlich ist. Diese Prophylaxe ist auch inationalen 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 halbiertes 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 Kosentierung 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 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)	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 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.

## 6.2 Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Bundesärztekammer (BÄK)	13. Februar 2014

Ausweislich ihrer Stellungnahme hat die BÄK keine Ergänzungs- oder Änderungshinweise.

## 7. Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs nach § 84 AMG

Im Nachgang zum Stellungnahmeverfahren wurden auf Basis einer seitens der Geschäftsstelle Kommissionen des BfArM übermittelten Adressliste die pharmazeutischen Unternehmer, die eine Zulassung für ein Cotrimoxazol -haltiges Arzneimittel besitzen, angeschrieben und um Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs ihrer Cotrimoxazol-haltigen Arzneimittel zur Prophylaxe der Toxoplasmosis-Enzephalitis gebeten.

Die pharmazeutischen Unternehmer, die schriftlich eine Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs ihrer Arzneimittel nach § 84 AMG erklärt haben, werden in der Arzneimittel-Richtlinie entsprechend namentlich genannt.