

Tragende Gründe



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

**zum Beschluss des Gemeinsamen
Bundesausschusses
zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens
zur Änderung der
Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage VI – Off-Label-Use
Teil A Ziffer V. Valproinsäure bei der
Migräneprophylaxe im Erwachsenenalter**

Vom 9. Juni 2015

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
3. Verfahrensablauf	4
3.1 Stellungnahmeberechtigte nach § 92 Abs. 3a SGB V	5

1. Rechtsgrundlage

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 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 24. April 2015 ist dem G-BA durch die Geschäftsstelle Kommissionen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) ein Addendum zur Bewertung der Expertengruppe Off-Label im Fachbereich Neurologie/Psychiatrie nach § 35c Abs. 1 SGB V vom 03.11.2009 zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis zur Anwendung von Valproinsäure im Anwendungsgebiet „Migräneprophylaxe“ zugeleitet worden. Die entsprechende Bewertung und das Addendum sind auch auf den Internetseiten des BfArM, www.bfarm.de, veröffentlicht.

Hintergrund für die Befassung der Expertengruppe war die Entscheidung der Koordinierungsgruppe (CMDh) vom 19.11.2014, die Warnhinweise für die Anwendung von Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Valproinsäure zu verschärfen. Am 09.01.2015 erließ das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) einen entsprechenden Bescheid zu Änderungen in den Produktinformationen und zur Anordnung weiterer Maßnahmen für die in Deutschland zugelassenen Produkte.

Die vom Unterausschuss Arzneimittel eingesetzte Arbeitsgruppe Off-Label-Use hat das Addendum zur Bewertung der Expertengruppe zur Anwendung von Valproinsäure im Anwendungsgebiet „Migräneprophylaxe“ überprüft.

Die Expertengruppe gibt darin folgende Hinweise für die Indikationsstellung und Anwendung von Valproinsäure zur Migräne-Prophylaxe bei Frauen im gebärfähigen Alter:

„- Valproinsäure ist für die Anwendung zur Migräne-Prophylaxe bei Kindern und Jugendlichen nicht zugelassen und nicht wirksam.

- Valproinsäure ist kontraindiziert bei schwangeren und stillenden Frauen.

- Die Indikationsstellung und Einleitung einer Therapie mit Valproinsäure zur Migräne-Prophylaxe soll von einem in der Migränebehandlung erfahrenen Arzt erfolgen.

- Vor Beginn einer Therapie mit Valproinsäure muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen sein.

- Da Valproinsäure eine erhebliche teratogene Wirkung und ein erhöhtes Risiko für Entwicklungsstörungen sowie autistischen Störungen bei Einnahme während einer Schwangerschaft hat, muss darüber umfassend aufgeklärt und die Aufklärung dokumentiert werden. Falls keine wirksame Methode der Kontrazeption angewendet wird, ist der Einsatz von Valproinsäure kontraindiziert.

- Ansonsten gelten die aktuellen Empfehlungen des Rote-Hand-Briefes vom Dezember 2014 und die in Abschnitt 4.4 der Fachinformation gemäß dem CMDH Meeting im November 2014 aufzunehmenden besonderen Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung.“

Die Expertengruppe hält diesbezüglich an ihrer Bewertung vom 03.11.2009 fest und sieht die Anwendung von oraler Valproinsäure in der Prophylaxe der Migräne ohne und mit Aura bei Erwachsenen gerechtfertigt, wenn die vorgenannten Sicherheitsaspekte gewährleistet werden.

Der Unterausschuss Arzneimittel ist nach Würdigung des Addendums zur Bewertung der Expertengruppe und der Beratungen der Arbeitsgruppe Off-Label-Use zu dem Ergebnis gekommen, die ergänzenden Hinweise zur Empfehlung der Expertengruppe durch entsprechende Änderungen der Anlage VI in Teil A Ziffer V umzusetzen.

Hierzu im Einzelnen:

1. Dem ergänzenden Hinweis der Expertengruppe, dass Valproinsäure für die Anwendung zur Migräne-Prophylaxe bei Kindern und Jugendlichen nicht zugelassen und nicht wirksam ist, wird durch eine entsprechende Darstellung dieses Sachverhaltes unter dem Abschnitt „Off-label-Indikation“ Rechnung getragen.
2. Mit den Änderungen im Abschnitt d) „Spezielle Patientengruppe:“ wird den ergänzenden Hinweisen der Expertengruppe zum Ausschluss einer Schwangerschaft vor Beginn einer Therapie, zur Aufklärung über eine erhebliche teratogene Wirkung und ein erhöhtes Risiko für Entwicklungsstörungen sowie autistischen Störungen bei Einnahme während einer Schwangerschaft und zur Kontraindikation falls keine wirksame Methode der Kontrazeption angewendet wird, Rechnung getragen.
3. Mit der Neufassung des Abschnitt e) „Patienten, die nicht behandelt werden sollten:“ wird den ergänzenden Hinweisen der Expertengruppe zur Kontraindikation bei

schwangeren und stillenden Frauen sowie zur Kontraindikation für Frauen im gebärfähigen Alter, wenn keine effektive Methode der Kontrazeption vorgenommen wird, Rechnung getragen.

4. Mit der Ergänzung im Abschnitt h) „Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?“ wird auf den notwendigen Abbruch der Therapie im Falle einer Schwangerschaft hingewiesen.

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 9. Juni 2015 wurde im Unterausschuss Arzneimittel das Addendum zur Bewertung der Expertengruppe zur Anwendung von Valproinsäure bei der Migräneprophylaxe im Erwachsenenalter als Empfehlung angenommen und deren Umsetzung in die Arzneimittel-Richtlinie abschließend beraten und konsentiert.

Der Unterausschuss hat in der Sitzung am 9. Juni 2015 nach § 10 Abs. 1, 1. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG Off-Label-Use	27. Mai 2015	Beratung zur Änderung der Anlage VI Teil Ziffer V
Unterausschuss Arzneimittel	9. Juni 2015	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 (1. Kapitel § 10 Abs. 2 VerfO).

Als Frist zur Stellungnahme wird ein Zeitraum von 4 Wochen vorgesehen.

Eine Stellungnahme zur Richtlinienänderung ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive einem standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, kann berücksichtigt werden.

Mit Abgabe einer Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in den Tragenden Gründen bzw. in der Zusammenfassenden Dokumentation wiedergegeben werden kann. Diese Dokumente werden jeweils mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

3.1 Stellungnahmeberechtigte nach § 92 Abs. 3a SGB V

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 gegeben.

Folgende Organisationen werden angeschrieben:

Organisation	Straße	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (VFA)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e.V.	Axel-Springer-Str. 54b	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e.V. (BAI)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim
Bundesverband der Arzneimittelhersteller e.V. (BAH)	Ubierstraße 73	53173 Bonn
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

Darüber hinaus wird die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht.

Berlin, den 9. Juni 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken