

Tragende Gründe



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

Vom 22. Mai 2014

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
3. Bürokratiekostenermittlung.....	3
4. Verfahrensablauf	4

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 aktualisierte Bewertung der Expertengruppe Off-Label im Fachbereich Infektiologie mit 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, 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/ μ 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 Prophylaxe der Toxoplasmose- Enzephalitis“
umzusetzen.

Aus der im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens eingegangenen Stellungnahme haben sich keine Änderungen zum Richtlinienentwurf ergeben.

Dem Hinweis der Bundesärztekammer auf die Verwendung des spezifischeren Bezeichnung „Toxoplasmose-Enzephalitis“ wird gefolgt und die Ergänzung der AM-RL in Anlage VI wie folgt klarstellend formuliert: „XXV. Dapson + Pyrimethamin zur Prophylaxe der Toxoplasmose- Enzephalitis“. Gleiches gilt für den einleitenden Satz zu dieser Regelung.

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. 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 aktualisierte Bewertung der Expertengruppe zur Anwendung von Dapson + Pyrimethamin zur 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.

Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens ist eine Stellungnahme eingegangen. Eine mündliche Anhörung wurde jedoch nicht durchgeführt, da der stellungnahmeberechtigte pharmazeutische Unternehmer von seinem Recht auf Anhörung keinen Gebrauch gemacht hat.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Beschlussvorlage in der Sitzung am 8. April 2014 konsentiert.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung der AG/ UA	Datum	Beratungsgegenstand
Übermittlung der Bewertung der Expertengruppe Off-Label zur Anwendung von Dapson zur Toxoplasmoseprophylaxe in Kombination mit Pyrimethamin mit Schreiben vom 7. Februar 2011		
AG Off-Label-Use	15. April 2011 29. Juli 2011 24. Oktober 2011 11. Januar 2012	Beratung der Empfehlung der Expertengruppe zur Anwendung von Dapson zur Toxoplasmoseprophylaxe in Kombination mit Pyrimethamin
UA Arzneimittel	6. / 7. Februar 2012	Bericht aus der AG Off-Label-Use Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage zur Beauftragung der ergänzenden Bewertung von Cotrimoxazol zur Toxoplasmoseprophylaxe und zur Prophylaxe von Pneumocystis Pneumonien
Plenum	15. März 2012	Beauftragung der ergänzenden Bewertung von Cotrimoxazol zur Toxoplasmoseprophylaxe und zur Prophylaxe von Pneumocystis Pneumonien

Übermittlung der aktualisierten Bewertung der Expertengruppe Off-Label zur Anwendung von Dapson + Pyrimethamin zur Toxoplasmosese prophylaxe 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 zur Toxoplasmosese prophylaxe
UA Arzneimittel	10. Dezember 2013	Annahme der Empfehlung, Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage und Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage VI
UA Arzneimittel	11. März 2014	Information über eingegangene schriftliche Stellungnahmen
AG Off-Label-Use	16. März 2014	Beratung der eingegangenen schriftliche Stellungnahme
UA Arzneimittel	8. April 2014	Termin der mündlichen Anhörung (entfallen)
UA Arzneimittel	8. April 2014	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage VI
Plenum	22. Mai 2014	Beschlussfassung

Berlin, den 22. Mai 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken