

**Tragende Gründe**  
**zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses**  
**über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens**  
**zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:**  
**Anlage VI - Off-Label-Use**  
**Valproinsäure bei der Migräneprophylaxe im Erwachsenenalter**

Vom 17. Dezember 2009

**Inhaltsverzeichnis**

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlagen</b>	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung</b>	<b>3</b>
<b>3.</b>	<b>Verfahrensablauf</b>	<b>4</b>
<b>4.</b>	<b>Bewertungsverfahren</b>	<b>8</b>

## **1. Rechtsgrundlagen**

Nach § 35b Abs. 3 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 Abschnitts 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 29. September 2008 ist dem G-BA durch die Geschäftsstelle Kommissionen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) eine Bewertung der Expertengruppe Off-Label im Bereich Neurologie/Psychiatrie nach § 35b Abs. 3 SGB V zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis zur Anwendung von Valproinsäure bei der Migräneprophylaxe im Erwachsenenalter zur Umsetzung in der Arzneimittel-Richtlinie zugeleitet worden.

Die Bewertung wurde entsprechend der Mitteilung des Vorsitzenden der Expertengruppe an den G-BA vom 29.10.2009 im Fazit geändert.

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

Die vom Unterausschuss „Arzneimittel“ eingesetzte Arbeitsgruppe „Off-Label-Use“ hat die Empfehlung der Expertengruppe zur Anwendung von Valproinsäure bei der Migräneprophylaxe im Erwachsenenalter überprüft und die Plausibilität festgestellt.

Die Umsetzung der Empfehlung erfolgt durch Ergänzung der Anlage VI in Teil A um  
„V. Valproinsäure bei der Migräneprophylaxe im Erwachsenenalter“

### **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.

Die Umsetzung der Bewertung der Expertengruppen zur Anwendung von Valproinsäure bei der Migräneprophylaxe im Erwachsenenalter wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 6. Oktober 2009 beraten sowie abschließend auch in der Sitzung am 10. November 2009, in der das Schreiben des Vorsitzenden zur Änderung des Fazits der Bewertung vorlag. Der Beschlussentwurf zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens wurde im Unterausschuss „Arzneimittel“ in seiner Sitzung am 10. November 2009 abschließend konsentiert.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung der AG/ UA/ G-BA	Datum	Beratungsgegenstand
Übermittlung der Bewertung der Expertengruppe Off-Label mit Schreiben vom 29. September 2009		
2. Sitzung UA „Arzneimittel“	11. November 2008	Beratung der Empfehlung der Experten- gruppe zu Valproinsäure bei der Migräne- prophylaxe im Erwachsenenalter und Bitte um ergänzende Kommentierung
Übermittlung einer ergänzenden Kommentierung der Expertengruppe Off-Label mit Schreiben vom 17. Juni 2009		
10. Sitzung UA „Arzneimittel“	7. Juli 2009	Beratung der ergänzenden Kommentierung und Beauftragung der AG „Off-Label-Use“ mit der Vorbereitung der Umsetzung in die Arzneimittel-Richtlinie
1. Sitzung AG „Off-Label- Use“	1. September 2009	Annahme und Beratung der Umsetzung der Empfehlung der Expertengruppe zu Val- proinsäure bei der Migräneprophylaxe im Erwachsenenalter in die Arzneimittel- Richtlinie
13. Sitzung UA „Arzneimittel“	6. Oktober 2009	Beratung der Umsetzung der Empfehlung der Expertengruppe zu Valproinsäure bei der Migräneprophylaxe im Erwachsenenal- ter in die Arzneimittel-Richtlinie
Schreiben des Vorsitzenden der Expertengruppe Off-Label vom 29. Oktober 2009 zu Änderungen des Fazits		
15. Sitzung UA „Arzneimittel“	10. November 2009	Konsentierung der Beschlussvorlage zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage VI
Sitzung des Plenums	17. Dezember 2009	Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage VI

Zum Zeitpunkt der Einleitung des Stellungnahmeverfahrens stellen die vorliegen-  
den tragenden Gründe den aktuellen Stand der zusammenfassenden Dokumenta-  
tion dar, welche den stellungnahmeberechtigten Organisationen zur Verfügung  
zu stellen sind (§ 10 Abs. 2, 1. Kapitel Verfahrensordnung G-BA).

Als Frist zur Stellungnahme wird ein Zeitraum von 4 Wochen vorgeschlagen.

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:

<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
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e.V.	Am Hofgarten 5	53113 Bonn
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e.V. (BAI)	Am Gaenslehen 4 - 6	83451 Piding
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)	Ubierstraße 73	53173 Bonn
Deutscher Generikaverband e.V.	Saarbrücker Str. 7	10405 Berlin
Gesellschaft für Phytotherapie e.V.	Oranienburger Chaussee 25	13465 Berlin
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

Darüberhinaus wird die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht.

Berlin, den 17. Dezember 2009

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hess

## 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 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.

### 4.1 Bewertungsgrundlage

Die Expertengruppe Off-Label im Bereich Neurologie/ Psychiatrie kommt in ihrer Bewertung von Valproinsäure bei der Migräneprophylaxe im Erwachsenenalter zu folgendem Fazit (Empfehlung an den G-BA); Fassung entsprechend den Änderungen vom 29. Oktober 2009:

#### **1. Off-label-Indikation/Anwendungsgebiet**

*Migräneprophylaxe von Erwachsenen ab 18 Jahren, wenn eine Behandlung mit anderen, dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist.*

#### **2. Angabe des Behandlungsziels**

*Klinisch relevante Reduzierung der Frequenz von Migräneattacken.*

#### **3. Welche Wirkstoffe sind für das entsprechende Anwendungsgebiet zugelassen?**

*Metoprololtartrat (Ph.Eur.)*

*Propranololhydrochlorid*

*Flunarizin*

*Topiramat*

*Dihydroergotaminmesilat*

*Dihydroergotamin*

*Pestwurzelsstock (Anmerkung: Die Arzneimittel mit dem Wirkstoff Pestwurzelsstock [Petasites hybridus] besitzen eine fiktive Zulassung (§109) für die Anwendungs-*

gebiete: Spasmoanalgetikum bei Migräne, Spannungskopfschmerz, Nacken- und Rückenschmerzen, Asthma)

Cyclandelat (Anmerkung: Das Arzneimittel mit dem Wirkstoff Cyclandelat besitzt eine fiktive Zulassung (§109) für die Anwendungsgebiete: chronische, zerebrale Durchblutungsstörungen: postapoplektische Behandlung [ohne Hämorrhagie] mit der Symptomatik verschiedener neurologischer Ausfallserscheinungen wie Hemiparese, bilaterale Parese, Sprachstörungen, Labyrinthkrankungen, Schwindel und perzeptive Taubheit sowie der vaskulären Demenz; Intervallbehandlung bei Migräne)

(Stand: AMIS-Recherche vom 27.08.2007 öffentlicher Teil)

**4. Nennung der speziellen Patientengruppe (z.B. vorbehandelt – nicht vorbehandelt, Voraussetzungen wie guter Allgemeinzustand usw.)**

Erwachsene mit Migräne, mit oder ohne Aura, bei denen eine Migräneprophylaxe indiziert ist, wenn eine Therapie mit Betablockern, Flunarizin oder Topiramat nicht erfolgreich war, wegen Nebenwirkungen abgebrochen werden musste oder wegen Kontraindikationen nicht initiiert werden konnte.

Hinweise:

Auch bei Patienten mit einer Epilepsie oder bipolaren Störung, für deren Behandlung Valproinsäure zugelassen ist, kann eine Migräneprophylaxe erforderlich sein. Da aussagefähige Studien zu einer kombinierten Indikation („Doppelindikation“) nicht vorliegen, bedarf der Einsatz von Valproinsäure bei dieser Patientengruppe einer besonderen fallindividuellen Abwägung, insbesondere ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Valproinsäure im Vergleich zu vorbestehenden oder alternativen Therapieregimen auch fachärztlich zu bewerten.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen durch den behandelnden Arzt über das erhöhte Risiko von Missbildungen sowie darüber aufgeklärt werden, dass während der Behandlung mit Valproinsäure eine effektive Methode der Kontrazeption erforderlich ist.

**5. ggf. Nennung der Patienten, die nicht behandelt werden sollen Gegenanzeigen entsprechen denen der Fachinformation.**

Schwangere Frauen sind in jedem Fall von der Behandlung auszunehmen. Frauen, die keine Kontrazeption vornehmen.

Patienten mit episodischen Kopfschmerzen vom Spannungstyp oder medikamenten-induzierten Kopfschmerzen.

**6. Dosierung (z.B. Mono- oder Kombinationstherapie, gleichzeitig, zeitversetzt, Abstand usw.)**

Es wird eine Monotherapie mit einer anfänglichen Tagesdosis von 500 mg/die empfohlen, die, gegebenenfalls wirkungsabhängig bis 1500 mg /die gesteigert werden kann. Tagesdosen über 1.500 mg sind nicht ausreichend untersucht.

**7. Behandlungsdauer, Anzahl der Zyklen**

Die therapeutische Wirksamkeit kann erst nach einer Behandlungsdauer von 3 Monaten, unter Berücksichtigung der Individuellen Attackenfrequenz beurteilt werden. In der Regel wird eine Langzeittherapie erforderlich sein. Erfahrungen mit einer Langzeittherapie reichen über einen Zeitraum bis zu 3 Jahren.

**8. Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?**  
Siehe Fachinformation.

**9. Nebenwirkungen/Wechselwirkungen, wenn diese über die zugelassene Fachinformation hinausgehen oder dort nicht erwähnt sind**  
In den geprüften Studien (siehe Ziffer 10 und 16) wurde unter Ko-Therapie mit Triptanen über keine Wechselwirkungen berichtet.

**10. Weitere Besonderheiten**  
Entfällt.

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

#### **4.2 Bewertungsentscheidung**

Die Umsetzung der Empfehlung erfolgt durch Ergänzung der Anlage VI in Teil A um  
„V. Valproinsäure bei der Migräneprophylaxe im Erwachsenenalter“.

Für die Umsetzung der Empfehlung in die Arzneimittel-Richtlinie sind folgende Änderungen bzw. Ergänzungen zum Fazit der Expertengruppe vorgesehen:

Als Behandlungsziel wird die Angabe „Klinisch relevante Reduzierung der Frequenz von Migräneattacken.“ um den Klammerzusatz „( $\geq 50\%$ )“ ergänzt. Eine Reduzierung der Frequenz von Migräneattacken um ~~na~~ 50% wird auch bei der Durchführung klinischer Studien für die Definition sog. Responder herangezogen (vgl. „GUIDELINE ON CLINICAL INVESTIGATION OF MEDICINAL PRODUCTS FOR THE TREATMENT OF MIGRAINE.“, CPMP/EWP/788/01 Rev. 1, <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/078801enfin.pdf> ).

Die Nennung von Pestwurzstock und Cyclandelat als zugelassene Wirkstoffe für das entsprechende Anwendungsgebiet entfällt, da alle entsprechenden Arzneimittelzulassungen zwischenzeitlich gelöscht wurden.

Als spezielle Patientengruppe werden Erwachsene mit Migräne, mit oder ohne Aura, bei denen eine Migräneprophylaxe indiziert ist, wenn eine Therapie mit allen anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war, wegen Ne-

benwirkungen abgebrochen werden musste oder wegen Kontraindikationen nicht initiiert werden konnte, benannt. Diese Änderung erfolgt vor dem Hintergrund, dass die Anwendung eines für die jeweilige Indikation zugelassenen Arzneimittels grundsätzlich dem Off-Label-Use vorgezogen werden sollte.

Die Ergänzung des Hinweises in Bezug auf Frauen im gebärfähigen Alter ergibt sich aus den Angaben der Fachinformationen Valproinsäure-haltiger Arzneimittel. Darüberhinaus wird ein Hinweis in Bezug auf Patienten, die an einer Depression leiden aufgenommen, welcher sich ebenfalls aus den Angaben der Fachinformationen Valproinsäure-haltiger Arzneimittel ergibt.

Unter dem Punkt Behandlungsdauer wird das Führen eines Schmerztagebuchs ergänzt, was die Voraussetzung für die Beurteilung der individuelle Attackenfrequenz darstellt. Der Satz „In der Regel wird eine Langzeittherapie erforderlich sein. Erfahrungen mit einer Langzeittherapie reichen über einen Zeitraum bis zu 3 Jahren.“ wird nicht übernommen, da die als Begründung für diese Angabe angeführten Studien nicht zu denen gehören, die nach *8. Auswahlkriterien der Studien* bzw. *9. Ergebnis der Recherche* für die Bewertung zugrunde gelegt wurden.

Ein Abbruch der Behandlung mit Valproinsäure zur Migräneprophylaxe sollte neben den in der Fachinformation genannten Gründen auch dann erfolgen, wenn das Therapieziel nicht erreicht wird, was zu diesem Punkt entsprechend ergänzt wird.