

**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

A.	Tragende Gründe und Beschluss	2
1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
3.	Bürokratiekostenermittlung	4
4.	Verfahrensablauf	4
5.	Beschluss	6
6.	Anhang	8
6.1	Prüfung nach § 94 Abs. 1 SGB V	8
6.2	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	9
B.	Bewertungsverfahren	11
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	13
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	15
2.	Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen	31
3.	Auswertung der Stellungnahmen	31

A. Tragende Gründe und Beschluss

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 der 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 Toxoplasmoseprophylaxe 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 Toxoplasmoseprophylaxe
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

Beschluss

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

Vom 22. Mai 2014

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 22. Mai 2014 beschlossen, die 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 22. Mai 2014 (BAnz AT 11.08.2014 B2), wie folgt zu ändern:

- I. Der Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie wird in Teil A eine Ziffer XXV wie folgt angefügt:
„XXV. Dapson + Pyrimethamin zur Prophylaxe der Toxoplasmose- Enzephalitis
1. Hinweise zur Anwendung von Dapson + Pyrimethamin zur Prophylaxe der Toxoplasmose- Enzephalitis gemäß § 30 Abs. 2 AM-RL
 - a) Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation):
Dapson + Pyrimethamin zur Prophylaxe der zerebralen Toxoplasmose (siehe „Spezielle Patientengruppe“, „Patienten, die nicht behandelt werden sollen“).
 - b) Behandlungsziel:
Verhinderung von Episoden zerebraler Toxoplasmosen.
 - c) 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.
 - d) Speziellen Patientengruppe:
Toxoplasma gondii- seropositive HIV-Patienten oder andere Patienten mit schwerem Immundefekt (unter 100 CD4-Zellen/ μ l) und mit gleichzeitiger Unverträglichkeit für Cotrimoxazol (Trimethoprim / Sulfamethoxazol).
 - e) Patienten, die nicht behandelt werden sollen:
Patienten mit nur geringgradigem Immundefekt und Patienten, die Cotrimoxazol (Trimethoprim / Sulfamethoxazol) tolerieren.

- f) Dosierung:
Die wöchentliche Dosis beträgt üblicherweise 200 mg Dapson und 50 mg Pyrimethamin (beides oral gegeben).
- g) Behandlungsdauer:
Die Prophylaxe kann wieder abgesetzt werden, wenn die CD4-Zellen unter antiretroviraler Therapie angestiegen sind und mindestens drei Monate über 200/µl liegen.
- h) Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?
Bei Unverträglichkeit oder Unwirksamkeit (Toxoplasmose-Enzephalitis-Episode trotz erfolgter Einnahme).
- i) Nebenwirkungen/Wechselwirkungen im Off-Label-Use, wenn diese über die zugelassene Fachinformation hinausgehen oder dort nicht erwähnt sind:
Unverträglichkeit von Dapson bei Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase (G6DH)-Mangel. Deshalb ist vor Einsatz des Medikaments eine Bestimmung der G6DH erforderlich.
Nach der Berufsordnung der Ärzte sind Verdachtsfälle von Nebenwirkungen 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 Dapson- und/oder Pyrimethamin-haltigen Arzneimittel eine Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs abgegeben (Haftung des pharmazeutischen Unternehmers), sodass ihre Arzneimittel für die vorgenannte Off-Label-Indikation verordnungsfähig sind: RIEMSER Pharma GmbH und GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG.

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

II. Die Änderung 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 veröffentlicht.

Berlin, den 22. Mai 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

6. Anhang

6.1 Prüfung nach § 94 Abs. 1 SGB V



Bundesministerium
für Gesundheit

Bundesministerium für Gesundheit, 11055 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss
Wegelystraße 8
10623 Berlin

REFERAT 213
BEARBEITET VON Adina Wiebe
HAUSANSCHRIFT Friedrichstraße 108, 10117 Berlin
POSTANSCHRIFT 11055 Berlin
TEL +49 (0)30 18 441-4242
FAX +49 (0)30 18 441-3788
E-MAIL 213@bmg.bund.de
INTERNET www.bundesgesundheitsministerium

vorab per Fax: 030/ 275838-105

Berlin, 28. Juli 2014
AZ 213 – 21432 - 01

Beschlüsse des Gemeinsamen Bundesausschusses gemäß § 91 SGB V vom 22. Mai 2014
hier: Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

1. Anlage VI – Off-Label-Use
Dapson + Pyrimethamin zur Prophylaxe der Toxoplasmose-Enzephalitis
2. Anlage VI – Off-Label-Use
Atovaquon + Pyrimethamin zur Prophylaxe der Toxoplasmose-Enzephalitis
3. Anlage VII – Hinweise zur Austauschbarkeit von Darreichungsformen (aut idem)
gemäß § 129 Abs. 1a SGB V:
Ergänzung neuer Gruppen austauschbarer Darreichungsformen und Aktualisierung bestehender Gruppen

Sehr geehrte Damen und Herren,

die von Ihnen gemäß § 94 SGB V vorgelegten o.a. Beschlüsse vom 22. Mai 2014 über Änderungen der Arzneimittel-Richtlinie werden nicht beanstandet.

Mit freundlichen Grüßen

Im Auftrag

Dr. Josephine Tautz

U-Bahn U6: Oranienburger Tor
S-Bahn S1, S2, S3, S7: Friedrichstraße
Straßenbahn M1

6.2 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Donnerstag, 21. August 2014
BANz AT 21.08.2014 B5
Seite 1 von 2

Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung
eines Beschlusses 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

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 22. Mai 2014 beschlossen, die 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 22. Mai 2014 (BANz AT 11.08.2014, B2), wie folgt zu ändern:

I.

Der Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie wird in Teil A eine Ziffer XXV wie folgt angefügt:

„XXV. Dapson + Pyrimethamin zur Prophylaxe der Toxoplasmose-Enzephalitis

1. Hinweise zur Anwendung von Dapson + Pyrimethamin zur Prophylaxe der Toxoplasmose-Enzephalitis gemäß § 30 Absatz 2 AM-RL

a) Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation):

Dapson + Pyrimethamin zur Prophylaxe der zerebralen Toxoplasmose (siehe „Spezielle Patientengruppe“, „Patienten, die nicht behandelt werden sollen“).

b) Behandlungsziel:

Verhinderung von Episoden zerebraler Toxoplasmosen.

c) 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.

d) Spezielle Patientengruppe:

Toxoplasma gondii-seropositive HIV-Patienten oder andere Patienten mit schwerem Immundefekt (unter 100 CD4-Zellen/ μ l) und mit gleichzeitiger Unverträglichkeit für Cotrimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol).

e) Patienten, die nicht behandelt werden sollen:

Patienten mit nur geringgradigem Immundefekt und Patienten, die Cotrimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol) tolerieren.

f) Dosierung:

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

g) Behandlungsdauer :

Die Prophylaxe kann wieder abgesetzt werden, wenn die CD4-Zellen unter antiretroviraler Therapie angestiegen sind und mindestens drei Monate über 200/ μ l liegen.

h) Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?

Bei Unverträglichkeit oder Unwirksamkeit (Toxoplasmose-Enzephalitis-Episode trotz erfolgter Einnahme).

i) Nebenwirkungen/Wechselwirkungen im Off-Label-Use, wenn diese über die zugelassene Fachinformation hinausgehen oder dort nicht erwähnt sind:

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

Nach der Berufsordnung der Ärzte sind Verdachtsfälle von Nebenwirkungen 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

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur gemäß § 2 Nr. 3 Signaturgesetz (SigG) versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.



k) Zustimmung der pharmazeutischen Unternehmer:

Die folgenden pharmazeutischen Unternehmer haben für ihre Dapson- und/oder Pyrimethamin-haltigen Arzneimittel eine Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs abgegeben (Haftung des pharmazeutischen Unternehmers), sodass ihre Arzneimittel für die vorgenannte Off-Label-Indikation verordnungsfähig sind: RIEMSER Pharma GmbH und GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG.

2. Anforderungen an eine Verlaufsdocumentation gemäß § 30 Absatz 4 AM-RL:
entfällt“

II.

Die Änderung 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 veröffentlicht.

Berlin, den 22. Mai 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Hecken

B. Bewertungsverfahren

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/ μ 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/ μ 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, veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

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

„XXV. Dapson + Pyrimethamin zur Prophylaxe der Toxoplasmose-Enzephalitis“.

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.

Dem Hinweis der Bundesärztekammer auf die Verwendung der 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.

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 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 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.	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

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 Stellungsnahmeverfahren 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 Ärztegesellschaften 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

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 eingesehen werden.

Berlin, den 10. Dezember 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Hecken

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

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

Stellungnahmeverfahren zu der Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage VI, Off-Label-Use: Ergänzung in Teil A: „XXV. Dapson + Pyrimethamin zur Toxoplasmos prophylaxe“

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 XXV. Dapson + Pyrimethamin zur Toxoplasmos prophylaxe

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 · Kassenärztliche 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, 10506 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 275638210

Telefax:
030 275638205

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 Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie einzuleiten. Anlage VI der AM-RL soll im Teil A um:

- **XXV. Dapson + Pyrimethamin zur Toxoplasmoseprophylaxe**

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 - Kassenärztliche 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
Zeitschriften- artikel	1	AU:	Bruno MJ
		TI:	Endoscopic ultrasonography
		SO:	Endoscopy; 35 (11); 920-932 /2003/
Zeitschriften- artikel	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/
Buch	3	AU:	Stein J; Jauch KW (Eds)
		TI:	Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie
		SO:	Berlin: Springer. 2003
Internet- dokument	4	AU:	National Kidney Foundation
		TI:	Adult guidelines. Maintenance Dialysis. Nutritional Counseling and Follow-Up
		SO:	http://www.kidney.org/professionals/doqi/doqi/nut_a19.html
HTA-Doku- ment	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

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

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 XXV wie folgt angefügt:
„XXV. Dapson + Pyrimethamin zur Toxoplasmoseprophylaxe
1. Hinweise zur Anwendung von Dapson + Pyrimethamin zur Toxoplasmoseprophylaxe gemäß § 30 Abs. 2 AM-RL
 - a) Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation):
Dapson + Pyrimethamin zur Prophylaxe der zerebralen Toxoplasmose (siehe „Spezielle Patientengruppe“ „Patienten, die nicht behandelt werden sollen“)
 - b) Behandlungsziel:
Verhinderung von Episoden zerebraler Toxoplasmosen
 - c) 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
 - d) Speziellen Patientengruppe:
Toxoplasma gondii- seropositive HIV-Patienten oder andere Patienten mit schwerem Immundefekt (unter 100 CD4-Zellen/µl) und mit gleichzeitiger Unverträglichkeit für Cotrimoxazol (Trimethoprim / Sulfamethoxazol)
 - e) Patienten, die nicht behandelt werden sollen:
Patienten mit nur geringgradigem Immundefekt und Patienten, die Cotrimoxazol (Trimethoprim / Sulfamethoxazol) tolerieren
 - f) Dosierung:
Die wöchentliche Dosis beträgt üblicherweise 200 mg Dapson und 50 mg Pyrimethamin (beides oral gegeben).

- g) Behandlungsdauer :
Die Prophylaxe kann wieder abgesetzt werden, wenn die CD4-Zellen unter antiretroviraler Therapie angestiegen sind und mindestens drei Monate über 200/ μ l liegen.
- h) Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?
Bei Unverträglichkeit oder Unwirksamkeit Toxoplasmose-Enzephalitis-Episode trotz erfolgter Einnahme)
- i) Nebenwirkungen/Wechselwirkungen, wenn diese über die zugelassene Fachinformation hinausgehen oder dort nicht erwähnt sind
Unverträglichkeit von Dapson bei Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase (G6DH) Mangel. Deshalb ist vor Einsatz des Medikaments eine Bestimmung der G6DH erforderlich.
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 Dapson- und/oder Pyrimethamin-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 Dapson- und/oder Pyrimethamin-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 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 Dapson + Pyrimethamin zur Toxoplasmoseprophylaxe

Vom 10. Dezember 2013

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	3
3. Verfahrensablauf	3
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 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 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 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)	Ubierstraße 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/ μ 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/ μ 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, 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.

2. Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Bundesärztekammer	13.02.2014

3. Auswertung der Stellungnahmen

In ihrer Stellungnahme vom 13. Februar 2014 weist die Bundesärztekammer (BÄK) darauf hin, dass für die hier bewertete Kombination Dapson/Pyrimethamin als Anwendungsbereich „Toxoplasmoseprophylaxe“ genannt würde, während bei der parallel unternommenen Bewertung von Cotrimazol spezifischer von „Toxoplasmose-Enzephalitis“ die Rede sei. Auch die Expertengruppe beziehe ihre Ausarbeitung auf die Toxoplasmose-Enzephalitis (TE).

Insofern wird angeregt zu prüfen, ob nicht auch für die Anwendung von Dapson/Pyrimethamin die Fokussierung auf die ZNS-Folgen einer Toxoplasma-Infektion in der AM-RL (bzw. in deren Anhang) klar zu erkennen gegeben werden sollte.

Bewertung:

Dem Hinweis der Bundesärztekammer wird gefolgt.

Beschlussempfehlung:

Die Ergänzung der AM-RL in Anlage VI wie folgt bezeichnet: „XXV. Dapson + Pyrimethamin zur Prophylaxe der Toxoplasmose- Enzephalitis“. Zudem wird auch der einleitende Satz unter 1. wie folgt formuliert:

„1. Hinweise zur Anwendung von Dapson + Pyrimethamin zur Prophylaxe der Toxoplasmose- Enzephalitis gemäß § 30 Abs. 2 AM-RL“