

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI – Off-Label-Use Tamsulosin bei Urolithiasis (als medikamentöse expulsive Therapie auch nach Lithotripsie)

Vom 22. März 2019

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
3.	Bürokratiekostenermittlung	4
4.	Verfahrensablauf	4
5.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	6
5.1	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	8
5.2	Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen	21

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 Urologie¹ überein.“

Die entsprechende Bewertung ist auch auf den Internetseiten des BfArM, 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 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.

Ergänzend hat sich G-BA mit der nach Abschluss der Bewertung publizierten Studie Meltzer et al. Effect of Tamsulosin on Passage of Symptomatic Ureteral Stones (JAMA Intern Med. 2018;178(8):1051-1057) befasst. Diese Studie steht in ihren Ergebnissen dem Fazit der Addenda zur Bewertung von Tamsulosin bei Urolithiasis nicht entgegen.

Für den Wirkstoff Doxazosin ist die Expertengruppe zu dem Ergebnis gekommen, dass die Datenlage nicht der zu Tamsulosin vorliegenden entspricht. Ein Regelungsbedarf ergibt sich angesichts des weitergehenden Auftrages und der Empfehlung zum Einsatz von Tamsulosin nicht, so dass dahingehend keine Umsetzung in die Arzneimittel-Richtlinie erfolgt.

Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens sind keine Stellungnahmen eingegangen. Bei der zur vorliegenden Beschlussfassung eingefügten Sowie-Verknüpfung in Abschnitt b) „Behandlungsziel“ handelt es sich lediglich um eine redaktionelle Richtigstellung, welche kein erneutes Stellungnahmeverfahren erforderlich macht.

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 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 deren 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.

Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens sind keine Stellungnahmen eingegangen. Die Durchführung eines mündlichen Anhörungsverfahrens war daher nicht erforderlich.

Insofern stellen die vorliegenden Tragenden Gründe den aktuellen Stand der Zusammenfassenden Dokumentation dar.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Beschlussvorlage in der Sitzung am 12. Februar 2019 ohne weitere Änderungen konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 22. März 2019 die Änderung der AM-RL in Anlage VI 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 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 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 Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage VI
Unterausschuss Arzneimittel	12. Februar 2019	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage VI Teil A Ziffer XXIX
Plenum	22. März 2019	Beschlussfassung

Berlin, den 22. März 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. 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 gegeben.

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
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) 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

Darüber hinaus wurde die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht. (BAnz AT 29.11.2018 B4).



Bundesministerium für Gesundheit

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

Vom 6. November 2018

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hat am 6. November 2018 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie einzuleiten:

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

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 27. November 2018 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 Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH), Pro Generika e. V., Bundesverband der Arzneimittelimporteure e. V. (BAI), Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e. V. (BIO Deutschland e. V.), Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e. V., Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e. V., Gesellschaft für Phytotherapie e. V.

Stellungnahmen zu diesem Entwurf 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

4. Januar 2019

zu richten an:

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Arzneimittel
Postfach 12 06 06
10596 Berlin
E-Mail zur Anlage VI: off-label-use@g-ba.de

Betroffene pharmazeutische Unternehmen, die nicht Mitglieder der oben genannten Verbände sind, erhalten den Entwurf sowie die Tragenden Gründe bei der Geschäftsstelle des G-BA.

Die Beschlüsse und die Tragenden Gründe können auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de eingesehen werden.

Berlin, den 6. November 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende
Prof. Hecken

5.1 Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

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

Per E-Mail



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
Arzneimittel

Besuchsadresse:
Wegelystraße 8
10623 Berlin

Ansprechpartner/in:
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838210

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
arzneimittel@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
hn/Fun

Datum:
27. November 2018

**Stellungnahmeverfahren zu der Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in
Anlage VI, Teil A Tamsulosin bei Urolithiasis (als medikamentöse expulsive Therapie
auch nach Lithotripsie)**

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 6. November 2018 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 geändert werden:

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

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

4. Januar 2019

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**

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gern zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

-

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.

<i>Muster</i>	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:	http://www.kidney.org/professionals/doqi/doqi/nut_a19.html
<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

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

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hat in seiner Sitzung am 6. November 2018 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 die Ziffer „XXIX. Tamsulosin bei Urolithiasis (als medikamentöse expulsive Therapie auch nach Lithotripsie)“ wie folgt angefügt:

„1. Hinweise zur Anwendung von Tamsulosin bei Urolithiasis (als medikamentöse expulsive Therapie auch nach Lithotripsie) gemäß § 30 Absatz 2 AM-RL:

- a) Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation):
Behandlung von Patienten mit einem Harnleiterstein > 5 mm unabhängig von der Lokalisation im Harnleiter und Patienten nach Lithotripsie und extrakorporale Stoßwellenlithotripsie (ESWL)
- b) Behandlungsziel:
Erhöhung der Abgangswahrscheinlichkeit und Verkürzung der Zeit bis zum Steinabgang; Reduktion von Schmerzen, Notwendigkeit einer operativen Intervention, Verringerung der Notwendigkeit von Krankenhausaufenthalten.
- c) Welche Wirkstoffe sind für das entsprechende Anwendungsgebiet zugelassen:
Für die (expulsive) Therapie bei Urolithiasis: Kein explizit für diesen Anwendungsbereich zugelassenes Medikament.
Folgende Wirkstoffe sind zur Behandlung der beim Abgang von Harnsteinen auftretenden Spasmen der ableitenden Hamwege zugelassen: Butylscopolaminiumbromid (auch in Kombination mit Paracetamol), Atropinsulfat, Metamizol-Natrium
- d) Spezielle Patientengruppe:
Patienten mit einem Harnleiterstein > 5 mm und Patienten nach Lithotripsie und ESWL

- e) Patienten, die nicht behandelt werden sollten:
Patienten, bei denen Steine kleiner 5 mm nachgewiesen werden und Patienten mit einer Kontraindikation für Alpha-Blocker.
- f) Dosierung:
Einmal täglich 0,4 mg Tamsulosin
- g) Behandlungsdauer:
Bis zum Nachweis des Steinabgangs bzw. Beschwerdefreiheit
- h) Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?
Bei nicht tolerierbaren Nebenwirkungen
- i) Nebenwirkungen/Wechselwirkungen, wenn diese über die zugelassene Fachinformation hinausgehen oder dort nicht erwähnt sind:
Keine

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
Keine
- k) Zustimmung der pharmazeutischen Unternehmer:
Die folgenden pharmazeutischen Unternehmer haben für ihre Tamsulosin-haltigen Arzneimittel eine Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs abgegeben (Haftung des pharmazeutischen Unternehmers), sodass ausschließlich ihre Arzneimittel für die vorgenannte Off-Label-Indikation verordnungsfähig sind:
wird ergänzt

Nicht verordnungsfähig sind in diesem Zusammenhang die Tamsulosin-haltigen Arzneimittel anderer pharmazeutischer Unternehmer, da diese keine entsprechende Erklärung abgegeben haben.

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

II. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der 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 6. November 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. 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 Tamsulosin bei Urolithiasis (als medikamentöse expulsive Therapie auch nach Lithotripsie)

Vom 6. November 2018

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
3.	Verfahrensablauf	4
3.1	Stellungnahmeberechtigte nach § 92 Abs. 3a SGB V	5

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 Urologie¹ überein.“

Die entsprechende Bewertung ist auch auf den Internetseiten des BfArM, 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 Hamwege.
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 Stellungnahmeverfahrens 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 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 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 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:

Organisation	Strasse	Ort
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) 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

5.2 Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen

Es sind keine Stellungnahmen eingegangen.