

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage VI (Off-Label-Use) – Agomelatin zur Behandlung der Fatigue bei postinfektiöser myalgischer Enzephalomyelitis/Chronischem Fatigue-Syndrom (ME/CFS) und bei Long/Post-COVID

Vom 9. Dezember 2025

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Verfahrensablauf	4
3.1	Stellungnahmeberechtigte nach § 92 Absatz 3a SGB V.....	7
4.	Bewertungsverfahren.....	9
4.1	Bewertungsgrundlage	9
4.2	Bewertungsentscheidung	10

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35c Absatz 1 SGB V beruft das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) für die Abgabe von Bewertungen zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis über die Anwendung von zugelassenen Arzneimitteln für Indikationen und Indikationsbereiche, für die sie nach dem Arzneimittelgesetz nicht zugelassen sind, Expertengruppen beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), davon mindestens eine ständige Expertengruppe, die fachgebietsbezogen ergänzt werden kann. Der Gemeinsame Bundesausschuss kann die Expertengruppen mit Bewertungen beauftragen. Auch das BMG kann Aufträge erteilen. Die Bewertungen werden dem Gemeinsamen Bundesausschuss als Empfehlung zur Beschlussfassung zugeleitet.

Der Gemeinsame Bundesausschuss soll in der Richtlinie nach § 92 Absatz 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 Absatz 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,
2. dass der G-BA die Empfehlung in diese Richtlinie übernommen hat (Anlage VI Teil A) und
3. dass das pharmazeutische Unternehmen den bestimmungsgemäßen Gebrauch für die zulassungsüberschreitende Anwendung seines Arzneimittels anerkannt hat und dieses pharmazeutische Unternehmen in Anlage VI Teil A wirkstoff- und indikationsbezogen aufgeführt ist.

In Teil A der Anlage VI werden somit verordnungsfähige Arzneimittel in zulassungsüberschreitenden Anwendungen (Off-Label-Use) aufgelistet (gemäß § 30 Absatz 1 AM-RL) sowie die Angaben zur ggf. notwendigen Verlaufsdokumentation (gemäß § 30 Absatz 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 Wirkstoffs in der Off-Label-Indikation medizinisch notwendig und wirtschaftlich ist.

§ 30 Absatz 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 Expertengruppe 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

Vom BMG wurde eine fachgebietsbezogene Expertengruppe Long COVID Off-Label-Use berufen. Der Auftrag zur Abgabe von Bewertungen zu mehreren Wirkstoffen wurde durch das BMG erteilt.

Mit Datum vom 16. Oktober 2025 wurde dem G-BA durch die zuständige Geschäftsstelle beim BfArM eine Bewertung der Expertengruppe Long COVID Off-Label-Use nach § 35c Absatz 1 SGB V vom 15. Oktober 2025 zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis von „Agomelatin zur Behandlung der Fatigue bei postinfektiöser myalgischer Enzephalomyelitis/Chronischem Fatigue-Syndrom (ME/CFS) und bei Long/Post-COVID“ zugeleitet.

Die Expertengruppe Long COVID Off-Label-Use kommt hinsichtlich des Wirkstoffs Agomelatin zu folgendem Fazit:

„Auf der Basis der Ergebnisse einer randomisierten Studie bei Erwachsenen mit ME/CFS und einer Kohortenstudie bei Erwachsenen mit Long/Post-COVID halten wir den Off-Label-Einsatz von Agomelatin zur Behandlung der Fatigue bei Patientinnen und Patienten mit postinfektiösem ME/CFS und bei Long/Post-COVID für gerechtfertigt.“

Anmerkung:

Vor und unter der Therapie ist eine Überwachung der Leberfunktion erforderlich.“

Die entsprechende Bewertung ist auch auf den Internetseiten des BfArM, www.bfarm.de, veröffentlicht.

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 durch Ergänzung der Anlage VI Teil A um einen Abschnitt mit der Ziffer XLIII umzusetzen.

Folgende Änderungen haben sich im Vergleich zum ergänzenden Fazit der Expertengruppe (siehe 4.1 Bewertungsgrundlage) ergeben:

- In Abschnitt e) „Patientinnen und Patienten, die nicht behandelt werden sollen“ wird in Anpassung an die Beschlusspraxis des G-BA eine sprachliche Umformulierung des Verweises auf die Angaben in der Fachinformation vorgenommen.
Darüber hinaus wird der Hinweis, dass zu Beginn der Behandlung Leberfunktionstests durchgeführt werden sollen, aus inhaltlichen Gründen von Abschnitt h) in Abschnitt e) verschoben.
- In Abschnitt g) „Behandlungsdauer“ werden die Angaben aus der Fachinformation zum zugelassenen Anwendungsgebiet nach Rücksprache mit der Expertengruppe durch folgende Angaben unter Berücksichtigung der zugrundeliegenden Studie Pardini M et al. 2014 ersetzt: „Patientinnen und Patienten mit einer Fatigue sollen über einen ausreichenden Zeitraum von mindestens 12 Wochen behandelt werden, um sicherzustellen, dass eine Verbesserung der Symptome eintritt. Die klinische Effektivität sollte nach 12 Wochen evaluiert werden und Agomelatin dann gegebenenfalls abgesetzt oder die Therapie fortgeführt werden.“
- In Abschnitt h) „Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?“ wird der Hinweis, dass zu Beginn der Behandlung Leberfunktionstests durchgeführt werden sollen, in Abschnitt e) verschoben. Der vorangestellte Verweis auf die Fachinformationen wird gestrichen, da er sich auch in den weiteren Angaben dieses Abschnitts findet. Darüber hinaus werden die beiden Klammerzusätze „(Ende der akuten Phase)“ und „(Ende der

Erhaltungsphase)“ infolge der Änderungen unter g) zur Behandlungsdauer gestrichen, da sie sich ebenfalls auf das zugelassene Anwendungsgebiet beziehen.

- In Abschnitt i) „Nebenwirkungen/Wechselwirkungen, wenn diese über die zugelassene Fachinformation hinausgehen oder dort nicht erwähnt sind“ wird der Verweis auf die Fachinformation ersetzt durch die Angabe „keine“, da dieser Abschnitt nur Nebenwirkungen/Wechselwirkungen betrifft, die nicht in der Fachinformation des zugelassenen Arzneimittels aufgeführt sind. Des Weiteren wird ein Hinweis zur Meldung von Nebenwirkungen ergänzt und damit eine Anpassung an die aktuelle Beschlusspraxis des G-BA vorgenommen.
- In Abschnitt j) „Weitere Besonderheiten“ wird in Abschnitt i) ebenfalls die Angabe „keine“ eingefügt und der allgemeine Verweis auf die Fachinformationen gestrichen, da diese generell zu beachten sind. Der Absatz zur Durchführung von Leberfunktionstests vor Beginn der Behandlung findet sich bereits in Abschnitt e) und wird insofern in Abschnitt j) gestrichen.

Darüber hinaus wurden sprachliche bzw. redaktionelle Änderungen vorgenommen.

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, den vom GKV-Spitzenverband benannten Mitgliedern sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt.

In der Sitzung der AG Off-Label-Use am 12. November 2025 wurde über die Plausibilitätsprüfung der Bewertung der Expertengruppe Long COVID Off-Label-Use beraten und eine Beschlussvorlage zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens vorbereitet. Zum ergänzenden Fazit, Abschnitt 13.7 „Behandlungsdauer“, der Bewertung der Expertengruppe wurde eine Rückfrage an die Geschäftsstelle beim BfArM mit Datum 17. November 2025 gestellt, die mit Schreiben vom 3. Dezember 2025 beantwortet wurde.

In der Sitzung des Unterausschusses Arzneimittel am 9. Dezember 2025 wurde die Bewertung der Expertengruppe gemäß 4. Kapitel § 47 Verfahrensordnung des G-BA angenommen und die Beschlussvorlage zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage VI Teil A abschließend beraten und konsentiert. Der Unterausschuss hat in der Sitzung am 9. Dezember 2025 nach § 10 Absatz 1, 1. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Schreiben des BfArM vom 16. Oktober 2025 mit Übermittlung der Bewertung zur Off-Label-Anwendung von „Agomelatin zur Behandlung der Fatigue bei postinfektiöser myalgischer Enzephalomyelitis/Chronischem Fatigue-Syndrom (ME/CFS) und bei Long/Post-COVID“		
AG Off-Label-Use	12. November 2025	Beratung und Plausibilitätsprüfung der Bewertung der Expertengruppe zur Anwendung von Agomelatin zur Behandlung der Fatigue bei ME/CFS und bei Long/Post-COVID; Beratung einer Rückfrage an die Expertengruppe zum ergänzenden Fazit Abschnitt 13.7 „Behandlungsdauer“
Unterausschuss Arzneimittel	9. Dezember 2025	Beratung des Antwortschreibens des BfArM zur Rückfrage an die Expertengruppe; Annahme der Bewertung, Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage VI Teil A

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 Absatz 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.

Berlin, den 9. Dezember 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

3.1 Stellungnahmeberechtigte nach § 92 Absatz 3a SGB V

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 Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Der maßgeblichen Spitzenorganisation der Medizinprodukte-Hersteller wird beschränkt auf Richtlinienänderungen bezogen auf sonstige in die Arzneimittelversorgung einbezogene Leistungen nach § 31 SGB V Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben.

Folgende Organisationen werden angeschrieben:

Organisation	Straße	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)	Charlottenstr. 59	10117 Berlin
Pharma Deutschland e. V.	Friedrichstr. 134	10117 Berlin
Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e. V. (BIO Deutschland e. V.)	Schützenstraße 6a	10117 Berlin
Die Arzneimittel-Importeure e. V.	Im Holzhau 8	66663 Merzig
Pro Generika e. V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Bundesverband Medizintechnologie e. V. (BVMed)	Reinhardtstraße 29b	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 e. V. (ABDA)	Heidestr. 7	10557 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 Absatz 5 SGB V i. V. m. 1. Kapitel § 11 Absatz 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.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens wird auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

4. Bewertungsverfahren

Der Gemeinsame Bundesausschuss soll in der Arzneimittel-Richtlinie festlegen, welche zugelassenen Arzneimittel in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten verordnungsfähig sind. Hierzu werden dem G-BA die Empfehlungen der Expertengruppe 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 Long COVID Off-Label-Use kommt in ihrer Bewertung zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis zu „Agomelatin zur Behandlung der Fatigue bei postinfektiöser myalgischer Enzephalomyelitis/ Chronischem Fatigue-Syndrom (ME/CFS) und bei Long/Post-COVID“ in der Fassung mit Stand 15. Oktober 2025 zu folgendem ergänzenden Fazit als Empfehlung an den G-BA:

- 13.1. Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation)
Behandlung der Fatigue bei Patientinnen und Patienten mit postinfektiösem ME/CFS und/oder mit Long/Post-COVID
- 13.2. Behandlungsziel
Verbesserung von Fatigue;
Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität
- 13.3. Welche Wirkstoffe sind für das entsprechende Anwendungsgebiet zugelassen?
Keine
- 13.4. Spezielle Patientinnen- und Patientengruppe
Erwachsene Patientinnen und Patienten mit postviralem ME/CFS und/oder mit Long/Post-COVID
- 13.5. Patientinnen und Patienten, die nicht behandelt werden sollen
> siehe Fachinformationen für Agomelatin-haltige Arzneimittel unter 4.3 <
- 13.6. Dosierung
Auszug aus Abschnitt 4.2:
Die empfohlene Dosis bei Long COVID-Patientinnen und -Patienten beträgt 25 mg, die einmal täglich beim Zubettgehen einzunehmen ist. Sofern nach zweiwöchiger Behandlung keine Besserung der Symptome eingetreten ist, kann die Dosis auf einmal täglich 50 mg (2 Tabletten à 25 mg) beim Zubettgehen erhöht werden.
Eine Entscheidung für eine Dosissteigerung muss gegen das höhere Risiko eines Anstiegs der Transaminasenwerte abgewogen werden. Jede Dosissteigerung auf 50 mg sollte auf einer individuellen Nutzen/Risiko-Abwägung für die Patientinnen und Patienten beruhen. Die Vorgaben zur Kontrolle der Leberfunktion sollten strikt befolgt werden.

13.7. Behandlungsdauer

Patientinnen und Patienten mit einer Depression sollen über einen ausreichenden Zeitraum von mindestens 6 Monaten behandelt werden, um sicherzustellen, dass sie symptomfrei sind.

[Aktualisierte Fassung der Bewertung mit Stand 2.12.2025: Patientinnen und Patienten mit Fatigue sollen über einen ausreichenden Zeitraum von mindestens 12 Wochen behandelt werden, um sicherzustellen, dass eine Verbesserung der Symptome eintritt.]

Die klinische Effektivität sollte nach 12 Wochen evaluiert werden und dann ggf. abgesetzt oder die Therapie fortgeführt werden.]

13.8. Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?

> siehe Fachinformationen für Agomelatin-haltige Arzneimittel unter 4.2, 4.4 <

Bei allen Patientinnen und Patienten sollen vor Beginn der Behandlung Leberfunktionstests (Kontrolle der Transaminasen) durchgeführt werden. Die Behandlung darf nicht begonnen werden, wenn die Transaminasenwerte das Dreifache des oberen Normbereichs überschreiten (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

Während der Behandlung sollen die Transaminasenwerte regelmäßig nach ca. 3 Wochen, 6 Wochen (Ende der akuten Phase), 12 und 24 Wochen (Ende der Erhaltungsphase) sowie danach, wenn klinisch indiziert, kontrolliert werden (siehe auch Abschnitt 4.4).

Die Behandlung mit Agomelatin sollte sofort abgebrochen werden, wenn

- Symptome oder Anzeichen einer möglichen Leberschädigung auftreten (z.B. dunkler Urin, hell gefärbter Stuhl, gelbe Haut/Augen, Schmerzen im rechten Oberbauch, anhaltende, neu auftretende und unerklärliche Müdigkeit).
- Transaminasenwerte über das Dreifache des oberen Normbereiches ansteigen.

Nach dem Absetzen von Agomelatin sollten Leberfunktionstests so lange wiederholt werden, bis die Transaminasenwerte wieder den Normbereich erreicht haben.

13.9. Nebenwirkungen/Wechselwirkungen, wenn diese über die zugelassene Fachinformation hinausgehen oder dort nicht erwähnt sind.

> Siehe Fachinformationen für Agomelatin-haltige Arzneimittel unter 4.5, 4.8 <

13.10. Weitere Besonderheiten

> Siehe Fachinformationen für Agomelatin-haltige Arzneimittel unter 4.2, 4.4 <

Bei allen Patientinnen und Patienten sollen vor Beginn der Behandlung Leberfunktionstests (Kontrolle der Transaminasen) durchgeführt werden. Die Behandlung darf nicht begonnen werden, wenn die Transaminasenwerte das Dreifache des oberen Normbereichs überschreiten (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

4.2 Bewertungsentscheidung

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

„XLIII. Agomelatin zur Behandlung der Fatigue bei postinfektiöser myalgischer Enzephalomyelitis/Chronischem Fatigue-Syndrom (ME/CFS) und bei Long/Post-COVID“

Vorgenommene Änderungen im Vergleich zum ergänzenden Fazit der Expertengruppe werden unter „2. Eckpunkte der Entscheidung“ dargestellt.