

# 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 Tamsulosin bei Urolithiasis (als medikamentöse expulsive Therapie auch nach Lithotripsie)**

Vom 6. November 2018

### **Inhalt**

|            |   |          |
|------------|---|----------|
| <b>1.</b>  | <b>Rechtsgrundlage .....</b>                                  | <b>2</b> |
| <b>2.</b>  | <b>Eckpunkte der Entscheidung.....</b>                        | <b>2</b> |
| <b>3.</b>  | <b>Verfahrensablauf .....</b>                                 | <b>4</b> |
| <b>3.1</b> | <b>Stellungnahmeberechtigte nach § 92 Abs. 3a SGB V .....</b> | <b>5</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 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 30. Dezember 2016 wurde dem G-BA durch die Geschäftsstelle Kommissionen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) eine Bewertung der Expertengruppe Off-Label im Fachbereich Innere Medizin nach § 35c Abs. 1 SGB V vom 11. Oktober 2016 zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis zur Anwendung von „Tamsulosin bzw. Doxazosin bei Urolithiasis (als medikamentöse expulsive Therapie auch nach Lithotripsie)“ zugeleitet.

Die Expertengruppe kam zum damaligen Zeitpunkt zu dem Ergebnis, dass keine ausreichende Evidenz für eine positive Empfehlung von Tamsulosin und Doxazosin vorliegt.

Unter Berücksichtigung einer Nachfrage des G-BA hinsichtlich zu erwartender neuerer relevanter Literatur wurden dem G-BA mit Schreiben vom 3. September 2018 zwei Addenda mit Stand 10.07.2017 und 12.06.2018 übermittelt.

Basierend auf der bisherigen Bearbeitung der Literatur und dem Addendum I und II kommt die Expertengruppe zu folgendem abgeändertem Fazit:

*„Eine MET mithilfe von Tamsulosin ist bei allen Steinpatienten mit Harnleitersteinen >5 mm unabhängig der Lokalisation und bei allen Pat. nach Lithotripsie und einer ESWL gerechtfertigt. Zusätzlich kann sie supportiv, sollte die Standardschmerztherapie nicht ausreichend sein, verordnet werden. Wenn auch von einem Klasseneffekt ausgegangen wird, ist die Datenlage für den Einsatz von Doxazosin nicht der von Tamsulosin entsprechend und für ein positives Votum derzeit nicht ausreichend. Diese Empfehlung stimmt mit den Leitlinien der Deutschen und Europäischen Gesellschaft für Urologie<sup>1</sup> überein.“*

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

Infolge der Veröffentlichung der Bewertung von „Tamsulosin bzw. Doxazosin bei Urolithiasis (als medikamentöse expulsive Therapie auch nach Lithotripsie)“ hat das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) die betroffenen pharmazeutischen Unternehmer gebeten, eine Erklärung zur Anerkennung der betreffenden Anwendung als bestimmungsgemäßen Gebrauch (§ 84 AMG) abzugeben.

Die vom Unterausschuss Arzneimittel eingesetzte Arbeitsgruppe Off-Label-Use hat die Bewertung der Expertengruppe zur Anwendung von „Tamsulosin bzw. Doxazosin bei Urolithiasis (als medikamentöse expulsive Therapie auch nach Lithotripsie)“ überprüft.

Der Unterausschuss Arzneimittel ist nach Würdigung der Bewertung der Expertengruppe und der Beratungen der Arbeitsgruppe Off-Label-Use zu dem Ergebnis gekommen, die Empfehlung der Expertengruppe für den Wirkstoff Tamsulosin durch Ergänzung der Anlage VI in Teil A um eine Ziffer XXIX umzusetzen.

Hierzu im Einzelnen:

1. Im Abschnitt a) „Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation)“ wurden lediglich sprachliche Anpassungen im Sinne der Normenklarheit vorgenommen.
2. Im Abschnitt b) „Behandlungsziel“ wurde der Begriff „Schmerzmittelbedarf“ gestrichen, da die „Reduktion von Schmerzen“ als patientenrelevanter Endpunkt bereits aufgeführt ist und sich eine Verringerung des Schmerzmittelbedarfs daraus ergibt.
3. Bei den Ergänzungen in Abschnitt c) „Welche Wirkstoffe sind für das entsprechende Anwendungsgebiet zugelassen“ handelt es sich um klarstellende Hinweise bezüglich zugelassener Wirkstoffe zur Behandlung von Spasmen der ableitenden Harnwege.
4. Mit der Änderung in Abschnitt d) „Spezielle Patientengruppe“ wird der von der Off-Label-Indikation gemäß Abschnitt a) umfassten Patientengruppe Rechnung getragen.
5. Im Abschnitt f) „Dosierung“ wurden lediglich sprachliche Anpassungen im Sinne der Normenklarheit vorgenommen. Unter Berücksichtigung des Beschlusses vom 9. Oktober 2018 über die Einleitung eines Stellungsverfahren zur Änderung von § 30 Abs. 2 der Arzneimittel-Richtlinie sind die Angaben der Fachinformationen auch mit Blick auf die Anwendungshinweise zu berücksichtigen.
6. In Abschnitt h) „Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?“ wurde der Begriff „unerwünschte Nebenwirkungen“ zur Präzisierung in „nicht tolerierbare Nebenwirkungen“ geändert. Die Wörter „nach erfolgreicher Therapie“ wurden

---

1 S2k-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Metaphylaxe der Urolithiasis

gestrichen, da sich dies bereits aus den Angaben zur Behandlungsdauer in Abschnitt g) ergibt.

7. Die Änderung in Abschnitt i) „Nebenwirkungen/Wechselwirkungen, wenn diese über die zugelassene Fachinformation hinausgehen oder dort nicht erwähnt sind“ erfolgt vor dem Hintergrund des Beschlusses vom 9. Oktober 2018 über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung von § 30 Abs. 2 der Arzneimittel-Richtlinie. Soweit nicht abweichend in Anlage VI Teil A geregelt, bleiben die ausweislich der Fach- und Gebrauchsinformationen zu beachtenden Angaben zur Anwendung der nach positiv bewerteten Arzneimittel unberührt. Zudem wird ein Hinweis zur Meldung von Nebenwirkungen ergänzt.
8. Abschnitt k) „Zustimmung der pharmazeutischen Unternehmer“ gibt wieder, welche der betroffenen pharmazeutischen Unternehmer dem bestimmungsgemäßen Gebrauch von Tamsulosin bei Urolithiasis zugestimmt haben.

Für den Wirkstoff Doxazosin ist die Expertengruppe zu dem Ergebnis gekommen, dass die Datenlage nicht der zu Tamsulosin vorliegenden entspricht. Eine Umsetzung in die Arzneimittel-Richtlinie erfolgt daher für Doxazosin nicht.

### **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. Oktober 2018 wurde in der Arbeitsgruppe die Bewertung der Expertengruppe zur Anwendung von „Tamsulosin bzw. Doxazosin bei Urolithiasis (als medikamentöse expulsive Therapie auch nach Lithotripsie)“ und deren Umsetzung in die Arzneimittel-Richtlinie abschließend beraten und konsentiert.

In der Sitzung am 6. November 2018 wurde im Unterausschuss Arzneimittel das Addendum zur Bewertung der Expertengruppe zur Anwendung von „Tamsulosin bei Urolithiasis (als medikamentöse expulsive Therapie auch nach Lithotripsie)“ als Empfehlung angenommen und dessen Umsetzung in die Arzneimittel-Richtlinie abschließend beraten und konsentiert.

Der Unterausschuss hat in der Sitzung am 6. November 2018 nach § 10 Abs. 1, 1. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

### Zeitlicher Beratungsverlauf

| Sitzung   | Datum                                  | Beratungsgegenstand   |
|---|--|---|
| Schreiben des BfArM vom 30. Dezember 2016 und Übermittlung der Bewertung der Off-Label-Anwendung von Tamsulosin bzw. Doxazosin bei Urolithiasis (als medikamentöse expulsive Therapie auch nach Lithotripsie) |  |   |
| AG Off-Label-Use  | 25. Januar 2017<br>08. März 2017       | Beratung über die Bewertung der Expertengruppe Off-Label und Entwurf eines Schreibens an die Expertengruppen Off-Label  |
| Unterausschuss Arzneimittel   | 21. März 2017                          | Beratung des Entwurfs eines Schreibens an die Expertengruppen Off-Label   |
| Schreiben des BfArM vom 3. September 2018 und Übermittlung des Addendums der Off-Label-Anwendung von Tamsulosin bzw. Doxazosin bei Urolithiasis (als medikamentöse expulsive Therapie auch nach Lithotripsie) |  |   |
| AG Off-Label-Use  | 12. September 2018<br>10. Oktober 2018 | Beratung zur Ergänzung der Anlage VI Teil A Ziffer XXIX   |
| Unterausschuss Arzneimittel   | 6. November 2018                       | Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage zur Änderung der Anlage VI Teil A Ziffer XXIX<br>Beschluss 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 (1. Kapitel § 10 Abs. 2 VerfO).

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.

### 3.1 Stellungnahmeberechtigte nach § 92 Abs. 3a SGB V

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

Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Folgende Organisationen werden angeschrieben:

| <b>Organisation</b>  | <b>Strasse</b>           | <b>Ort</b>             |
|--|--------------------------|------------------------|
| Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)                                 | Friedrichstr. 148        | 10117 Berlin           |
| Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)                                   | Hausvogteiplatz 13       | 10117 Berlin           |
| Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e. V. (BAI)                                    | EurimPark 8              | 83416 Saaldorf-Surheim |
| Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)                                    | Friedrichstr. 134        | 10117 Berlin           |
| Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e. V. (BIO Deutschland e. V.)          | Am Weidendamm 1a         | 10117 Berlin           |
| Pro Generika e. V.   | Unter den Linden 32 - 34 | 10117 Berlin           |
| Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)                                  | Herbert-Lewin-Platz 1    | 10623 Berlin           |
| Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z)<br>c/o Bundeszahnärztekammer | Chausseestr. 13          | 10115 Berlin           |
| Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)                                     | Unter den Linden 19-23   | 10117 Berlin           |
| Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e. V.                                      | Axel-Springer-Str. 54b   | 10117 Berlin           |
| Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e. V.  | Herzog-Heinrich-Str. 18  | 80336 München          |
| Gesellschaft für Phytotherapie e. V.   | Postfach 10 08 88        | 18055 Rostock          |

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 6. November 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken