

# Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über  
eine 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 2. April 2026

## Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage.....</b>	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung.....</b>	<b>3</b>
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung .....</b>	<b>4</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf .....</b>	<b>4</b>
<b>5.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....</b>	<b>6</b>
<b>5.1</b>	<b>Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....</b>	<b>8</b>

## 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 Wirkstoffes in der Off-Label-Indikation medizinisch notwendig und wirtschaftlich ist.

§ 30 Absatz 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 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](http://www.bfarm.de), veröffentlicht.

Infolge der Veröffentlichung der Bewertung von „Agomelatin zur Behandlung der Fatigue bei postinfektiöser myalgischer Enzephalomyelitis/Chronischem Fatigue-Syndrom (ME/CFS) und bei Long/Post-COVID“ hat das BfArM die betroffenen pharmazeutischen Unternehmer gebeten, eine Erklärung zur Anerkennung der betreffenden Anwendung als bestimmungsgemäßen Gebrauch (§ 84 AMG) abzugeben.

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 5.1 Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens, Tragende Gründe 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.

Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens sind keine Stellungnahmen eingegangen.

### **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, 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.

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 10. März 2026 konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 2. April 2026 die Änderung der AM-RL in Anlage VI Teil A 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
Unterausschuss Arzneimittel	10. März 2026	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage
Plenum	2. April 2026	Beschlussfassung

Berlin, den 2. April 2026

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 5. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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 Ärztesellschaften 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 wurden 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)	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 <https://www.g-ba.de/beschluesse/7578/> veröffentlicht.

## **5.1 Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens**

# Bekanntmachung

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

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hat in seiner Sitzung am 9. Dezember 2025 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) gemäß § 92 Absatz 3a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) einzuleiten.

Der Beschluss und die Tragenden Gründe können auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) eingesehen werden.

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 15. Januar 2026**

zu richten an:

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Abteilung Arzneimittel  
Gutenbergstraße 13  
10587 Berlin

E-Mail: [off-label-use@g-ba.de](mailto:off-label-use@g-ba.de) mit Betreffzeile: „SNV Anlage VI AM-RL Off-Label-Use Agomelatin“

Der entsprechende Entwurf zur Änderung der AM-RL wird zu diesem Zweck mit der Bitte um Abgabe sachverständiger Stellungnahmen mit Schreiben vom 15. Dezember 2025 an den Stellungnehmerkreis gemäß § 92 Absatz 3a SGB V versendet.

Berlin, den 9. Dezember 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

**Von:** [REDACTED] im Auftrag von [arzneimittel](#)  
**An:** [arzneimittel](#)  
**Cc:** [off-label-use](#)  
**Betreff:** Stellungnahmeverfahren über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage VI Off-Label-Use  
**Datum:** Montag, 15. Dezember 2025 11:07:16  
**Anlagen:** [image001.png](#)  
[1-Verteiler\\_SNV.pdf](#)  
[0-2\\_2-Begleitblatt\\_Literaturverz.pdf](#)  
[0-2\\_3-Beispiel\\_Literaturliste\\_.dotx](#)  
[image004.png](#)

---



## Gemeinsamer Bundesausschuss

*Verteiler: Stellungnahmeberechtigte nach § 92 Absatz 3a bzw. § 35 Absatz 2 SGB*

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 9. Dezember 2025 beschlossen, folgende Stellungnahmeverfahren einzuleiten:

### **Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL)**

- 1. Anlage VI (Off-Label-Use) – Agomelatin zur Behandlung der Fatigue bei postinfektiöser myalgischer Enzephalomyelitis/ Chronischem Fatigue-Syndrom (ME/CFS) und bei Long/Post-COVID**  
<https://www.g-ba.de/beschluesse/7578/>
- 2. Anlage VI (Off-Label-Use) – Ivabradin bei Patientinnen und Patienten mit COVID-19-assoziiertem Posturalem orthostatischem Tachykardiesyndrom (PoTS), die eine Therapie mit Betablockern nicht tolerieren oder für diese nicht geeignet sind**  
<https://www.g-ba.de/beschluesse/7579/>
- 3. Anlage VI (Off-Label-Use) – Metformin zur Prophylaxe von Long/Post-COVID nach Diagnosestellung einer akuten SARS-CoV-2-Infektion bei Patientinnen und Patienten mit dem Risikofaktor Übergewicht/Adipositas (BMI > 25)**  
<https://www.g-ba.de/beschluesse/7580/>
- 4. Anlage VI (Off-Label-Use) – Vortioxetin bei kognitiven Beeinträchtigungen und/oder depressiven Symptomen im Rahmen von Long/Post-COVID**  
<https://www.g-ba.de/beschluesse/7581/>

Die Beschlüsse und die Tragenden Gründe sind auf den Internetseiten des G-BA unter den oben angegebenen Links veröffentlicht.

Im Rahmen Ihres Stellungnahmerechts nach § 92 Absatz 3a bzw. § 35 Absatz 2 SGB V erhalten Sie bis zum

**15. Januar 2026**

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.

Ihre Stellungnahme einschließlich Literatur sowie Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis richten Sie bitte in elektronischer Form (z. B. per E-Mail oder per CD/DVD) als Word-Datei

bzw. die Literatur als PDF-Dateien an:

**Gemeinsamer Bundesausschuss  
Unterausschuss Arzneimittel  
Gutenbergstraße 13  
10587 Berlin  
E-Mail: [off-label-use@g-ba.de](mailto:off-label-use@g-ba.de)**

Bitte formulieren Sie die Betreffzeile Ihrer E-Mail möglichst wie folgt:

Betreffzeile der E-Mail zu Nummer 1: „SNV Anlage VI AM-RL Off-Label-Use Agomelatin“

Betreffzeile der E-Mail zu Nummer 2: „SNV Anlage VI AM-RL Off-Label-Use Ivabradin“

Betreffzeile der E-Mail zu Nummer 3: „SNV Anlage VI AM-RL Off-Label-Use Metformin“

Betreffzeile der E-Mail zu Nummer 4: „SNV Anlage VI AM-RL Off-Label-Use Vortioxetin“

Bitte beachten Sie, dass die Unterlagen der/s Stellungnahmeverfahren/s zur Arzneimittel-Richtlinie ausschließlich an die bei uns hinterlegte(n) E-Mail-Adresse(n) zugeleitet werden.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gern zur Verfügung

Mit freundlichen Grüßen

Die Geschäftsstelle des  
Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA)  
Abteilung Arzneimittel

### **Gemeinsamer Bundesausschuss**

Gutenbergstraße 13  
10587 Berlin

Tel. +49 30 275838-210

[arzneimittel@g-ba.de](mailto:arzneimittel@g-ba.de)

[www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)

[LinkedIn](#) • [Instagram](#) • [Bluesky](#)

Diese Nachricht ist vertraulich. Sie ist ausschließlich für den im Adressfeld ausgewiesenen Adressaten bestimmt. Sollten Sie nicht der vorgesehene Empfänger sein, so bitten wir um eine kurze Nachricht. Jede unbefugte Weiterleitung, Änderung oder Fertigung einer Kopie ist unzulässig. Die Echtheit oder Vollständigkeit der in dieser Nachricht enthaltenen Information kann vom Absender nicht garantiert werden.

This e-mail is confidential and intended solely for the use of the individual to whom it is addressed. If you are not the intended recipient, be advised that you have received this e-mail in error and that any use, dissemination, forwarding, printing or copying of this e-mail is strictly prohibited. If you have received this e-mail in error please notify G-BA.

# 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

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hat in seiner Sitzung am 9. Dezember 2025 die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom T. Monat JJJJ (BAnz AT TT.MM.JJJJ BX) geändert worden ist, beschlossen:

I. In die Anlage VI der AM-RL wird in Teil A folgende Ziffer „XLIII. Agomelatin zur Behandlung der Fatigue bei postinfektiöser myalgischer Enzephalomyelitis/Chronischem Fatigue-Syndrom (ME/CFS) und bei Long/Post-COVID“ eingefügt:

”

1. Hinweise zur Anwendung von Agomelatin zur Behandlung der Fatigue bei postinfektiöser myalgischer Enzephalomyelitis/Chronischem Fatigue-Syndrom (ME/CFS) und bei Long/Post-COVID gemäß § 30 Absatz 2 AM-RL:

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

Behandlung der Fatigue bei Patientinnen und Patienten mit postinfektiösem ME/CFS und/oder mit Long/Post-COVID

b) Behandlungsziel:

Verbesserung von Fatigue,  
Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

c) Welche Wirkstoffe sind für das entsprechende Anwendungsgebiet zugelassen?

Keine

d) Spezielle Patientengruppe:

Erwachsene Patientinnen und Patienten mit postviralem ME/CFS und/oder mit Long/Post-COVID

e) Patientinnen und Patienten, die nicht behandelt werden sollten:

Die in der Fachinformation von Agomelatin genannten Gegenanzeigen und Warnhinweise sind zu beachten.

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.

f) Dosierung:

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.

g) Behandlungsdauer:

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.

h) Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?

Während der Behandlung sollen die Transaminasenwerte regelmäßig nach ca. 3 Wochen, 6 Wochen, 12 und 24 Wochen sowie danach, wenn klinisch indiziert, kontrolliert werden (siehe Fachinformation).

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.

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

Keine

Nach der Berufsordnung der Ärztinnen und 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 Patientinnen und 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 Agomelatin-haltigen Arzneimittel eine Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs abgegeben (Haftung des pharmazeutischen Unternehmers), sodass ihre Arzneimittel für die vorgenannte Off-Label-Indikation verordnungsfähig sind:

*werden ergänzt*

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

2. Anforderungen an eine Verlaufsdocumentation gemäß § 30 Absatz 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 G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 9. Dezember 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

# 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

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage.....</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>3.1</b>	<b>Stellungnahmeberechtigte nach § 92 Absatz 3a SGB V.....</b>	<b>7</b>
<b>4.</b>	<b>Bewertungsverfahren.....</b>	<b>9</b>
<b>4.1</b>	<b>Bewertungsgrundlage .....</b>	<b>9</b>
<b>4.2</b>	<b>Bewertungsentscheidung .....</b>	<b>10</b>

## 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 Wirkstoffes in der Off-Label-Indikation medizinisch notwendig und wirtschaftlich ist.

§ 30 Absatz 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 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](http://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 Holzau 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](http://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.

## 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: Zeitschrift, Internetadresse, 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] Niereninsuffizienz

	Nr.	Feldbezeichnung	Text
<i>Beispiel für Zeitschriftenartikel</i>	1	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>Beispiel für Buchkapitel</i>	2	AU:	Druml W
		TI:	Ernährung bei Krankheiten der Niere. In: <b>Stein J, Jauch KW (Ed)</b> . Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie
		SO:	Berlin: Springer. 2003. S. 521-38
<i>Beispiel für Buch</i>	3	AU:	Stein J; Jauch KW (Eds)
		TI:	Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie
		SO:	Berlin: Springer. 2003
<i>Beispiel für Internetdokument</i>	4	AU:	National Kidney Foundation
		TI:	Adult guidelines. Maintenance Dialysis. Nutritional Counseling and Follow-Up
		SO:	<a href="http://www.kidney.org/professionals/doqi/doqi/nut_a19.html">http://www.kidney.org/professionals/doqi/doqi/nut_a19.html</a>
<i>Beispiel für HTA-Dokument</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

**Stellungnahmeverfahren zum Thema** [AM-RL, Anlage(n) Nummer, Thema der Anlage]  
 [Hier Angabe Verfahrensnummer]

Literaturliste [Hier Institution / Firma eingeben] Indikation [Hier zutreffende Indikation eingeben]

Nr.	Feldbezeichnung	Text
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	