



**zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung  
der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage VI (Off-Label-Use)  
Verapamil zur Prophylaxe des Clusterkopfschmerzes**

Vom 16. August 2012

**Inhalt**

<b>A. Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>2</b>
1. Rechtsgrundlagen .....	2
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	2
3. Verfahrensablauf .....	3
4. Beschluss .....	5
5. Anhang .....	8
5.1 Prüfung nach § 94 Abs. 1 SGB V .....	8
5.2 Veröffentlichung im Bundesanzeiger .....	9
<b>B. Bewertungsverfahren .....</b>	<b>11</b>
<b>C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens .....</b>	<b>12</b>
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens .....	14
2. Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen .....	31
3. Auswertung der Stellungnahmen .....	31

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **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 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 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.

Aus dem Stellungnahmeverfahren hat sich folgende Änderung ergeben.

Im Punkt g) Behandlungsdauer wird der einleitende Satz klarstellend wie folgt formuliert:  
„Die therapeutische Wirksamkeit kann frühestens nach einer Behandlungsdauer von einer Woche beurteilt werden.“

### **3. Verfahrensablauf**

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens sowie zur Auswertung der Stellungnahmen 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.

In seiner Sitzung am 10. Juli 2012 hat der Unterausschuss „Arzneimittel“ über die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens und über die Beschlussvorlage für die Sitzung des Plenums am 16. August 2012 beraten.

Nach § 91 Abs. 9 Satz 1 SGB V i.V.m. 1. Kapitel § 12 VerfO ist jedem, der gesetzlich berechtigt ist, zu einem Beschluss des G-BA Stellung zu nehmen, und eine schriftliche Stellungnahme abgegeben hat, in der Regel auch Gelegenheit zu einer mündlichen Stellungnahme zu geben. Gesetzlich stellungnahmeberechtigt zu Richtlinienbeschlüssen zur Verordnung von Arzneimitteln nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 sind gemäß § 92 Abs. 3a SGB V u.a. Sachverständige der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie die für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmen. Mit Beschluss vom 19. Februar 2009 hat der G-BA als Sachverständige der medizinischen Wissenschaft und Praxis die Arzneimittelkom-

mission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) und als Sachverständige der pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis die Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK), als Teil der ABDA, bestimmt. Zu dem Kreis der Stellungnahmeberechtigten nach § 92 Abs. 3a SGB V zählt der stellungnehmende Verein nicht.

Darüber hinaus ist eine Stellungnahme eines pharmazeutischen Unternehmens eingegangen, das sich zum Beschlussentwurf zustimmend äußerte und keine umsetzbaren Änderungsvorschläge enthielt.

Von der Durchführung eines mündlichen Anhörungsverfahrens konnte daher ausnahmsweise abgesehen werden.

### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

Sitzung der AG/ UA / Plenum	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
51. Sitzung UA „Arzneimittel“	5. und 6. März 2012	Beratung der eingegangenen Stellungnahmen
59. Sitzung UA „Arzneimittel“	10. Juli 2012	Auswertung des Stellungnahmeverfahrens und Konsentierung der Beschlussvorlage zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage VI
Sitzung des Plenums	16. August 2012	Beschlussfassung über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie

Berlin, den 16. August 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hecken

# Beschluss



**des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI - Off-  
Label-Use  
Verapamil zur Prophylaxe des Clusterkopfschmerzes**

Vom 16. August 2012

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 16. August 2012 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am T. Monat JJJJ BAnz AT TT.MM.JJJJ B, wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie wird im Teil A wie folgt ergänzt:
  - „VIII. Verapamil zur Prophylaxe des Clusterkopfschmerzes
    1. Hinweise zur Anwendung von Verapamil zur Prophylaxe des Clusterkopfschmerzes gemäß § 30 Abs. 2 AM-RL
      - a) Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation):

Prophylaxe des episodischen und chronischen Clusterkopfschmerzes von Erwachsenen ab 18 Jahren
      - b) Behandlungsziel:

klinisch relevante Reduzierung (d. h. wenigstens 50%) der Frequenz von Attacken des Clusterkopfschmerzes
      - c) Folgende Wirkstoffe sind zugelassen:

Lithiumacetat und Lithiumcarbonat
      - d) Spezielle Patientengruppe:

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“.
      - e) Patienten, die nicht behandelt werden sollten:

Gegenanzeigen und Wechselwirkungen entsprechen denen der Fachinformation. Dazu gehören Reizleitungsstörungen, Vorhofflimmern/-flattern, manifester Herzinsuffizienz und Myokardinfarkt sowie Patienten, die mit Betablockern behandelt werden, Patienten mit chronisch paroxysmaler Hemikranie und Patienten mit Medikamenten-  
fehlgebrauch.

f) Dosierung:

Es wird eine orale Monotherapie mit einer anfänglichen Tagesdosis von 120 mg empfohlen, die bis 360 mg gesteigert werden kann. Tagesdosen über 480 mg sind nicht ausreichend untersucht.

Die Dosis von Verapamil, die für eine vollständige Unterdrückung der Attacken des Clusterkopfschmerzes notwendig ist, ist interindividuell sehr unterschiedlich und kann auch intraindividuell schwanken.

g) Behandlungsdauer:

Die therapeutische Wirksamkeit kann frühestens 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. Hierzu ist ein Schmerztagebuch durch den Patienten zu führen.

h) Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?

Neben den in der Fachinformation aufgeführten Gründen sollte die Behandlung abgebrochen werden, wenn das Therapieziel einer 50%igen Reduktion der Attackenfrequenz nicht erreicht wird.

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

Es 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 sind. In den bewerteten Studien wurde über keine Nebenwirkungen bzw. Wechselwirkungen, die über die Fachinformation hinausgehen, berichtet.

j) Zustimmung des pharmazeutischen Unternehmers:

Die folgenden pharmazeutischen Unternehmer haben für ihre Verapamil-haltigen Arzneimittel eine Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs abgegeben (Haftung des pharmazeutischen Unternehmers), sodass ihre Arzneimittel für die vorgenannte Off-Label-Indikation verordnungsfähig sind:

1 A Pharma GmbH, Abbot GmbH & Co. KG, Aliud Pharma GmbH & Co. KG, Basics GmbH, EMRA-MED Arzneimittel GmbH, Heumann Pharma GmbH & Co. Generika KG, Hexal AG, Sandoz Pharmaceuticals GmbH, STADApHarm GmbH, Wörwag Pharma GmbH & Co. KG

Nicht verordnungsfähig sind in diesem Zusammenhang die Verapamil-haltigen Arzneimittel der Firmen

AbZ-Pharma GmbH, acis Arzneimittel GmbH, Actavis Deutschland GmbH & Co. KG, AWD pharma GmbH & Co. KG, betapharm Arzneimittel GmbH, CT Arzneimittel GmbH, Dexcel Pharma GmbH, DOCPHARM Arzneimittelvertrieb GmbH & Co. KGaA,

Henning Arzneimittel GmbH & Co. KG, Mylan dura GmbH, QUISISANA PHARMA Deutschland GmbH, ratiopharm GmbH, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, TAD Pharma GmbH, Verla-Pharm Arzneimittel GmbH & Co. KG, Winthrop Arzneimittel GmbH, da keine entsprechende Erklärung vorliegt.

2. Anforderungen an eine Verlaufsdokumentation gemäß § 30 Abs. 4 AM-RL:

Während der Prophylaxe des Clusterkopfschmerzes mit Verapamil sind regelmäßige EKG-Kontrollen durchzuführen und zu dokumentieren.“

II. Die Änderung tritt am Tag nach ihrer Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 16. August 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hecken

## 5. Anhang

### 5.1 Prüfung nach § 94 Abs. 1 SGB V



Bundesministerium  
für Gesundheit

Bundesministerium für Gesundheit, 11055 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Wegelystraße 8  
10623 Berlin

REFERAT 213  
BEARBEITET VON Adina Wiebe  
HAUSANSCHRIFT Friedrichstraße 108, 10117 Berlin  
POSTANSCHRIFT 11055 Berlin  
TEL +49 (0)30 18 441-4242  
FAX +49 (0)30 18 441-3788  
E-MAIL 213 @bmg.bund.de  
INTERNET www.bundesgesundheitsministerium.de

Berlin, 5. Oktober 2012  
AZ 213 - 21432 - 01

**Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses gem. § 91 SGB V vom  
16. August 2012**

**hier: Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage VI - Off-Label-Use  
Verapamil zur Prophylaxe des Clusterkopfschmerzes**

Sehr geehrte Damen und Herren,

der von Ihnen gemäß § 94 SGB V vorgelegte o.a. Beschluss vom 16. August 2012 über eine  
Änderung der Arzneimittel-Richtlinie wird nicht beanstandet.

Mit freundlichen Grüßen  
Im Auftrag

Dr. Tautz

U-Bahn U 6: Oranienburger Tor  
S-Bahn S1, S2, S3, S7: Friedrichstraße  
Straßenbahn M 1



## 5.2 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



**Bundesanzeiger**

Herausgegeben vom  
Bundesministerium der Justiz  
[www.bundesanzeiger.de](http://www.bundesanzeiger.de)

**Bekanntmachung**

Veröffentlicht am Mittwoch, 24. Oktober 2012  
BAnz AT 24.10.2012 B3  
Seite 1 von 2

### Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung  
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI – Off-Label-Use  
Verapamil zur Prophylaxe des Clusterkopfschmerzes**

Vom 16. August 2012

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 16. August 2012 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 20. September 2012 (BAnz AT 09.10.2012 B1), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie wird im Teil A wie folgt ergänzt:

„VIII. Verapamil zur Prophylaxe des Clusterkopfschmerzes

1. Hinweise zur Anwendung von Verapamil zur Prophylaxe des Clusterkopfschmerzes gemäß § 30 Absatz 2 AM-RL

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

Prophylaxe des episodischen und chronischen Clusterkopfschmerzes von Erwachsenen ab 18 Jahren

b) Behandlungsziel:

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

c) Folgende Wirkstoffe sind zugelassen:

Lithiumacetat und Lithiumcarbonat

d) Spezielle Patientengruppe:

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“.

e) Patienten, die nicht behandelt werden sollten:

Gegenanzeigen und Wechselwirkungen entsprechen denen der Fachinformation. Dazu gehören Reizleitungsstörungen, Vorhofflimmern/-flattern, manifeste Herzinsuffizienz und Myokardinfarkt sowie Patienten, die mit Beta-blockern behandelt werden, Patienten mit chronisch paroxysmaler Hemikranie und Patienten mit Medikamentenfehlgebrauch.

f) Dosierung:

Es wird eine orale Monotherapie mit einer anfänglichen Tagesdosis von 120 mg empfohlen, die bis 360 mg gesteigert werden kann. Tagesdosen über 480 mg sind nicht ausreichend untersucht. Die Dosis von Verapamil, die für eine vollständige Unterdrückung der Attacken des Clusterkopfschmerzes notwendig ist, ist interindividuell sehr unterschiedlich und kann auch intraindividuell schwanken.

g) Behandlungsdauer:

Die therapeutische Wirksamkeit kann frühestens 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. Hierzu ist ein Schmerztagebuch durch den Patienten zu führen.

h) Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?

Neben den in der Fachinformation aufgeführten Gründen sollte die Behandlung abgebrochen werden, wenn das Therapieziel einer 50 %igen Reduktion der Attackenfrequenz nicht erreicht wird.

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

Es wird darauf hingewiesen, dass sich aufgrund der zumeist eingesetzten höheren Dosierungen häufiger als bei anderen Patientengruppen EKG-Veränderungen und Herzrhythmusstörungen zeigen, weshalb regelmäßige EKG-

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur gemäß § 2 Nr. 3 Signaturgesetz (SigG) versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.



Kontrollen während der Prophylaxe mit Verapamil indiziert sind. In den bewerteten Studien wurde über keine Nebenwirkungen bzw. Wechselwirkungen, die über die Fachinformation hinausgehen, berichtet.

j) Zustimmung des pharmazeutischen Unternehmers:

Die folgenden pharmazeutischen Unternehmer haben für ihre Verapamil-haltigen Arzneimittel eine Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs abgegeben (Haftung des pharmazeutischen Unternehmers), sodass ihre Arzneimittel für die vorgenannte Off-Label-Indikation verordnungsfähig sind:

1 A Pharma GmbH, Abbot GmbH & Co. KG, Aliud Pharma GmbH & Co. KG, Basics GmbH, EMRA-MED Arzneimittel GmbH, Heumann Pharma GmbH & Co. Generika KG, Hexal AG, Sandoz Pharmaceuticals GmbH, STADA-pharm GmbH, Wörwag Pharma GmbH & Co. KG.

Nicht verordnungsfähig sind in diesem Zusammenhang die Verapamil-haltigen Arzneimittel der Firmen:

AbZ-Pharma GmbH, acis Arzneimittel GmbH, Actavis Deutschland GmbH & Co. KG, AWD pharma GmbH & Co. KG, betapharm Arzneimittel GmbH, CT Arzneimittel GmbH, Dexcel Pharma GmbH, DOCPHARM Arzneimittelvertrieb GmbH & Co. KGaA, Henning Arzneimittel GmbH & Co. KG, Mylan dura GmbH, QUISISANA PHARMA Deutschland GmbH, ratiopharm GmbH, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, TAD Pharma GmbH, Verla-Pharm Arzneimittel GmbH & Co. KG, Winthrop Arzneimittel GmbH, da keine entsprechende Erklärung vorliegt.

2. Anforderungen an eine Verlaufsdocumentation gemäß § 30 Absatz 4 AM-RL:

Während der Prophylaxe des Clusterkopfschmerzes mit Verapamil sind regelmäßige EKG-Kontrollen durchzuführen und zu dokumentieren.“

II.

Die Änderung tritt am Tag nach ihrer Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 16. August 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Hecken

## B. Bewertungsverfahren

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.

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 Bewertung der Expertengruppe zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse über die Anwendung von Verapamil zur Prophylaxe des Clusterkopfschmerzes überprüft und die Plausibilität festgestellt.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde die Umsetzung der Empfehlung durch Ergänzung der Anlage VI in Teil A um

„VII. Verapamil zur Prophylaxe des Clusterkopfschmerzes“  
vorgesehen.

Aus dem Stellungnahmeverfahren hat sich folgende Änderung ergeben.

Im Punkt g) Behandlungsdauer wird der einleitende Satz klarstellend wie folgt formuliert:

„Die therapeutische Wirksamkeit kann frühestens nach einer Behandlungsdauer von einer Woche beurteilt werden.“

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

Gemäß § 92 Abs. 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.

■ **Bundesministerium für Gesundheit**

**Bekanntmachung** [1289 A]  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses gemäß § 91**  
**des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)**

Vom 17. November 2011

Der Unterausschuss „Arzneimittel“ des Gemeinsamen Bundesausschusses hat am 17. November 2011 beschlossen, ein Stimmverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie einzuleiten:

Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage VI (Off-Label-Use): Verapamil zur Prophylaxe des Clusterkopfschmerzes

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 zu den beabsichtigten Änderungen der Arzneimittel-Richtlinie Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Der entsprechende Entwurf zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie wird zu diesem Zweck folgenden Organisationen und Verbänden mit der Bitte um Abgabe sachverständiger Stellungnahmen mit Schreiben vom 6. Dezember 2011 zugeleitet:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z), Bundesvereinigung deutscher Apothekerverbände (ABDA), Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI), Verband Forschender Arzneimittelhersteller (VFA), Bundesverband der Arzneimittelhersteller e.V. (BAH), Deutscher Generikaverband e.V., Pro Generika e.V., Bundesverband der Arzneimittelimporteure e.V. (BAI), Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e.V., Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e.V., Gesellschaft für Phytotherapie e.V.

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

12. Januar 2012

zu richten an:

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Abteilung Arzneimittel  
Wegelystraße 8  
10623 Berlin

E-Mail zur Anlage VI: [off-label-use@g-ba.de](mailto:off-label-use@g-ba.de)

Betroffene pharmazeutische Unternehmen, die nicht Mitglieder der oben genannten Verbände sind, erhalten den Entwurf sowie die tragenden Gründe bei der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses.

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

Berlin, den 17. November 2011

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
H e s s

## 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

An die  
Stellungnahmeberechtigten  
nach § 92 Abs. 3a SGB V

gemäß § 91 SGB V  
Unterausschuss  
"Arzneimittel"

Besuchsadresse:  
Wegelystraße 8  
10623 Berlin

Ansprechpartner/in:  
Petra Nies  
Abteilung Arzneimittel

Telefon:  
030 275838210

Telefax:  
030 275838205

E-Mail:  
arzneimittel@g-ba.de

Internet:  
www.g-ba.de

Unser Zeichen:  
PN/uh

Datum:  
6. Dezember 2011

**Stellungnahmeverfahren zu der Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage VI, Off-Label-Use: Ergänzung in Teil A: „VIII. Verapamil zur Prophylaxe des Clusterkopfschmerzes“**

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss „Arzneimittel“ des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 17. November 2011 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Anlage VI einzuleiten. Anlage VI der AM-RL soll wie folgt ergänzt werden:

- in Teil A um VIII. Verapamil zur Prophylaxe des Clusterkopfschmerzes.

Im Rahmen Ihres Stellungnahmerechts nach § 92 Abs. 3a SGB V erhalten Sie bis zum

**12. Januar 2012**

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.

Der Gemeinsame Bundesausschuss ist eine juristische Person des öffentlichen Rechts nach § 91 SGB V. Er wird gebildet von:  
Deutsche Krankenhausgesellschaft, Berlin · GKV Spitzenverband, Berlin ·  
Kassenärztliche Bundesvereinigung, Berlin · Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung, Köln

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

**Gemeinsamer Bundesausschuss  
Unterausschuss „Arzneimittel“  
Wegelystraße 8  
10623 Berlin  
off-label-use@g-ba.de**

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gern zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

- 

i. A. Petra Nies  
stv. Abteilungsleiterin

-

**Beschlussentwurf**  
**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**

Vom 17. November 2011

Der Unterausschuss „Arzneimittel“ des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 17. November 2011 die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am [ ] (BAnz. S. [ ] [ ]), beschlossen:

I. Die Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie wird im Teil A wie folgt ergänzt:

„VIII. Verapamil zur Prophylaxe des Clusterkopfschmerzes

1. Hinweise zur Anwendung von Verapamil zur Prophylaxe des Clusterkopfschmerzes gemäß § 30 Abs. 2 AM-RL
  - a) Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation):  
Prophylaxe des episodischen und chronischen Clusterkopfschmerzes von Erwachsenen ab 18 Jahren
  - b) Behandlungsziel:  
klinisch relevante Reduzierung (d. h. wenigstens 50%) der Frequenz von Attacken des Clusterkopfschmerzes
  - c) Folgende Wirkstoffe sind zugelassen:  
Lithiumacetat und Lithiumcarbonat
  - d) Spezielle Patientengruppe:  
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".

- e) Patienten, die nicht behandelt werden sollten:  
Gegenanzeigen und Wechselwirkungen entsprechen denen der Fachinformation. Dazu gehören Reizleitungsstörungen, Vorhofflimmern/-flattern, manifeste Herzinsuffizienz und Myokardinfarkt sowie Patienten, die mit Betablockern behandelt werden, Patienten mit chronisch paroxysmaler Hemikranie und Patienten mit Medikamentenmissbrauch.
- f) Dosierung:  
Es wird eine orale Monotherapie mit einer anfänglichen Tagesdosis von 120 mg empfohlen, die bis 360 mg gesteigert werden kann. Tagesdosen über 480 mg sind nicht ausreichend untersucht.  
Die Dosis von Verapamil, die für eine vollständige Unterdrückung der Attacken des Clusterkopfschmerzes notwendig ist, ist interindividuell sehr unterschiedlich und kann auch intraindividuell schwanken.
- g) Behandlungsdauer:  
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. Hierzu ist ein Schmerztagebuch durch den Patienten zu führen.
- h) Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?  
Neben den in der Fachinformation aufgeführten Gründen sollte die Behandlung abgebrochen werden, wenn das Therapieziel einer 50%igen Reduktion der Attackenfrequenz nicht erreicht wird.
- i) Nebenwirkungen/Wechselwirkungen, wenn diese über die zugelassene Fachinformation hinausgehen oder dort nicht erwähnt sind:  
Es 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 sind. In den bewerteten Studien wurde über keine Nebenwirkungen bzw. Wechselwirkungen, die über die Fachinformation hinausgehen, berichtet.

- j) Zustimmung des pharmazeutischen Unternehmers:  
Die folgenden pharmazeutischen Unternehmer haben für ihre Verapamil-haltigen Arzneimittel eine Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs abgegeben (Haftung des pharmazeutischen Unternehmers), sodass ihre Arzneimittel für die vorgenannte Off-Label-Indikation verordnungsfähig sind:

*wird ergänzt*

Nicht verordnungsfähig sind in diesem Zusammenhang die Verapamil-haltigen Arzneimittel der Firmen

*wird ergänzt*

, da keine entsprechende Erklärung vorliegt.

2. Anforderungen an eine Verlaufsdokumentation gemäß § 30 Abs. 4 AM-RL:  
Während der Prophylaxe des Clusterkopfschmerzes mit Verapamil sind regelmäßige EKG-Kontrollen durchzuführen und zu dokumentieren.“

- II. Die Änderung tritt am Tag nach ihrer Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Homepage des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 17. November 2011

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hess

**Tragende Gründe**  
**zum Beschlussentwurf 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**

1.	Rechtsgrundlagen	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Verfahrensablauf	4
4.	Bewertungsverfahren	7

## 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 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 Arzneimittelhersteller e.V. (BAH)	Ubiestraße 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, manifeste Herzinsuffizienz und Myokardinfarkt sowie Patienten, die mit Betablockern behandelt werden, Patienten mit chronisch paroxysmaler Hemikranie und Patienten mit Medikamentenfehlgebrauch.

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 die 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.

### Erläuterungen zur Erstellung von Literaturlisten als Anlage Ihrer Stellungnahme

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur die beige-fügte 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, d.h. Zeitschrift oder Internetadresse oder 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]

Beispiel	Nr.	Feldbezeichnung	Text
<i>Zeitschriften-artikel</i>	1	AU:	Bruno MJ
		TI:	Endoscopic ultrasonography
		SO:	Endoscopy; 35 (11); 920-932 /2003/
<i>Zeitschriften-artikel</i>	2	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>Buch</i>	3	AU:	Stein J; Jauch KW (Eds)
		TI:	Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie
		SO:	Berlin: Springer. 2003
<i>Internet-dokument</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>HTA-Doku-ment</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

## 2. Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Abbott (keine inhaltliche Stellungnahme)	11. Januar 2012
Selbsthilfegruppe Clusterkopfschmerz	20. Dezember 2011

## 3. Auswertung der Stellungnahmen

### Einwand zum Behandlungsziel

Die Selbsthilfegruppe Clusterkopfschmerz führt zur Formulierung des Behandlungszieles Folgendes aus:

„Eine Cluster-Kopfschmerzepisode beginnt in der Regel mit einer geringen Attackenfrequenz, die sich im weiteren Verlauf der Episode bis zu einem Scheitelpunkt steigert, um danach wieder abzufallen. Dieser natürliche Verlauf zeigte sich z.B. in der Placebogruppe der Studie von Leone et al. 2000 (Literaturverzeichnis s. Anlage). Deshalb kann selbst eine konstante Attackenfrequenz oder sogar eine Erhöhung der Attackenfrequenz gegenüber der Vorwoche bei einem Patienten ein Behandlungserfolg sein, da unbekannt ist, wie viele Attacken bei diesem Patienten ohne die Behandlung mit Verapamil im gleichen Zeitraum aufgetreten wären.

Das in dem G-BA Beschluss definierte Behandlungsziel einer „*klinisch relevanten Reduzierung (d.h. wenigstens 50%) der Frequenz von Attacken des Clusterkopfschmerzes*“ ist in dieser Form nicht überprüfbar, da es für den einzelnen Patienten in der klinischen Praxis keinen direkten Placebovergleich gibt. Falls ein direkter Vergleich der Attackenanzahl möglich wäre, dann wäre auch eine 10%ige Reduzierung der Attackenfrequenz für viele Patienten bereits eine wichtige Verbesserung, ebenso eine Verringerung der Schmerzstärke, eine Reduzierung der Attackendauer oder eine bessere Wirksamkeit der Akutmedikation aufgrund der vorbeugenden Behandlung mit Verapamil.

Zitat aus der Bewertung der BfArM Expertengruppe Off-Label im Bereich Neurologie/Psychiatrie: „*Als Kriterium für die Wirksamkeit einer medikamentösen Prophylaxe wird nach Expertenkonsens eine Attackenreduzierung um 50% angesehen (May et al., 2008).*“

=> Diese Aussage ist im Text der angegebenen Quelle (May et al., 2008) nicht vorhanden und auch in ähnlichen Publikationen/Behandlungsleitlinien nicht zu finden!

Daher unser Formulierungsvorschlag zu „**1. b) Behandlungsziel:**“

***Reduzierung der Attackenfrequenz, Verringerung der Schmerzstärke, Reduzierung der Attackendauer und/oder eine bessere Wirksamkeit der Akutmedikation entsprechend der Einschätzung des Patienten.***

### Bewertung:

Bei der Formulierung des Behandlungsziels ist der G-BA den Ausführungen der Expertengruppe Off-Label in der Bewertung, dass nach Expertenkonsens eine Attackenreduzierung um 50% als Kriterium für die Wirksamkeit einer medikamentösen Prophylaxe angesehen wird, gefolgt. Auch wenn die hierzu von der Expertengruppe angegebene Quelle nicht korrekt zitiert wurde.

Eine Reduzierung der Attackenfrequenz um  $\geq 50\%$  wird in ähnlicher Weise auch bei der Durchführung klinischer Studien zur Migränebehandlung 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> ).

### **Beschlussempfehlung:**

Keine Änderung.

### **Einwand zu Dosierungsangaben**

Die Selbsthilfegruppe Clusterkopfschmerz führt zur Formulierung der Dosierungsangaben Folgendes aus:

„In Bezugnahme auf den Punkt „1. f) Dosierung“ des o.g. G-BA Beschlusses, Zitat:

*„Es wird eine orale Monotherapie mit einer anfänglichen Tagesdosis von 120 mg empfohlen, die bis 360 mg gesteigert werden kann. Tagesdosen über 480 mg sind nicht ausreichend untersucht. Die Dosis von Verapamil, die für eine vollständige Unterdrückung der Attacken des Clusterkopfschmerzes notwendig ist, ist interindividuell sehr unterschiedlich und kann auch intraindividuell schwanken.“*

Zitate aus der Bewertung der BfArM Expertengruppe 2010/2011:

*„Die bisher ausreichend untersuchten Dosierungen liegen zwischen 240 mg und 480 mg pro Tag in wenigstens zwei Einzeldosen.“*

*„13.6 Dosierung: 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.“ An anderer Stelle: „In Abhängigkeit vom Therapieerfolg muss manchmal von erfahrenen Spezialisten unter kardialer Kontrolle auch höher (> 720 mg) dosiert werden (Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie 2008, Clusterkopfschmerz und trigeminoautonome Kopfschmerzen).“*

Die G-BA Dosierempfehlung von maximal 360mg/Tag wird, entgegen der Empfehlung der BfArM Expertengruppe, mit den Dosierungen der Studien von Bussone et al. (1990) und Leone et al. (2000) begründet. Gabai & Spierings zeigten bereits 1989, dass die erforderliche Dosierung von Verapamil zur vorbeugenden Behandlung von Cluster-Kopfschmerz individuell unterschiedlich zwischen 120mg und 1200mg beträgt, ebenso aktuellere Studien (Blau, Engel 2004; Schürks et al. 2006; Cohen et al., 2007).

Daher bitten wir um Änderung des Textes des G-BA Beschlusses zu Punkt „1. f) **Dosierung**“ wie folgt:

***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. In Abhängigkeit vom Therapieerfolg muss manchmal von erfahrenen Spezialisten unter kardialer Kontrolle auch höher (>720 mg) dosiert werden. Die Dosis von Verapamil, die für eine vollständige Unterdrückung der Attacken des Clusterkopfschmerzes notwendig ist, ist interindividuell sehr unterschiedlich und kann auch intraindividuell schwanken.“***



### **Bewertung:**

In die Bewertung der Expertengruppe wurden insgesamt sieben Studien einbezogen. Die Bewertung der Expertengruppe stützt sich dabei maßgeblich auf die Studien Bussone et al., 1990 und Leone et al., 2000, in denen Dosierungen bis 360 mg eingesetzt wurden.

Bei den übrigen Studien, in denen auch höhere Verapamil-Dosierungen zum Einsatz kamen, handelt es sich um offene Kohortenstudien, die prospektiv angelegt gewesen sind, aber keinen direkten Vergleich von Verapamil mit Placebo oder anderen Substanzen beinhaltet haben.

Die Expertengruppe weist in ihrer Bewertung darauf hin, dass „sich aufgrund der zumeist eingesetzten höheren Dosierungen häufiger als bei anderen Patientengruppen EKG-Veränderungen und Herzrhythmusstörungen (insgesamt 19%) und Bradykardie (insgesamt 36%) unter Verapamil [zeigen], die bei 4% zu einem Absetzen der Medikation führten (Cohen et al., 2007).“

Der G-BA hält vor diesem Hintergrund die Begrenzung der Dosissteigerung von Verapamil auf 360 mg bei der Prophylaxe des Clusterkopfschmerzes abweichend von der Empfehlung der Expertengruppe im Sinne des Patientenschutzes weiterhin für gerechtfertigt.

Da höhere Dosierungen als 480 mg auch in Fallserien nicht hinreichend untersucht sind, wird der vorgeschlagene Satz **„In Abhängigkeit vom Therapieerfolg muss manchmal von erfahrenen Spezialisten unter kardialer Kontrolle auch höher (>720 mg) dosiert werden.“** ebenfalls nicht übernommen.

### **Beschlussempfehlung:**

Keine Änderung.

### **Einwand zur Bewertung des Therapieerfolges**

Die Selbsthilfegruppe Clusterkopfschmerz führt zur Bewertung des Therapieerfolges Folgendes aus:

Zitate aus dem G-BA Beschluss:

[zu 1.] „g) *Behandlungsdauer:*

*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. Hierzu ist ein Schmerztagbuch durch den Patienten zu führen.“*

[zu 1.] „h) *Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?*

*Neben den in der Fachinformation aufgeführten Gründen sollte die Behandlung abgebrochen werden, wenn das Therapieziel einer 50%igen Reduktion der Attackenfrequenz nicht erreicht wird.“*

Wir bitten um Änderung des Textes dahingehend, dass die Bewertung des Therapieerfolges entsprechend der Empfehlung der BfArM Expertengruppe erfolgt: *„... wenn in der Einschätzung des Patienten 6 Wochen nach Erreichen der Enddosis keine Besserung eingetreten ist.“*

Vgl. Punkt 13.8 der BfArM Bewertung, Zitat: *„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.“*

Bussone et al. berichteten 1990 über eine Verbesserung des „Headache Index“ während der Behandlung mit Verapamil von über 50% in der ersten Woche, nicht aber über eine Attackenreduzierung um 50% in der ersten Woche der Behandlung. Genauere Angaben zu der Berechnung des „Headache Index“ werden in dieser Publikation nicht gemacht.

Zitat aus der Publikation von Leone et al. (2000):

*“Eighty percent (n = 12) of verapamil arm patients were responders. Six of these (40%) responded by the end of the first week, whereas the other 6 (40%) experienced the improvement after the first week. During the second week, 4 patients (27%) became pain free and another patient experienced only one attack.”*

Eine Bewertung des Erfolges nach einer Woche hätte in dieser Studie also dazu geführt, dass nur sechs statt zwölf Patienten erfolgreich behandelt worden wären. Eine über 50%ige Reduktion der Attackenfrequenz bei der Mehrzahl der Patienten wurde lt. der BfArM Expertengruppe in weiteren fünf Studien berichtet. Diese Reduktion der Attackenfrequenz erfolgte innerhalb dieser Studien aber nicht bereits innerhalb der ersten Woche der Behandlung. In der Regel tritt bei der Behandlung mit Verapamil eine Wirkung erst in Folge der Aufdosierung nach ca. 2 – 3 Wochen ein.

Dazu nochmals der Hinweis in Bezug auf das Zitat aus der Bewertung der BfArM Expertengruppe Off-Label im Bereich Neurologie/Psychiatrie: „Als Kriterium für die Wirksamkeit einer medikamentösen Prophylaxe wird nach Expertenkonsens eine Attackenreduzierung um 50% angesehen (May et al., 2008).“

=> Diese Aussage ist im Text der angegebenen Quelle (May et al., 2008) nicht vorhanden und auch in ähnlichen Publikationen/Behandlungsleitlinien nicht zu finden!

Für die Patienten wichtige Kriterien für die Wirksamkeit von Verapamil sind zudem nicht nur eine Verringerung der Attackenfrequenz, sondern auch eine Verringerung der Schmerzstärke, eine Reduzierung der Attackendauer und eine ggf. bessere Wirksamkeit der Akutmedikation. Auch diese Kriterien müssen zur Beurteilung des Therapieerfolges berücksichtigt werden. In dem vorliegenden G-BA Beschluss fehlen Angaben bezüglich der Dauer einer erfolgreichen Behandlung.

Unsere Textvorschläge zur Änderung des G-BA Beschlusses:

**[Zu 1.] „g) Behandlungsdauer:“**

***Die therapeutische Wirksamkeit kann erst nach einer Behandlungsdauer von mehreren Wochen beurteilt werden. In der Regel wird die Dauer der Therapie beim episodischen Clusterkopfschmerz ca. 6 Wochen betragen, beim chronischen Clusterkopfschmerz ist eine Dauertherapie erforderlich. Hierzu ist ein Schmerztagebuch durch den Patienten zu führen. Patienten mit der episodischen Verlaufsform sollten nach sechs Wochen ohne Attacken versuchen, das Verapamil auszuschleichen und abzusetzen. Patienten mit der chronischen Verlaufsform sollten nach sechs Monaten ohne Attacken versuchen, das Verapamil auszuschleichen und abzusetzen.***

**[Zu 1.] „h) Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?“**

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

Die Vorteile einer vorbeugenden Behandlung mit Verapamil wurden von der BfArM Expertengruppe bereits ausreichend erläutert. Aus Sicht der Patienten kann zudem darauf hingewiesen werden, dass es für Cluster-Kopfschmerzpatienten keinerlei Gründe gibt, dieses Medikament „ohne Not“ länger als notwendig zu verwenden. Im Gegenteil berichten sehr viele Patienten über glücklicherweise eher ungefährliche aber lästige Nebenwirkungen wie z.B. Obstipation oder Müdigkeit.

In der Kosten-Nutzen Betrachtung sollte berücksichtigt werden, dass der Preis einer einzigen Akutbehandlung mit Sumatriptan s.c. in etwa dem Preis einer Packung mit 100 x 240mg

Verapamil entspricht, die bei 480mg/Tag für 50 Tage ausreicht. Mit einer einzigen vermiedenen Cluster-Kopfschmerzattacke hätten sich die Kosten für das Verapamil also rentiert, von den durch die Attacke verursachten Schmerzen und dem eventuell daraus folgenden Arbeitszeitausfall einmal ganz abgesehen.“

### **Bewertung:**

Zur vorgeschlagenen Änderung der Angaben unter „**g) Behandlungsdauer**“:

Die Selbsthilfegruppe Clusterkopfschmerz führt aus, dass bei der Behandlung mit Verapamil in der Regel eine Wirkung erst in Folge der Aufdosierung nach ca. 2 – 3 Wochen eintreten würde. Deshalb schlägt die Selbsthilfegruppe Clusterkopfschmerz vor, die aus der Bewertung der Expertengruppe übernommene Angabe, dass die therapeutische Wirksamkeit erst nach einer Behandlungsdauer von einer Woche beurteilt werden, dahingehend zu ändern, dass diese erst nach einer Behandlungsdauer von mehreren Wochen beurteilt werden kann.

Der G-BA geht davon aus, dass die von der Expertengruppe vorgeschlagene Formulierung dahingehend zu verstehen ist, dass die Patienten nach einer Aufdosierung des Verapamil mindestens eine Woche zu behandeln sind vor der Beurteilung eines möglichen Behandlungserfolges. Darüberhinaus bleibt der G-BA bei seiner Auffassung, dass das Behandlungsziel eine klinisch relevante Reduzierung (d. h. wenigstens 50%) der Frequenz von Attacken des Clusterkopfschmerzes ist.

Bei der Formulierung des Behandlungsziels ist der G-BA den Ausführungen der Expertengruppe Off-Label in der Bewertung, dass nach Expertenkonsens eine Attackenreduzierung um 50% als Kriterium für die Wirksamkeit einer medikamentösen Prophylaxe angesehen wird, gefolgt. Auch wenn die hierzu von der Expertengruppe angegebene Quelle nicht korrekt zitiert wurde.

Die Selbsthilfegruppe Clusterkopfschmerz schlägt zusätzlich zu der seitens des G-BA vorgenommenen Ergänzung hinsichtlich des Führens eines Schmerztagesbuches die Aufnahme folgender Sätze vor:

***Patienten mit der episodischen Verlaufsform sollten nach sechs Wochen ohne Attacken versuchen, das Verapamil auszuschleichen und abzusetzen. Patienten mit der chronischen Verlaufsform sollten nach sechs Monaten ohne Attacken versuchen, das Verapamil auszuschleichen und abzusetzen.***

In der Bewertung der Expertengruppe findet sich keine entsprechende Empfehlung im Hinblick auf die Beendigung einer Behandlung mit Verapamil. Entsprechende Versuche zum Ausschleichen und Absetzen der Therapie sollten grundsätzlich nur in Absprache mit dem behandelnden Arzt unternommen werden. Da es sich hierbei um eine patientenindividuelle Entscheidung handelt, wird von einer Aufnahme in die Arzneimittel-Richtlinie abgesehen.

Zur vorgeschlagenen Änderung der Angaben unter „**h) Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?**“:

Die Selbsthilfegruppe Clusterkopfschmerz schlägt in leicht abgewandelter Form die Übernahme der Empfehlung der Expertengruppe vor:

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

Der G-BA bleibt bei seiner Auffassung, dass eine Behandlung mit Verapamil neben den in der Fachinformation aufgeführten Gründen abgebrochen werden sollte, wenn das Therapieziel einer 50%igen Reduktion der Attackenfrequenz nicht erreicht wird. Der Einschätzung, dass es für Cluster-Kopfschmerzpatienten keinerlei Gründe geben würde, Verapamil „ohne Not“ länger als notwendig zu verwenden, kann in dieser Form nicht gefolgt werden. Aus Gründen des Patientenschutzes sollte sich der Abbruch der Behandlung nicht allein auf der subjektiven Einschätzung des Patienten begründen, sondern der behandelnde Arzt das Er-

reichen des Therapiezieles möglichst objektiviert durch Vorlage des Schmerztagesbuches bewerten.

In Bezug auf die Ausführungen zur „Kosten-Nutzen-Betrachtung“ von Verapamil und Sumatriptan ist festzustellen, dass maßgeblich für die Regelung der ausnahmsweisen Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Indikationen eine positive Empfehlung der Expertengruppen Off-Label ist.

**Beschlussempfehlung:**

Zur Klarstellung im Punkt g) Behandlungsdauer wird der einleitende Satz wie folgt formuliert:

„Die therapeutische Wirksamkeit kann frühestens nach einer Behandlungsdauer von einer Woche beurteilt werden.“