

# Tragende Gründe



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

Vom 27. November 2015

### **Inhalt**

|   |          |
|---|----------|
| <b>1. Rechtsgrundlage</b> .....   | <b>2</b> |
| <b>2. Eckpunkte der Entscheidung</b> .....  | <b>2</b> |
| <b>3. Bürokratiekostenermittlung</b> .....  | <b>4</b> |
| <b>4. Verfahrensablauf</b> .....  | <b>4</b> |
| <b>5. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen<br/>Stellungnahmeverfahrens</b> ..... | <b>6</b> |

## 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](http://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.“*

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.
5. Die Geschäftsstelle Kommissionen des BfArM hat die von der aktualisierten Bewertung betroffenen pharmazeutischen Unternehmer angeschrieben und um Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs ihrer Valproinsäure-haltigen Arzneimittel zur Anwendung bei der Migräneprophylaxe im Erwachsenenalter gebeten. Die pharmazeutischen Unternehmer, die schriftlich eine Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs ihrer Arzneimittel nach § 84 AMG erklärt haben, werden in der Arzneimittel-Richtlinie entsprechend namentlich genannt. Auf Grundlage der durch die Geschäftsstelle Kommissionen übermittelten Informationen, wird der Abschnitt j) „Zustimmung des pharmazeutischen Unternehmers:“ durch das Ergebnis der aktuellen Abfrage ersetzt und entsprechend neu gefasst.

### **3. Bürokratiekostenermittlung**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. 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.

Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens sind keine Stellungnahmen eingegangen. Die Durchführung eines mündlichen Anhörungsverfahrens war daher nicht erforderlich.

Insofern stellen die vorliegenden Tragenden Gründe den aktuellen Stand der Zusammenfassenden Dokumentation dar.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Beschlussvorlage in der Sitzung am 6. Oktober 2015 ohne weitere Änderungen konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 27. November 2015 die Änderung der AM-RL in Anlage VI 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 |
| Unterausschuss Arzneimittel | 6. Oktober 2015   | Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage VI      |
| Plenum                      | 27. November 2015 | Beschlussfassung   |

Berlin, den 27. November 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 5. 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 gegeben.

Folgende Organisationen wurden 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)                                      | Ublerstraße 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<br>Jägerstraße 49/50 | 10117 Berlin           |
| Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z)<br>c/o Bundeszahnärztekammer | Chausseestr. 13                              | 10115 Berlin           |

Darüber hinaus wurde die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht. (BAnz AT 08.07.2015 B3)



## **Bundesministerium für Gesundheit**

### **Bekanntmachung des Gemeinsamen Bundesausschusses gemäß § 91 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)**

**Vom 9. Juni 2015**

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses hat am 9. Juni 2015 beschlossen, folgendes  
Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie einzuleiten:

Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage VI – Off-Label-Use Teil A  
Abschnitt V Valproinsäure bei der Migräneprophylaxe im Erwachsenenalter

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. Juli 2015 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), 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 elektro-  
nischer Form (z. B. per CD/DVD oder per E-Mail) als Word-Datei bzw. die Literatur als PDF-Dateien bis zum

5. August 2015

zu richten an:

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Abteilung Arzneimittel  
Wegelystraße 8  
10623 Berlin

E-Mail zu 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 Ent-  
wurf sowie die Tragenden Gründe bei der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses.

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

Berlin, den 9. Juni 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

## 5.1 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:  
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. Juli 2015

### **Stellungnahmeverfahren zu der Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage VI, Off-Label-Use: Teil A Ziffer V. Valproinsäure bei der Migräneprophylaxe im Erwachsenenalter**

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 9. Juni 2015 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung einzuleiten. Anlage VI der AM-RL soll wie folgt geändert werden:

- **in Teil A Ziffer V. Valproinsäure bei der Migräneprophylaxe im Erwachsenenalter**

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

**5. August 2015**

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

## Erläuterungen zur Erstellung von Literaturlisten als Anlage Ihrer Stellungnahme

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur die beigefügte 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-<br/>artikel</i> | 1   | AU:             | Bruno MJ  |
|                                   |     | TI:             | Endoscopic ultrasonography  |
|                                   |     | SO:             | Endoscopy; 35 (11); 920-932 /2003/  |
| <i>Zeitschriften-<br/>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-<br/>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-<br/>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  |

**Stellungnahmeverfahren zum Thema „Anlage VI – Off-Label-Use  
Teil A Ziffer V. Valproinsäure bei der Migräneprophylaxe im Erwachsenenalter“**

Literaturliste [Hier Institution / Firma eingeben] Indikation [Hier zutreffende Indikation eingeben]

| Nr. | Feldbezeichnung | Text |
|-----|-----------------|------|
|     | AU:             |      |
|     | TI:             |      |
|     | SO:             |      |
|     | AU:             |      |
|     | TI:             |      |
|     | SO:             |      |
|     | AU:             |      |
|     | TI:             |      |
|     | SO:             |      |
|     | AU:             |      |
|     | TI:             |      |
|     | SO:             |      |
|     | AU:             |      |
|     | TI:             |      |
|     | SO:             |      |
|     | AU:             |      |
|     | TI:             |      |
|     | SO:             |      |
|     | AU:             |      |
|     | TI:             |      |
|     | SO:             |      |
|     | AU:             |      |
|     | TI:             |      |
|     | SO:             |      |
|     | AU:             |      |
|     | TI:             |      |
|     | SO:             |      |
|     | AU:             |      |
|     | TI:             |      |
|     | SO:             |      |
|     | AU:             |      |
|     | TI:             |      |
|     | SO:             |      |
|     | AU:             |      |
|     | TI:             |      |
|     | SO:             |      |
|     | AU:             |      |
|     | TI:             |      |
|     | SO:             |      |
|     | AU:             |      |
|     | TI:             |      |
|     | SO:             |      |
|     | AU:             |      |
|     | TI:             |      |
|     | SO:             |      |

# Beschluss



## **des Gemeinsamen Bundesausschusses über die 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

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hat in seiner Sitzung am 9. Juni 2015 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 T. Monat JJJJ BAnz AT TT.MM.JJJJ V [X], beschlossen:

I. Ziffer V. des Teil A der Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie wird wie folgt geändert:

1. Der Nummer 1 Buchstabe a) „Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation):“ wird der Satz „Weiterhin liegen keine Hinweise für die Wirksamkeit von Valproinsäure zur Migräne-Prophylaxe bei Kindern und Jugendlichen vor (siehe auch Anlage VI Teil B Nr. VII).“ angefügt.

2. Nummer 1 Buchstabe d) „Spezielle Patientengruppe.“ wird wie folgt geändert:

- a) Dem Wortlaut werden folgende Sätze vorangestellt: „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.“
- b) Nach dem Wort „Missbildungen“ werden die Angaben „, Entwicklungsstörungen und autistischen Störungen“ eingefügt.
- c) Nach dem Satz endend auf die Wörter „eine effektive Methode der Kontrazeption erforderlich ist.“ wird der Satz „Falls keine wirksame Methode der Kontrazeption angewendet wird, ist der Einsatz von Valproinsäure kontraindiziert.“ eingefügt.

3. Nummer 1 Buchstabe e) „Patienten, die nicht behandelt werden sollten.“ wird wie folgt gefasst:

- Gegenanzeigen entsprechen denen der Fachinformation.
- Schwangere und stillende Frauen sind in jedem Fall von der Behandlung

auszunehmen.

- Frauen im gebärfähigen Alter, wenn keine effektive Methode der Kontrazeption vorgenommen wird.
- Patienten mit episodischen Kopfschmerzen vom Spannungstyp oder medikamenten-induzierten Kopfschmerzen.“

4. Der Nummer 1 Buchstabe h) „Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?“ wird der Satz „Im Falle einer geplanten oder festgestellten Schwangerschaft ist die Behandlung abzubrechen.“ angefügt.

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

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

Berlin, den 9. Juni 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

# 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 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 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](http://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)                                      | Uwierstraße 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<br>Jägerstraße 49/50 | 10117 Berlin           |
| Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z)<br>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

## **5.2 Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen**

Es sind keine Stellungnahmen eingegangen.