

Zusammenfassende Dokumentation
zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage VI (Off-Label-Use)
Valproinsäure bei der Migräneprophylaxe im Erwachsenenalter
Vom 16. September 2010

Inhaltsverzeichnis

A.	Tragende Gründe und Beschluss	2
1.	Rechtsgrundlagen	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Verfahrensablauf	4
4.	Beschluss	7
5.	Anhang	11
B.	Bewertungsverfahren	13
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	15
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	17
2.	Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen	36
3.	Auswertung der Stellungnahmen	36

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 Verlaufsdocumentation (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 29. September 2008 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 § 35b Abs. 3 SGB V zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis zur Anwendung von Valproinsäure bei der Migräneprophylaxe im Erwachsenenalter zur Umsetzung in der Arzneimittel-Richtlinie zugeleitet worden.

Die Bewertung wurde entsprechend der Mitteilung des Vorsitzenden der Expertengruppe an den G-BA vom 29.10.2009 im Fazit geändert.

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

Die vom Unterausschuss „Arzneimittel“ eingesetzte Arbeitsgruppe „Off-Label-Use“ hat die Empfehlung der Expertengruppe zur Anwendung von Valproinsäure bei der Migräneprophylaxe im Erwachsenenalter überprüft und die Plausibilität festgestellt.

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

„V. Valproinsäure bei der Migräneprophylaxe im Erwachsenenalter“

Der G-BA hat die im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens eingegangene Stellungnahmen und Literatur mit Schreiben vom 30. April 2010 an die Expertengruppen zur Bewertung weitergeleitet und um Mitteilung gebeten, ob sich daraus

Änderungen in Bezug auf die Bewertung der Expertengruppe und das Fazit als Empfehlung an den Gemeinsamen Bundesausschuss ergeben.

Mit Schreiben vom 08. Juli 2010 hat die Expertengruppe mitgeteilt, dass auch vor dem Hintergrund der Stellungnahmen die Bewertung weiterhin Gültigkeit hat. Vor dem Hintergrund des teratogenen Risikos hat sich der G-BA dennoch entschieden, dass die Verordnung nur durch Fachärzte für Nervenheilkunde, für Neurologie und/oder Psychiatrie oder für Psychiatrie und Psychotherapie erfolgen darf.

Darüber hinaus hat der G-BA im Nachgang des Stellungnahmeverfahrens alle Firmen, die gegenüber der Geschäftsstelle Kommissionen ihre Zustimmung zum bestimmungsgemäßen Gebrauch ihrer Valproinsäure-haltigen Arzneimittel bei der Migräneprophylaxe im Erwachsenenalter angeschrieben und um erneute Bestätigung gebeten.

Insofern hat sich aus dem Stellungnahmeverfahren weiterhin eine Aktualisierung der Angabe der pharmazeutischen Unternehmer, welche für ihre Valproinsäure-haltigen Arzneimittel eine Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs abgegeben (Haftung des pharmazeutischen Unternehmers) haben, ergeben.

3. Verfahrensablauf

Zur Vorbereitung seiner Beratungen über Änderungen der Arzneimittel-Richtlinie 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.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Übermittlung der Bewertung der Expertengruppe Off-Label mit Schreiben vom 29. September 2009		
2. Sitzung UA „Arzneimittel“	11. November 2008	Beratung der Empfehlung der Experten- gruppe zu Valproinsäure bei der Migräne- prophylaxe im Erwachsenenalter und Bitte um ergänzende Kommentierung
Übermittlung einer ergänzenden Kommentierung der Expertengruppe Off-Label mit Schreiben vom 17. Juni 2009		
10. Sitzung UA „Arzneimittel“	7. Juli 2009	Beratung der ergänzenden Kommentie- rung und Beauftragung der AG „Off- Label-Use“ mit der Vorbereitung der Um- setzung in die Arzneimittel-Richtlinie
1. Sitzung AG „Off-Label- Use“	1. September 2009	Annahme und Beratung der Umsetzung der Empfehlung der Expertengruppe zu Valproinsäure bei der Migräneprophylaxe im Erwachsenenalter in die Arzneimittel- Richtlinie
Übermittlung der Bewertung der Expertengruppe Off-Label mit Schreiben vom 29. September 2009		
13. Sitzung UA „Arzneimittel“	6. Oktober 2009	Beratung der Umsetzung der Empfehlung der Expertengruppe zu Valproinsäure bei der Migräneprophylaxe im Erwachsenenal- ter in die Arzneimittel-Richtlinie
Schreiben des Vorsitzenden der Expertengruppe Off-Label vom 29. Oktober 2009 zu Änderungen des Fazits		
15. Sitzung UA „Arzneimittel“	10. November 2009	Konsentierung der Beschlussvorlage zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage VI
Sitzung des Plenums	17. Dezember 2009	Beschluss zur Einleitung des Stellung- nahmeverfahrens zur Änderung der Arz- neimittel-Richtlinie in Anlage VI
19. Sitzung UA „Arzneimittel“	6. April 2010	Beratung zur Auswertung des Stellung- nahmeverfahrens
23. Sitzung UA „Arzneimittel“	10. August 2010	Beratung der Auswertung der eingegan- genen Stellungnahmen und Konsentie- rung des Beschlussentwurfs über die Änderung der AM-RL
Sitzung des Plenums	16. September 2010	Beschluss über die Änderung der AM-RL in Anlage VI

Berlin, den 16. September 2010

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hess

4. Beschluss

Beschluss
des Gemeinsamen Bundesausschusses
über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage VI (Off-Label-Use)
Valproinsäure bei der Migräneprophylaxe im Erwachsenenalter

Vom 16. September 2010

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 16. September 2010 die 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 11. November 2010 (BAnz. S. 4 003), beschlossen:

- I. Die Anlage VI wird im Teil A wie folgt ergänzt:
 - „V. Valproinsäure bei der Migräneprophylaxe im Erwachsenenalter
 1. Hinweise zur Anwendung von Valproinsäure gemäß § 30 Abs. 2 AM-RL
 - a) nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation):
Migräneprophylaxe von Erwachsenen ab 18 Jahren, wenn eine Behandlung mit anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist. Die Verordnung darf nur durch Fachärzte für Nervenheilkunde, für Neurologie und/oder Psychiatrie oder für Psychiatrie und Psychotherapie erfolgen.
 - b) Behandlungsziel:
Klinisch relevante Reduzierung der Frequenz von Migräneattacken (≥ 50%)

c) Folgende Wirkstoffe sind zugelassen:

Metoprololtartrat (Ph.Eur.)

Propranololhydrochlorid

Flunarizin

Topiramat

Dihydroergotamin(mesilat)

d) Spezielle Patientengruppe:

Erwachsene mit Migräne, mit oder ohne Aura, bei denen eine Migräneprophylaxe indiziert ist, wenn eine Therapie mit allen anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war, wegen Nebenwirkungen abgebrochen werden musste oder wegen Kontraindikationen nicht initiiert werden konnte.

Hinweise:

Voraussetzung für die Behandlung von Frauen im gebärfähigen Alter ist eine sehr sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung und eine umfassende Beratung durch den behandelnden Arzt, darüber hinaus müssen die Frauen durch den behandelnden Arzt über das erhöhte Risiko von Missbildungen sowie darüber aufgeklärt werden, dass während der Behandlung mit Valproinsäure eine effektive Methode der Kontrazeption erforderlich ist.

Aufgrund des unter der Behandlung mit Antiepileptika beschriebenen Auftretens von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten erfordert insbesondere die Behandlung von Patienten mit Depressionen ein sorgfältiges Monitoring.

Auch bei Patienten mit einer Epilepsie oder bipolaren Störung, für deren Behandlung Valproinsäure zugelassen ist, kann eine Migräneprophylaxe erforderlich sein. Da aussagefähige Studien zu einer kombinierten Indikation („Doppelindikation“) nicht vorliegen, bedarf der Einsatz von Valproinsäure bei dieser Patientengruppe einer besonderen fallindividuellen Abwägung, insbesondere ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Valproinsäure im Vergleich zu vorbestehenden oder alternativen Therapieregimen auch fachärztlich zu bewerten.

e) Patienten, die nicht behandelt werden sollten:

Gegenanzeigen entsprechen denen der Fachinformation.

- Schwangere Frauen sind in jedem Fall von der Behandlung auszunehmen.

- Frauen, die keine Kontrazeption vornehmen.
 - Patienten mit episodischen Kopfschmerzen vom Spannungstyp oder medikamenten-induzierten Kopfschmerzen.
- f) Dosierung:
Es wird eine Monotherapie mit einer anfänglichen Tagesdosis von 500 mg/Tag empfohlen, die ggf. wirkungsabhängig bis 1500 mg/Tag gesteigert werden kann. Tagesdosen über 1500 mg sind nicht ausreichend untersucht.
- g) Behandlungsdauer:
Die therapeutische Wirksamkeit kann erst nach einer Behandlungsdauer von 3 Monaten, unter Berücksichtigung der individuellen Attackenfrequenz beurteilt werden. Hierzu ist ein Schmerztagebuch durch den Patienten zu führen. In der Regel wird eine Langzeittherapie erforderlich sein.
- 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:
In den geprüften Studien wurde unter Ko-Therapie mit Triptanen über keine Wechselwirkungen berichtet.
- j) Zustimmung des pharmazeutischen Unternehmers:
Die folgenden pharmazeutischen Unternehmer haben für ihre Valproinsäure-haltigen Arzneimittel eine Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs abgegeben (Haftung des pharmazeutischen Unternehmers), sodass ihre Arzneimittel für die vorgenannte Off-Label-Indikation verordnungsfähig sind:

AWD.pharma GmbH & Co. KG

Dolorgiet GmbH & Co. KG

HEXAL AG

IIP – Institut für industrielle Pharmazie Forschungs- und Entwicklungsgesellschaft mbH

TAD Pharma GmbH

Nicht verordnungsfähig sind in diesem Zusammenhang die Valproinsäurehaltigen Arzneimittel der Firmen AbZ-Pharma GmbH, Aliud Pharma GmbH & Co. KG, betapharm Arzneimittel GmbH, CT-Arzneimittel GmbH, Desitin Arzneimittel GmbH, EMRA-MED Arzneimittel GmbH, esparma GmbH, ucb GmbH, EURIM-PHARM Arzneimittel GmbH, kohl Pharma GmbH, Lundbeck GmbH, Mylan dura GmbH, neuraxpharm Arzneimittel GmbH & Co. KG, Pharma Wernigerode GmbH, ratiopharm GmbH, Sandoz Pharmaceuticals GmbH, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Stadapharm-GmbH und Winthrop Arzneimittel GmbH, da keine entsprechende Erklärung vorliegt.

2. Anforderungen an eine Verlaufsdocumentation gemäß § 30 Abs. 4 AM-RL:
Entfällt.“
- 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 veröffentlicht.

Berlin, den 16. September 2010

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hess

5. Anhang

5.1 Prüfung nach § 94 Absatz 1 SGB V

11. NOV. 201



Bundesministerium
für Gesundheit

Bundesministerium für Gesundheit, 53107 Bonn

Gemeinsamer Bundesausschuss
Wegelystraße 8
10623 Berlin

REFERAT 213
BEARBEITET VON Walter Schmitz
HAUSANSCHRIFT Rochusstraße 1, 53123 Bonn
POSTANSCHRIFT 53107 Bonn
TEL +49 (0)228 99 441-3103
FAX +49 (0)228 99 441-4924
E-MAIL walter.schmitz@bmg.bund.de
INTERNET www.bmg.bund.de

Berlin, 10. November 2010

AZ 213 - 21432 - 1

Beschlüsse des Gemeinsamen Bundesausschusses gem. § 91 SGB V vom 16.09.2010

hier: **Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
in Anlage II: Lifestyle Arzneimittel
in Anlage III Nr. 44 Stimulantien
in Anlage VI (Off-Label-Use) Valproinsäure bei der Migräneprophylaxe im
Erwachsenenalter**

Sehr geehrte Damen und Herren,

die von Ihnen gemäß § 94 SGB V vorgelegten o.a. Beschlüsse vom 16.09.2010 zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie werden nicht beanstandet.

Mit freundlichen Grüßen

Im Auftrag

Dr. Langenbucher

5.2 Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz. Nr. 190 (S. 4169) vom 15.12.2010

■ Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung [1825 A]
eines Beschlusses
des Gemeinsamen Bundesausschusses
über die Änderung
der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage VI (Off-Label-Use)
Valproinsäure bei der Migräneprophylaxe
im Erwachsenenalter
Vom 16. September 2010

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 16. September 2010 die 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 11. November 2010 (BAnz. S. 4003), beschlossen:

I.

Die Anlage VI wird im Teil A wie folgt ergänzt:

„V. Valproinsäure bei der Migräneprophylaxe im Erwachsenenalter

1. Hinweise zur Anwendung von Valproinsäure gemäß § 30 Abs. 2 AM-RL.

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

Migräneprophylaxe von Erwachsenen ab 18 Jahren, wenn eine Behandlung mit anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist. Die Verordnung darf nur durch Fachärzte für Neuroheilkunde, für Neurologie und/oder Psychiatrie oder für Psychiatrie und Psychotherapie erfolgen.

b) Behandlungsziel:

Klinisch relevante Reduzierung der Frequenz von Migräneattacken ($\geq 50\%$)

c) Folgende Wirkstoffe sind zugelassen:

Metoprololtartrat (Ph.Eur.)
Propranololhydrochlorid
Flunarizin
Topiramate
Dihydroergotamin(mesilat)

d) Spezielle Patientengruppe:

Erwachsene mit Migräne, mit oder ohne Aura, bei denen eine Migräneprophylaxe indiziert ist, wenn eine Therapie mit allen anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war, wegen Nebenwirkungen abgebrochen werden musste oder wegen Kontraindikationen nicht initiiert werden konnte.

Hinweise:

Voraussetzung für die Behandlung von Frauen im gebärfähigen Alter ist eine sehr sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung und eine umfassende Beratung durch den behandelnden Arzt, darüber hinaus müssen die Frauen durch den behandelnden Arzt über das erhöhte Risiko von Missbildungen sowie darüber aufgeklärt werden, dass während der Behandlung mit Valproinsäure eine effektive Methode der Kontrazeption erforderlich ist.

Aufgrund des unter der Behandlung mit Antiepileptika beschriebenen Auftretens von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten erfordert insbesondere die Behandlung von Patienten mit Depressionen ein sorgfältiges Monitoring.

Auch bei Patienten mit einer Epilepsie oder bipolaren Störung, für deren Behandlung Valproinsäure zugelassen ist, kann eine Migräneprophylaxe erforderlich sein. Da aussagefähige Studien zu einer kombinierten Indikation („Doppellindikation“) nicht vorliegen, bedarf der Einsatz von Valproinsäure bei dieser Patientengruppe einer besonderen fallindividuellen Abwägung, insbesondere ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Valproinsäure im Vergleich zu vorbestehenden oder alternativen Therapieregimen auch fachärztlich zu bewerten.

e) Patienten, die nicht behandelt werden sollten:

Gegenanzeigen entsprechen denen der Fachinformation.

- Schwangere Frauen sind in jedem Fall von der Behandlung auszunehmen.
- Frauen, die keine Kontrazeption vornehmen.
- Patienten mit episodischen Kopfschmerzen vom Spannungstyp oder medikamenten-induzierten Kopfschmerzen.

f) Dosierung:

Es wird eine Monotherapie mit einer anfänglichen Tagesdosis von 500 mg/Tag empfohlen, die ggf. wirkungsabhängig bis 1500 mg/Tag gesteigert werden kann. Tagesdosen über 1500 mg sind nicht ausreichend untersucht.

g) Behandlungsdauer:

Die therapeutische Wirksamkeit kann erst nach einer Behandlungsdauer von 3 Monaten, unter Berücksichtigung der individuellen Attackenfrequenz beurteilt werden. Hierzu ist ein Schmerztagebuch durch den Patienten zu führen. In der Regel wird eine Langzeittherapie erforderlich sein.

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:

In den geprüften Studien wurde unter Ko-Therapie mit Triptanen über keine Wechselwirkungen berichtet.

j) Zustimmung des pharmazeutischen Unternehmers:

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

AWD.pharma GmbH & Co. KG
Dolorgiet GmbH & Co. KG
HEXAL AG
IIP – Institut für industrielle Pharmazie Forschungs- und Entwicklungsgesellschaft mbH
TAD Pharma GmbH

Nicht verordnungsfähig sind in diesem Zusammenhang die Valproinsäure-haltigen Arzneimittel der Firmen AbZ-Pharma GmbH, Aliud Pharma GmbH & Co. KG, beta-pharm Arzneimittel GmbH, CT-Arzneimittel GmbH, Desitin Arzneimittel GmbH, EMRA-MED Arzneimittel GmbH, esparma GmbH, ucb GmbH, EURIM-PHARM Arzneimittel GmbH, kohl Pharma GmbH, Lundbeck GmbH, Mylan dura GmbH, neuraxpharm Arzneimittel GmbH & Co. KG, Pharma Wernigerode GmbH, ratiopharm GmbH, Sandoz Pharmaceuticals GmbH, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Stadapharm GmbH und Winthrop Arzneimittel GmbH, da keine entsprechende Erklärung vorliegt.

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

Entfällt.“

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 veröffentlicht.

Berlin, den 16. September 2010

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Hess

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 29. September 2008 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 § 35b Abs. 3 SGB V zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis zur Anwendung von Valproinsäure bei der Migräneprophylaxe im Erwachsenenalter zur Umsetzung in der Arzneimittel-Richtlinie zugeleitet worden.

Die Bewertung wurde entsprechend der Mitteilung des Vorsitzenden der Expertengruppe an den G-BA vom 29.10.2009 im Fazit geändert.

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

Die vom Unterausschuss „Arzneimittel“ eingesetzte Arbeitsgruppe „Off-Label-Use“ hat die Empfehlung der Expertengruppe zur Anwendung von Valproinsäure bei der Migräneprophylaxe im Erwachsenenalter überprüft und die Plausibilität festgestellt.

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

„V. Valproinsäure bei der Migräneprophylaxe im Erwachsenenalter“

Der G-BA hat die im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens eingegangenen Stellungnahmen und Literatur mit Schreiben vom 30. April 2010 an die Expertengruppen zur Bewertung weitergeleitet und um Mitteilung gebeten, ob sich daraus

Änderungen in Bezug auf die Bewertung der Expertengruppe und das Fazit als Empfehlung an den Gemeinsamen Bundesausschuss ergeben.

Mit Schreiben vom 08. Juli 2010 hat die Expertengruppe mitgeteilt, dass auch vor dem Hintergrund der Stellungnahmen die Bewertung weiterhin Gültigkeit hat. Vor dem Hintergrund des teratogenen Risikos hat sich der G-BA dennoch entschieden, dass die Verordnung nur durch Fachärzte für Nervenheilkunde, für Neurologie und/oder Psychiatrie oder für Psychiatrie und Psychotherapie darf.

Darüber hinaus hat der G-BA im Nachgang des Stellungnahmeverfahrens alle Firmen, die gegenüber der Geschäftsstelle Kommissionen ihre Zustimmung zum bestimmungsgemäßen Gebrauch ihrer Valproinsäure-haltigen Arzneimittel bei der Migräneprophylaxe im Erwachsenenalter angeschrieben und um erneute Bestätigung gebeten.

Insofern hat sich aus dem Stellungnahmeverfahren weiterhin eine Aktualisierung der Angabe der pharmazeutischen Unternehmer, welche für ihre Valproinsäure-haltigen Arzneimittel eine Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs abgegeben (Haftung des pharmazeutischen Unternehmers) haben, ergeben.

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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 wurden angeschrieben:

Stellungnahmeberechtigte Organisation	Adresse	
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)	Am Gaenslehen 4 - 6	83451 Piding
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.	Oranienburger Chaussee 25	13465 Berlin
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 wurde die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht (BAnz. Nr. 13 (S. 225) vom 26. Januar 2010).

■ **Bundesministerium für Gesundheit**
Bekanntmachung [1384 A]
des Gemeinsamen Bundesausschusses
gemäß § 91 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)

Vom 17. Dezember 2009

Der Gemeinsame Bundesausschuss beabsichtigt, Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie einzuleiten:

1. Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage II, Lifestyle Arzneimittel, Ergänzung um das Fertigarzneimittel Azzalure®
2. Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage IV, Therapiehinweise, Ergänzung um den Therapiehinweis zu Cilostazol
3. Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage VI, Off-Label-Use, Ergänzung in Teil A um Nummer V Valproinsäure bei der Migräneprophylaxe im Erwachsenenalter
4. Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage VI, Off-Label-Use, Ergänzung in Teil B Nummer IV Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau
5. Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage VII, Aut idem, Ergänzung der Hinweise zur Austauschbarkeit von Darreichungsformen
6. Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage XI, Verordnung besonderer Arzneimittel, Ergänzung um einen Abschnitt Everolimus
7. Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage XI, Verordnung besonderer Arzneimittel, Änderung im Abschnitt zur Behandlung der PAH mit Sildenafil.

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 Ärzteschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene zu den beabsichtigten Änderungen der Arzneimittel-Richtlinie Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Die entsprechenden Entwürfe zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie werden zu diesem Zweck folgenden Organisationen und Verbänden mit der Bitte um Abgabe sachverständiger Stellungnahmen mit Schreiben vom 21. Januar 2010 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 diesen Entwürfen einschließlich Literatur – wenn möglich in elektronischer Form (per CD-ROM oder per E-Mail) – sind bis zum

23. Februar 2010

zu richten an:

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Arzneimittel
Wegelystraße 8
10623 Berlin

1. E-Mail zur Anlage II: life-style@g-ba.de
2. E-Mail zur Anlage IV: therapiehinweise@g-ba.de
3. + 4. E-Mail zur Anlage VI: off-label-use@g-ba.de
5. E-Mail zur Anlage VII: aut-idem@g-ba.de
6. + 7. E-Mail zur Anlage XI: besondere_arzneimittel@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.

Die Beschlüsse und die tragenden Gründe können auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de eingesehen werden.

Berlin, den 17. Dezember 2009

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Hess

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10566 Berlin

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



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
"Arzneimittel"

Besuchsadresse:
Wegelystraße 8
10623 Berlin

Ansprechpartner/In:
Petra Nies
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275836222

Telefax:
030 275836205

E-Mail:
arzneimittel@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
PN/uh

Datum:
21. Januar 2010

**Stellungnahmeverfahren über die Ergänzung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage VI zum Abschnitt K: Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use)
Ergänzung der Anlage VI im Teil A: V. Valproinsäure bei der Migräneprophylaxe im Erwachsenenalter**

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 17. Dezember 2009 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Ergänzung der Anlage VI im Teil A einzuleiten. Anlage VI zum Abschnitt K der AM-RL soll wie folgt ergänzt werden:

- **V. Valproinsäure bei der Migräneprophylaxe im Erwachsenenalter.**

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

23. Februar 2010

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 einem standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis 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 · Kassenärztliche Bundesvereinigung, Köln



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

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

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gern zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Petra Nies", is written over a faint, circular watermark or stamp.

i. A. Petra Nies
stv. Abteilungsleiterin

Erläuterungen zur Erstellung von Literaturlisten als Anlage Ihrer Stellungnahme

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur die beigegefügte 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.

<i>Muster</i>	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:	http://www.kidney.org/professionals/dogj/dogj/nut_a19.html
<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

Beschluss
des Gemeinsamen Bundesausschusses
über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens
zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage VI - Off-Label-Use
Valproinsäure bei der Migräneprophylaxe im Erwachsenenalter

Vom 17. Dezember 2009

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 17. Dezember 2009 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), zuletzt geändert am [] (BAnz S. [] []), beschlossen:

I. Die Anlage VI wird im Teil A wie folgt ergänzt:

„V. Valproinsäure bei der Migräneprophylaxe im Erwachsenenalter

1. Hinweise zur Anwendung von Valproinsäure gemäß § 30 Abs. 2 AM-RL

- a) nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation):
Migräneprophylaxe von Erwachsenen ab 18 Jahren, wenn eine Behandlung mit anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist.
- b) Behandlungsziel:
Klinisch relevante Reduzierung der Frequenz von Migräneattacken
($\geq 50\%$)
- c) Folgende Wirkstoffe sind zugelassen:
Metoprololtartrat (Ph.Eur.)
Propranololhydrochlorid
Flunarizin

1

Topiramat
Dihydroergotamin(mesilat)

- d) Spezielle Patientengruppe:
Erwachsene mit Migräne, mit oder ohne Aura, bei denen eine Migräneprophylaxe indiziert ist, wenn eine Therapie mit allen anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war, wegen Nebenwirkungen abgebrochen werden musste oder wegen Kontraindikationen nicht initiiert werden konnte.

Hinweise:

Voraussetzung für die Behandlung von Frauen im gebärfähigen Alter ist eine sehr sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung und eine umfassende Beratung durch den behandelnden Arzt, darüberhinaus müssen die Frauen durch den behandelnden Arzt über das erhöhte Risiko von Missbildungen sowie darüber aufgeklärt werden, dass während der Behandlung mit Valproinsäure eine effektive Methode der Kontrazeption erforderlich ist.

Aufgrund des unter der Behandlung mit Antiepileptika beschriebenen Auftretens von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten erfordert insbesondere die Behandlung von Patienten mit Depressionen ein sorgfältiges Monitoring.

Auch bei Patienten mit einer Epilepsie oder bipolaren Störung, für deren Behandlung Valproinsäure zugelassen ist, kann eine Migräneprophylaxe erforderlich sein. Da aussagefähige Studien zu einer kombinierten Indikation („Doppelindikation“) nicht vorliegen, bedarf der Einsatz von Valproinsäure bei dieser Patientengruppe einer besonderen fallindividuellen Abwägung, insbesondere ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Valproinsäure im Vergleich zu vorbestehenden oder alternativen Therapieregimen auch fachärztlich zu bewerten.

- e) Patienten, die nicht behandelt werden sollten:
Gegenanzeigen entsprechen denen der Fachinformation.
- Schwangere Frauen sind in jedem Fall von der Behandlung auszunehmen.
 - Frauen, die keine Kontrazeption vornehmen.

- Patienten mit episodischen Kopfschmerzen vom Spannungstyp oder medikamenten-induzierten Kopfschmerzen.
- f) Dosierung:
Es wird eine Monotherapie mit einer anfänglichen Tagesdosis von 500 mg/Tag empfohlen, die, ggf. wirkungsabhängig bis 1500 mg/Tag gesteigert werden kann. Tagesposen über 1500 mg sind nicht ausreichend untersucht.
- g) Behandlungsdauer:
Die therapeutische Wirksamkeit kann erst nach einer Behandlungsdauer von 3 Monaten, unter Berücksichtigung der individuellen Attackenfrequenz beurteilt werden. Hierzu ist ein Schmerztagebuch durch den Patienten zu führen. In der Regel wird eine Langzeittherapie erforderlich sein.
- 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:
In den geprüften Studien wurde unter Ko-Therapie mit Triptanen über keine Wechselwirkungen berichtet.
- j) Zustimmung des pharmazeutischen Unternehmers:
Die folgenden pharmazeutischen Unternehmer haben für ihre Valproinsäure-haltigen Arzneimittel eine Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs abgegeben (Haftung des pharmazeutischen Unternehmers), sodass ihre Arzneimittel für die vorgenannte Off-Label-Indikation verordnungsfähig sind:
AbZ-Pharma GmbH
Aliud Pharma GmbH & Co. KG
AWD.pharma GmbH & Co. KG
betapharm Arzneimittel GmbH
CT-Arzneimittel GmbH
Desitin Arzneimittel GmbH
Dolorgiet GmbH & Co. KG

EURIM-PHARM Arzneimittel GmbH
HEXAL AG
IIP – Institut für industrielle Pharmazie Forschungs- und
Entwicklungsgesellschaft mbH
kohl Pharma GmbH
Lundbeck GmbH
Mylan dura GmbH
neuraxpharm Arzneimittel GmbH & Co. KG
Pharma Wernigerode GmbH
ratiopharm GmbH
Sandoz Pharmaceuticals GmbH
Stadapharm GmbH
TAD Pharma GmbH

Nicht verordnungsfähig sind in diesem Zusammenhang die Valproinsäurehaltigen Arzneimittel der Firmen EMRA-MED Arzneimittel GmbH, esparma GmbH, ucb GmbH, Winthrop Arzneimittel GmbH und Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, da keine entsprechende Erklärung vorliegt.

2. Anforderungen an eine Verlaufsdocumentation gemäß
§ 30 Abs. 4 AM-RL:
Entfällt.“

- II. Die Änderungen treten am Tag nach ihrer Veröffentlichung im
Bundesanzeiger in Kraft.

Berlin, den 17. Dezember 2009

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hess

4

Tragende Gründe
zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses
über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens
zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage VI - Off-Label-Use
Valproinsäure bei der Migräneprophylaxe im Erwachsenenalter

Vom 17. Dezember 2009

Inhaltsverzeichnis

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

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 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 29. September 2008 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 § 35b Abs. 3 SGB V zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis zur Anwendung von Valproinsäure bei der Migräneprophylaxe im Erwachsenenalter zur Umsetzung in der Arzneimittel-Richtlinie zugeleitet worden.

Die Bewertung wurde entsprechend der Mitteilung des Vorsitzenden der Expertengruppe an den G-BA vom 29.10.2009 im Fazit geändert.

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

Die vom Unterausschuss „Arzneimittel“ eingesetzte Arbeitsgruppe „Off-Label-Use“ hat die Empfehlung der Expertengruppe zur Anwendung von Valproinsäure bei der Migräneprophylaxe im Erwachsenenalter überprüft und die Plausibilität festgestellt.

Die Umsetzung der Empfehlung erfolgt durch Ergänzung der Anlage VI in Teil A um
„V. Valproinsäure bei der Migräneprophylaxe im Erwachsenenalter“

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 Umsetzung der Bewertung der Expertengruppen zur Anwendung von Valproinsäure bei der Migräneprophylaxe im Erwachsenenalter wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 6. Oktober 2009 beraten sowie abschließend auch in der Sitzung am 10. November 2009, in der das Schreiben des Vorsitzenden zur Änderung des Fazits der Bewertung vorlag. Der Beschlussentwurf zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens wurde im Unterausschuss „Arzneimittel“ in seiner Sitzung am 10. November 2009 abschließend konsentiert.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung der AG/ UA/ G-BA	Datum	Beratungsgegenstand
Übermittlung der Bewertung der Expertengruppe Off-Label mit Schreiben vom 29. September 2009		
2. Sitzung UA „Arzneimittel“	11. November 2008	Beratung der Empfehlung der Experten- gruppe zu Valproinsäure bei der Migräne- prophylaxe im Erwachsenenalter und Bitte um ergänzende Kommentierung
Übermittlung einer ergänzenden Kommentierung der Expertengruppe Off-Label mit Schreiben vom 17. Juni 2009		
10. Sitzung UA „Arzneimittel“	7. Juli 2009	Beratung der ergänzenden Kommentierung und Beauftragung der AG „Off-Label-Use“ mit der Vorbereitung der Umsetzung in die Arzneimittel-Richtlinie
1. Sitzung AG „Off-Label- Use“	1. September 2009	Annahme und Beratung der Umsetzung der Empfehlung der Expertengruppe zu Val- proinsäure bei der Migräneprophylaxe im Erwachsenenalter in die Arzneimittel- Richtlinie
13. Sitzung UA „Arzneimittel“	6. Oktober 2009	Beratung der Umsetzung der Empfehlung der Expertengruppe zu Valproinsäure bei der Migräneprophylaxe im Erwachsenen- alter in die Arzneimittel-Richtlinie
Schreiben des Vorsitzenden der Expertengruppe Off-Label vom 29. Oktober 2009 zu Änderungen des Fazits		
15. Sitzung UA „Arzneimittel“	10. November 2009	Konsentierung der Beschlussvorlage zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage VI
Sitzung des Plenums	17. Dezember 2009	Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage VI

Zum Zeitpunkt der Einleitung des Stellungnahmeverfahrens stellen die vorliegen-
den tragenden Gründe den aktuellen Stand der zusammenfassenden Dokumenta-
tion 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 vorgeschlagen.

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)	Am Gaenslehen 4 - 6	83451 Piding
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)	Ubiestraße 73	53173 Bonn
Deutscher Generikaverband e.V.	Saarbrücker Str. 7	10405 Berlin
Gesellschaft für Phytotherapie e.V.	Oranienburger Chaussee 25	13465 Berlin
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. Dezember 2009

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 bei der Migräneprophylaxe im Erwachsenenalter zu folgendem Fazit (Empfehlung an den G-BA); Fassung entsprechend den Änderungen vom 29. Oktober 2009:

1. Off-label-Indikation/Anwendungsgebiet

Migräneprophylaxe von Erwachsenen ab 18 Jahren, wenn eine Behandlung mit anderen, dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist.

2. Angabe des Behandlungsziels

Klinisch relevante Reduzierung der Frequenz von Migräneattacken.

3. Welche Wirkstoffe sind für das entsprechende Anwendungsgebiet zugelassen?

Metoprololtartrat (Ph.Eur.)

Propranololhydrochlorid

Flunarizin

Topiramate

Dihydroergotaminmesilat

Dihydroergotamin

Pestwurzstock (Anmerkung: Die Arzneimittel mit dem Wirkstoff Pestwurzstock [Petasites hybridus] besitzen eine fiktive Zulassung (§109) für die Anwendungs-

gebiete: Spasmoanalgetikum bei Migräne, Spannungskopfschmerz, Nacken- und Rückenschmerzen, Asthma)

Cyclandelat (Anmerkung: Das Arzneimittel mit dem Wirkstoff Cyclandelat besitzt eine fiktive Zulassung (§109) für die Anwendungsgebiete: chronische, zerebrale Durchblutungsstörungen: postapoplektische Behandlung [ohne Hämorrhagie] mit der Symptomatik verschiedener neurologischer Ausfallserscheinungen wie Hemiparese, bilaterale Parese, Sprachstörungen, Labyrinthkrankungen, Schwindel und perzeptive Taubheit sowie der vaskulären Demenz; Intervallbehandlung bei Migräne)

(Stand: AMIS-Recherche vom 27.08.2007 öffentlicher Teil)

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

Erwachsene mit Migräne, mit oder ohne Aura, bei denen eine Migräneprophylaxe indiziert ist, wenn eine Therapie mit Betablockern, Flunarizin oder Topiramat nicht erfolgreich war, wegen Nebenwirkungen abgebrochen werden musste oder wegen Kontraindikationen nicht initiiert werden konnte.

Hinweise:

Auch bei Patienten mit einer Epilepsie oder bipolaren Störung, für deren Behandlung Valproinsäure zugelassen ist, kann eine Migräneprophylaxe erforderlich sein. Da aussagefähige Studien zu einer kombinierten Indikation („Doppelindikation“) nicht vorliegen, bedarf der Einsatz von Valproinsäure bei dieser Patientengruppe einer besonderen fallindividuellen Abwägung, insbesondere ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Valproinsäure im Vergleich zu vorbestehenden oder alternativen Therapieregimen auch fachärztlich zu bewerten.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen durch den behandelnden Arzt über das erhöhte Risiko von Missbildungen sowie darüber aufgeklärt werden, dass während der Behandlung mit Valproinsäure eine effektive Methode der Kontrazeption erforderlich ist.

5. ggf. Nennung der Patienten, die nicht behandelt werden sollen Gegenanzeigen entsprechen denen der Fachinformation.

Schwangere Frauen sind in jedem Fall von der Behandlung auszunehmen. Frauen, die keine Kontrazeption vornehmen.

Patienten mit episodischen Kopfschmerzen vom Spannungstyp oder medikamenten-induzierten Kopfschmerzen.

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

Es wird eine Monotherapie mit einer anfänglichen Tagesdosis von 500 mg/die empfohlen, die, gegebenenfalls wirkungsabhängig bis 1500 mg /die gesteigert werden kann. Tagesdosen über 1.500 mg sind nicht ausreichend untersucht.

7. Behandlungsdauer, Anzahl der Zyklen

Die therapeutische Wirksamkeit kann erst nach einer Behandlungsdauer von 3 Monaten, unter Berücksichtigung der Individuellen Attackenfrequenz beurteilt werden. In der Regel wird eine Langzeittherapie erforderlich sein. Erfahrungen mit einer Langzeittherapie reichen über einen Zeitraum bis zu 3 Jahren.

8. Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?
Siehe Fachinformation.

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 unter Ko-Therapie mit Triptanen über keine Wechselwirkungen berichtet.

10. Weitere Besonderheiten
Entfällt.

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

4.2 Bewertungsentscheidung

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

„V. Valproinsäure bei der Migräneprophylaxe im Erwachsenenalter“.

Für die Umsetzung der Empfehlung in die Arzneimittel-Richtlinie sind folgende Änderungen bzw. Ergänzungen zum Fazit der Expertengruppe vorgesehen:

Als Behandlungsziel wird die Angabe „Klinisch relevante Reduzierung der Frequenz von Migräneattacken.“ um den Klammerzusatz „(≥ 50%)“ ergänzt. Eine Reduzierung der Frequenz von Migräneattacken um 50% wird auch bei der Durchführung klinischer Studien 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>).

Die Nennung von Pestwurzstock und Cyclandelat als zugelassene Wirkstoffe für das entsprechende Anwendungsgebiet entfällt, da alle entsprechenden Arzneimittelzulassungen zwischenzeitlich gelöscht wurden.

Als spezielle Patientengruppe werden Erwachsene mit Migräne, mit oder ohne Aura, bei denen eine Migräneprophylaxe indiziert ist, wenn eine Therapie mit allen anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war, wegen Ne-

benwirkungen abgebrochen werden musste oder wegen Kontraindikationen nicht initiiert werden konnte, benannt. Diese Änderung erfolgt vor dem Hintergrund, dass die Anwendung eines für die jeweilige Indikation zugelassenen Arzneimittels grundsätzlich dem Off-Label-Use vorgezogen werden sollte.

Die Ergänzung des Hinweises in Bezug auf Frauen im gebärfähigen Alter ergibt sich aus den Angaben der Fachinformationen Valproinsäure-haltiger Arzneimittel. Darüberhinaus wird ein Hinweis in Bezug auf Patienten, die an einer Depression leiden aufgenommen, welcher sich ebenfalls aus den Angaben der Fachinformationen Valproinsäure-haltiger Arzneimittel ergibt.

Unter dem Punkt Behandlungsdauer wird das Führen eines Schmerztagebuchs ergänzt, was die Voraussetzung für die Beurteilung der individuellen Attackenfrequenz darstellt. Der Satz „In der Regel wird eine Langzeittherapie erforderlich sein. Erfahrungen mit einer Langzeittherapie reichen über einen Zeitraum bis zu 3 Jahren.“ wird nicht übernommen, da die als Begründung für diese Angabe angeführten Studien nicht zu denen gehören, die nach *8. Auswahlkriterien der Studien* bzw. *9. Ergebnis der Recherche* für die Bewertung zugrunde gelegt wurden.

Ein Abbruch der Behandlung mit Valproinsäure zur Migräneprophylaxe sollte neben den in der Fachinformation genannten Gründen auch dann erfolgen, wenn das Therapieziel nicht erreicht wird, was zu diesem Punkt entsprechend ergänzt wird.

2. Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen

Stellungnahmeberechtigte Organisation:	Eingangsdatum
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)	23.02.2010
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)	23.02.2010
DESITIN ARZNEIMITTEL GMBH	23.02.2010
Dolorgiet	22.02.2010

3. Auswertung der Stellungnahmen

Einwand BAH:

Der BAH sieht geplante Verordnungsfähigkeit der Valproinsäure im Off-Label-Use bei der Migräneprophylaxe im Erwachsenenalter vor dem Hintergrund der möglichen Risiken kritisch.

Hersteller haben den BAH in diesem Zusammenhang darauf hingewiesen, dass die Off-Label-Expertengruppe beim BfArM neuere Studien nicht in ihre Beurteilung mit einbezogen hätten, z.B. eine bedeutende Studie zur kognitiven Funktion von Kleinkindern nach Anwendung verschiedener antiepileptischer Wirkstoffe in der Schwangerschaft, die im NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE am 16. April 2009 veröffentlicht wurde.

Laut BAH gehen die Bedenken einiger Arzneimittel-Hersteller so weit, dass neben der Nichtanerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs gegenüber dem G-BA (bzw. der Rücknahme der Erklärung) auch eine Aufnahme der Migräneprophylaxe als absolute Kontraindikation in die Produktinformationen erwogen wird. Die bisherigen Angaben in den Produktinformationen sowie der vom G-BA geplante Hinweis in der AM-RL, wonach Schwangere und Frauen, die keine Kontrazeption vornehmen, nicht mit Valproinsäure behandelt werden sollen, werden in diesem Zusammenhang als nicht ausreichend angesehen.

Der BAH bittet vor diesem Hintergrund um Aussetzung Beschlussfassung und um Zurückweisung des Bewertungsauftrags an die Expertengruppe Off-Label beim BfArM.

Bewertung:

Aufgrund der Gesetzessystematik kann der Gemeinsame Bundesausschuss keine eigenen Bewertungen zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse zur Anwendung von Arzneimitteln im Off-Label-Use durchführen, sondern ist auf die Einschätzung der Expertengruppen angewiesen.

Der G-BA hat deswegen die Stellungnahmen und Literatur mit Schreiben vom 30. April 2010 an die Expertengruppen zur Bewertung weitergeleitet und um Mitteilung gebeten, ob sich daraus Änderungen in Bezug auf die Bewertung der Expertengruppe und das Fazit als Empfehlung an den Gemeinsamen Bundesausschuss ergeben.

Mit Schreiben vom 08.07.2010 hat die Expertengruppe mitgeteilt, dass auch vor dem Hintergrund der Stellungnahmen die Bewertung weiterhin Gültigkeit hat.

Einwand BPI:

Aus Sicht des BPI sollte die endgültige Beschlussfassung ausgesetzt werden, bis eine abschließende Klärung bezüglich der Anpassung der Informationstexte für valproinsäurehaltige Produkte erfolgt ist.

Im Falle des Inkrafttretens des Beschlusses sei aufgrund der potenziell teratogenen Wirkung aus haftungsrechtlichen Gründen eine Überarbeitung der Fach- und Gebrauchsinformationen der valproinsäurehaltigen Produkte erforderlich, da eine Migräneprophylaxe in der Regel gerade bei Frauen im gebärfähigen Alter notwendig ist.

Die Überarbeitung der Fach- und Gebrauchsinformation gestalte sich jedoch schwierig, da in den Informationstexten nicht auf die Kontraindikation Schwangerschaft bei der Anwendung von Valproinsäure für die Migräneprophylaxe hingewiesen werden dürfe.

Das BfArM akzeptiere im Grundsatz keine Hinweise zum Off-Label-Use, weil sich Hinweise in der Fach- und Gebrauchsinformation nur auf die Indikationen bezie-

hen dürften, die von der Zulassung umfasst sind. Laut BPI konnte bisher keine haftungsrechtlich tragfähige Lösung gefunden werden.

Der BPI weist außerdem darauf hin, dass wegen des Verdachts von Nebenwirkungen bei der Anwendung von Valproinsäure bei psychiatrischen Erkrankungen derzeit ein Verfahren nach Art. 31 der Richtlinie 2001/83 EG anhängig ist, welches wahrscheinlich zu einer weiteren Überarbeitung der Informationstexte führen würde.

Bewertung:

In Anlage VI werden jeweils die Namen der pharmazeutischen Unternehmen aufgeführt, die dem bestimmungsgemäßen Gebrauch nach § 84 AMG zugestimmt haben. Darüber hinaus werden die pharmazeutischen Unternehmen, deren Valproinsäure-haltigen Arzneimittel in diesem Zusammenhang nicht verordnungsfähig, da keine entsprechende Erklärung vorliegt, ebenfalls jeweils namentlich aufgeführten. Somit ist klargelegt, dass nur solche Präparate verordnet werden dürfen, bei denen der pharmazeutische Unternehmer dem bestimmungsgemäßen Gebrauch auch zugestimmt hat.

Einwand Desitin Arzneimittel GmbH:

Die Firma Desitin Arzneimittel GmbH äußert sich in ihrer Stellungnahme und Beifügung von Literatur ausführlich zum Nutzen-Risiko-Profil von Valproinsäure. Die Desitin Arzneimittel GmbH hält einen Off-Label-Use von Valproinsäure nur dann für angezeigt, wenn sie die Ärzte und Patienten in der Fach- und Gebrauchsinformation auf das besondere Nutzen-Risiko-Profil und die Kontraindikation Schwangerschaft bei der Anwendung zur Migräneprophylaxe besonders hinweisen kann. Hierzu stehe man derzeit mit dem BfArM im Dialog. Sollte keine Genehmigung zur Aufnahme der aus Sicht der Desitin Arzneimittel GmbH erforderlichen Hinweise erteilt werden, würde die keine Zustimmung zum Beschluss erteilt und die Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs zurückgezogen werden.

Bewertung:

Der G-BA hat keinen Einfluss auf die Entscheidung des BfArM im Hinblick auf die Formulierung der informativen Texte Valproinsäure-haltiger Arzneimittel. Vor dem Hintergrund des teratogenen Risikos hat sich der G-BA dennoch entschieden,

dass die Verordnung nur durch Fachärzte für Nervenheilkunde, für Neurologie und/oder Psychiatrie oder für Psychiatrie und Psychotherapie erfolgen darf.

In Anlage VI werden jeweils die Namen der pharmazeutischen Unternehmen aufgeführt, die dem bestimmungsgemäßen Gebrauch nach § 84 AMG zugestimmt haben. Darüber hinaus werden die pharmazeutischen Unternehmen, deren Valproinsäure-haltigen Arzneimittel in diesem Zusammenhang nicht verordnungsfähig, da keine entsprechende Erklärung vorliegt, ebenfalls jeweils namentlich aufgeführt. Der G-BA wird die diesbezügliche Erklärung der Firma Desitin zum Zeitpunkt seiner Beschlussfassung entsprechend berücksichtigen.

Einwand Dolorgiet GmbH & Co. KG:

Die Firma Dolorgiet GmbH & Co. KG weist darauf hin, dass ihre Zustimmung zum bestimmungsgemäßen Gebrauch nur dann Gültigkeit behalten würde, wenn das BfArM für alle Zulassungsinhaber allgemein verbindliche und einheitliche informierende Texte für die Fach- und Gebrauchsinformation festlegen würde.

Bewertung:

Der G-BA hat keinen Einfluss auf die Entscheidung des BfArM im Hinblick auf die Formulierung der informativen Texte Valproinsäure-haltiger Arzneimittel. Vor dem Hintergrund des teratogenen Risikos hat sich der G-BA dennoch entschieden, dass die Verordnung nur durch Fachärzte für Nervenheilkunde, für Neurologie und/oder Psychiatrie oder für Psychiatrie und Psychotherapie erfolgen darf.

In Anlage VI werden jeweils die Namen der pharmazeutischen Unternehmen aufgeführt, die dem bestimmungsgemäßen Gebrauch nach § 84 AMG zugestimmt haben. Darüber hinaus werden die pharmazeutischen Unternehmen, deren Valproinsäure-haltigen Arzneimittel in diesem Zusammenhang nicht verordnungsfähig, da keine entsprechende Erklärung vorliegt, ebenfalls jeweils namentlich aufgeführt. Der G-BA wird die diesbezügliche Erklärung der Firma Desitin zum Zeitpunkt seiner Beschlussfassung entsprechend berücksichtigen.

Einwand Heumann Pharma GmbH & Co Generica KG:

Die Firma Heumann Pharma GmbH & Co Generica KG widerspricht dem Off-Label-Use von Valproinsäure bei der Migräneprophylaxe von Erwachsenen und lehnt diesen als unsachgemäßen Gebrauch ab.

Bewertung:

Es wird aufgenommen, dass die Valproinsäure-haltigen Arzneimittel der Firma Heumann Pharma GmbH & Co Generica KG in diesem Zusammenhang nicht verordnungsfähig sind, da keine entsprechende Erklärung zum bestimmungsgemäßen Gebrauch vorliegt.

Einwand CT Arzneimittel GmbH, Lundbeck GmbH, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH und Winthrop Arzneimittel GmbH:

Die Firmen CT Arzneimittel GmbH, Lundbeck GmbH, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH und Winthrop Arzneimittel GmbH widerrufen ihre Zustimmung zum bestimmungsgemäßen Gebrauch

Bewertung:

Es wird aufgenommen, dass die Valproinsäure-haltigen Arzneimittel der Firmen CT Arzneimittel GmbH, Lundbeck GmbH, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH und der Winthrop Arzneimittel GmbH in diesem Zusammenhang nicht verordnungsfähig sind, da keine entsprechende Erklärung zum bestimmungsgemäßen Gebrauch vorliegt.

Im Nachgang des Stellungnahmeverfahrens hat der G-BA alle Firmen, die gegenüber der Geschäftsstelle Kommissionen ihre Zustimmung zum bestimmungsgemäßen Gebrauch ihrer Valproinsäure-haltigen Arzneimittel bei der Migräneprophylaxe im Erwachsenenalter erklärt hatten, angeschrieben und um erneute Bestätigung gebeten. Die Rückmeldungen werden entsprechend berücksichtigt.