

**Tragende Gründe**  
**zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses**  
**über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens**  
**zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):**  
**Anlage VI - Off-Label-Use**  
**Verapamil zur Prophylaxe des Clusterkopfschmerzes**

17. November 2011

**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>7</b>

## **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 14. Juli 2011 ist dem G-BA durch die Geschäftsstelle Kommissionen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) eine aktualisierte Bewertung (Stand vom 05.07.2011) der Expertengruppe Off-Label im Bereich Neurologie/Psychiatrie nach § 35c Abs. 1 SGB V zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis zur Anwendung von Verapamil zur Prophylaxe des Clusterkopfschmerzes zur Umsetzung in der Arzneimittel-Richtlinie zugeleitet worden.

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 Verapamil zur Prophylaxe des Clusterkopfschmerzes überprüft und die Plausibilität festgestellt.

Die Expertengruppe kommt zu folgendem Fazit:

*„Der Off-Label-Einsatz von Verapamil oral in der Prophylaxe des Clusterkopfschmerzes ist gerechtfertigt. Die bisher ausreichend untersuchten Dosierungen liegen zwischen 240 mg und 480 mg pro Tag in wenigstens zwei Einzeldosen. Höhere Dosierungen sind auch in Fallserien nicht hinreichend untersucht.“*

Der Unterausschuss „Arzneimittel“ ist nach Würdigung der Bewertung der Expertengruppe und der Beratungen der Arbeitsgruppe „Off-Label-Use“ zu dem Ergebnis gekommen, die Empfehlung durch folgende Ergänzung der Anlage VI in Teil A

„VIII. Verapamil zur Prophylaxe der Clusterkopfschmerzes“

umzusetzen.

### 3.        **Verfahrensablauf**

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens hat der Unterausschuss „Arzneimittel“ eine Arbeitsgruppe beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt.

In der Sitzung am 17. November 2011 wurde im Unterausschuss „Arzneimittel“ die Bewertung der Expertengruppe zur Anwendung von Verapamil zur Prophylaxe des Clusterkopfschmerzes als Empfehlung angenommen und deren Umsetzung in die Arzneimittel-Richtlinie abschließend beraten und konsentiert.

Der Unterausschuss hat in der Sitzung am 17. November 2011 nach § 10 Abs. 1, 1. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

#### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

Sitzung der AG/ UA	Datum	Beratungsgegenstand
Übermittlung der aktualisierten Bewertung der Expertengruppe Off-Label mit Schreiben vom 14. Juli 2011		
7. Sitzung AG „Off-Label-Use“	29. Juli 2011	Beratung der Umsetzung der Empfehlung der Expertengruppe zu Verapamil zur Prophylaxe des Clusterkopfschmerzes in die Arzneimittel-Richtlinie
8. Sitzung AG „Off-Label-Use“	24. Oktober 2011	Annahme und Beratung der Umsetzung der Empfehlung der Expertengruppe zu Verapamil zur Prophylaxe des Clusterkopfschmerzes in die Arzneimittel-Richtlinie
44. Sitzung UA „Arzneimittel“	17. November 2011	Konsentierung der Beschlussvorlage und 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 wird ein Zeitraum von 4 Wochen vorgesehen.

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 Ärztegesellschaften 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)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim
Bundesverband der Arzneimittelhersteller e.V. (BAH)	Ubierstraße 73	53173 Bonn
Deutscher Generikaverband e.V.	Kurfürstendamm 190 - 192	10707 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 17. November 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 Verapamil zur Prophylaxe des Clusterkopfschmerzes zu folgendem Fazit (Empfehlung an den G-BA):

#### *„13.1 Off-label-Indikation/Anwendungsgebiet*

*Prophylaxe des episodischen und chronischen Clusterkopfschmerzes von Erwachsenen ab 18 Jahren.*

#### *13.2 Angabe des Behandlungsziels*

*Klinisch relevante Reduzierung (d. h. wenigstens 50%) der Frequenz von Attacken des Clusterkopfschmerzes.*

#### *13.3 Welche Wirkstoffe sind für das entsprechende Anwendungsgebiet zugelassen?*

*Lithiumacetat und Lithiumcarbonat.*

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

*Erwachsene mit Clusterkopfschmerz unabhängig von der Verlaufsform. Frauen im gebärfähigen Alter müssen durch den behandelnden Arzt über das erhöhte Risiko von Missbildungen sowie darüber aufgeklärt werden, dass während der*

*Behandlung mit Verapamil eine effektive Methode der Kontrazeption durchgeführt werden sollte.*

*Es wird verwiesen auf Punkt 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit der Fachinformation: "Wegen der Gefahr schwerwiegender Nebenwirkungen beim Säugling sollte Verapamil während der Stillzeit nur dann verwendet werden, wenn dies für das Wohlergehen der Mutter unbedingt notwendig ist".*

*13.5 ggf. Nennung der Patienten, die nicht behandelt werden sollen*

*Gegenanzeigen entsprechen denen der Fachinformation.*

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

*Es wird eine Monotherapie mit einer anfänglichen Tagesdosis von 120 mg empfohlen, die bis 480 mg gesteigert werden kann. Tagesdosen über 480 mg sind nicht ausreichend untersucht.*

*13.7 Behandlungsdauer, Anzahl der Zyklen*

*Die therapeutische Wirksamkeit kann erst nach einer Behandlungsdauer von einer Woche beurteilt werden. In der Regel wird die Dauer der Therapie beim episodischen Clusterkopfschmerz ca. 6 Wochen betragen, beim chronischen Clusterkopfschmerz ist eine Dauertherapie erforderlich.*

*13.8 Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?*

*Siehe Fachinformation oder wenn in der globalen Einschätzung des Patienten 6 Wochen nach Erreichen der Enddosis keine Besserung eingetreten ist.*

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

*In den geprüften Studien (siehe Ziffer 10 und 16) wurde über keine Nebenwirkungen bzw. Wechselwirkungen, die über die Fachinformation hinausgehen, berichtet.*

*13.10 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

„VIII. Verapamil zur Prophylaxe des Clusterkopfschmerzes“.

Dabei wird der Punkt „Patienten, die nicht behandelt werden sollten“ dahingehend ergänzt, dass Gegenanzeigen und Wechselwirkungen denen der Fachinformation entsprechen. Dazu gehören Reizleitungsstörungen, Vorhofflimmern/-flattern, manifester Herzinsuffizienz und Myokardinfarkt sowie Patienten, die mit Betablockern behandelt werden, Patienten mit chronisch paroxysmaler Hemikranie und Patienten mit Medikamentenfehlgebrauch gehören.

Die gleichzeitige Anwendung von Betablockern und Calciumantagonisten vom Verapamil-Typ wird aufgrund von Wechselwirkungen grundsätzlich vermieden werden. Da sich die Empfehlung der Expertengruppe auf die Anwendung von Verapamil bei Patienten mit Clusterkopfschmerz beschränkt, sind Patienten mit paroxysmale Hemikranie oder mit Kopfschmerzen aufgrund von Medikamentenfehlgebrauch nicht mit Verapamil zu behandeln.

Unter „Dosierung“ wird vorgesehen, dass die orale Monotherapie bis 360 mg gesteigert werden kann. Dies entspricht den Dosierungen in den in Bewertung einbezogenen Studien von Bussone et. al, 1990 und Leone et al., 2000. Darüberhinaus wird folgende die Bemerkung der Expertengruppe ergänzt: „Die Dosis von Verapamil, die für eine vollständige Unterdrückung der Attacken des Clusterkopfschmerzes notwendig ist, ist interindividuell sehr unterschiedlich und kann auch intraindividuell schwanken.“

Aufgrund der inter- und intraindividuellen Unterschiede bei der Behandlung des Clusterkopfschmerzes mit Verapamil wird unter dem Punkt „Behandlungsdauer“ ergänzt aufgenommen, dass ein Schmerztagebuch durch den Patienten zu führen ist.

Entsprechend dem Behandlungsziel sollte die Behandlung mit Verapamil neben den in der Fachinformation aufgeführten Gründen die Behandlung abgebrochen

werden, wenn das Therapieziel einer 50%igen Reduktion der Attackenfrequenz nicht erreicht wird.

In Bezug auf „Nebenwirkungen/Wechselwirkungen, wenn diese über die zugelassene Fachinformation hinausgehen oder dort nicht erwähnt sind:“ wird darauf hingewiesen, dass sich aufgrund der zumeist eingesetzten höheren Dosierungen häufiger als bei anderen Patientengruppen EKG-Veränderungen und Herzrhythmusstörungen zeigen, weshalb regelmäßige EKG-Kontrollen während der Prophylaxe mit Verapamil indiziert und zu dokumentieren sind. Dies ergibt sich aus der „Bewertung der Expertengruppe“ in Abschnitt 11.