Tragende Gründe
zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses
über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens
zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage VI - Off-Label-Use
Valproinsäure für die Migräneprophylaxe bei Kindern und Jugendlichen

Vom 16. Juni 2011

Inhaltsverzeichnis

1.	Rechtsgrundlagen	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Verfahrensablauf	4
4.	Bewertungsverfahren	8

1. Rechtsgrundlagen

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 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 6. Juli 2009 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 § 35c Abs. 1 SGB V zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis zur Anwendung von Valproinsäure für die Migräneprophylaxe bei Kindern und Jugendlichen zur Umsetzung in der Arzneimittel-Richtlinie zugeleitet worden.

Die vom Unterausschuss „Arzneimittel“ eingesetzte Arbeitsgruppe „Off-Label-Use“ hat die Empfehlung der Expertengruppe zur Anwendung von Valproinsäure für die Migräneprophylaxe bei Kindern und Jugendlichen überprüft und im Rahmen der Plausibilitätskontrolle hinsichtlich der sachgerechten Bearbeitung des erteilten Auftrages einige Rückfragen an die Expertengruppe gestellt. In Beantwortung dieser Fragen sind einige Änderungen in die Bewertung eingearbeitet worden. Die Arbeitsgruppe „Off-Label-Use“ hat für diese Empfehlung der Expertengruppe die Plausibilität festgestellt. Die entsprechende Bewertung ist auch auf den Internetseiten des BfArM, www.bfarm.de, veröffentlicht.

Die Expertengruppe kommt zu folgendem Fazit:

„Trotz Hinweisen auf eine mögliche Wirksamkeit von Valproat in der Prophylaxe von Migräneanfällen bei Kindern und Jugendlichen ist die Off-Label Indikation bei Personen < 19 Jahren nicht gerechtfertigt, da die älteren Studien methodische Einschränkungen haben und eine aktuelle RCT-Studie bei Probanden zwischen 12 und 17 Jahren keine prophylaktische Wirkung nachweisen konnte.“

Die Umsetzung der Empfehlung erfolgt dementsprechend durch Ergänzung der Anlage VI in Teil B um
 „VII. Valproinsäure für die Migräneprophylaxe bei Kindern und Jugendlichen“

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 Empfehlung der Expertengruppe Off-Label wurde im Unterausschuss „Arzneimittel“ in seinen Sitzungen am 6. Oktober 2009 und 10. November 2009 beraten. Der Beschlussskizzenentwurf zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 16. Juni 2011 konsentiert.

Sitzung der AG/ UA/ G-BA	Datum	Beratungsgegenstand
Übermittlung der Bewertung der Expertengruppe Off-Label mit Schreiben vom 6. Juli 2009		
1. Sitzung AG „Off-Label-Use“	1. September 2009	Beratung der Empfehlung der Expertengruppe zu Valproinsäure für die Migräneprophylaxe bei Kindern und Jugendlichen
13. Sitzung UA „Arzneimittel“	6. Oktober 2009	Beratung der Empfehlung der Expertengruppe zu Valproinsäure für die Migräneprophylaxe bei Kindern und Jugendlichen
14. Sitzung UA „Arzneimittel“	10. November 2009	Beratung der Beschlussvorlage zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage VI
6. Sitzung der AG „Off-Label-Use“	15. April 2011	Feststellen der Plausibilität hinsichtlich der sachgerechten Auftragsbearbeitung und Vorbereitung der Umsetzung der Empfehlung der Expertengruppe in die Arzneimittel-Richtlinie
34. Sitzung UA „Arzneimittel“	16. Juni 2011	Annahme der Empfehlung und Beratung der Umsetzung in die Arzneimittel-Richtlinie sowie 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 (§ 10 Abs. 2, 1. Kapitel Verfahrensordnung G-BA).

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.

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 Unternehmen, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften 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
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e.V.	Am Hofgarten 5	53113 Bonn
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e.V. (BAI)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim
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.	Postfach 10 08 88	18055 Rostock
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 16. Juni 2011

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 für die Migräneprophylaxe bei Kindern und Jugendlichen zu folgendem Fazit: „Trotz Hinweisen auf eine mögliche Wirksamkeit von Valproat in der Prophylaxe von Migräneanfällen bei Kindern und Jugendlichen ist die Off-Label Indikation bei Personen < 19 Jahren nicht gerechtfertigt, da die älteren Studien methodische Einschränkungen haben und eine aktuelle RCT-Studie bei Probanden zwischen 12 und 17 Jahren keine prophylaktische Wirkung nachweisen konnte.“

Ergänzend dazu kommt die Expertengruppe zu folgender Empfehlung an den G-BA: „Für Kinder und Jugendliche < 19 Jahren kann Valproinsäure derzeit nicht empfohlen werden.“

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

4.2 Bewertungsentscheidung

Die Umsetzung der Empfehlung erfolgt dementsprechend durch Ergänzung der Anlage VI in Teil B um „VII. Valproinsäure für die Migräneprophylaxe bei Kindern und Jugendlichen“.