



**über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
§ 30 Abs. 2 und in Anlage VI, Teil A Ziffern V, IX, X, XVI und XXVII**

Vom 20. Juni 2019

**Inhalt**

|   |           |
|---|-----------|
| <b>A. Tragende Gründe und Beschluss.....</b>  | <b>2</b>  |
| 1. Rechtsgrundlage.....   | 2         |
| 2. Eckpunkte der Entscheidung .....   | 2         |
| 3. Bürokratiekostenermittlung .....   | 4         |
| 4. Verfahrensablauf.....  | 4         |
| 5. Beschluss.....   | 6         |
| 6. Anhang.....  | 10        |
| 6.1 Prüfung nach § 94 Absatz 1 SGB V.....   | 10        |
| 6.2 Veröffentlichung im Bundesanzeiger .....  | 11        |
| <b>B. Bewertungsverfahren .....</b>   | <b>14</b> |
| 1. Bewertungsgrundlagen .....   | 14        |
| 2. Bewertungsentscheidung.....  | 14        |
| <b>C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen<br/>Stellungnahmeverfahrens .....</b> | <b>16</b> |
| 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....  | 18        |
| 1.1 Schriftliches Stellungnahmeverfahren .....  | 18        |
| 1.2 Mündlichen Anhörung Einladung .....   | 31        |
| 2. Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen .....                                       | 33        |
| 2.1 Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....                        | 33        |
| 2.2 Übersicht der Anmeldung zur mündlichen Anhörung .....                                 | 33        |
| 2.2.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung .....                            | 33        |
| 3. Auswertung des Stellungnahmeverfahrens (schriftlich und mündlich) .....                | 35        |
| 4. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....   | 40        |

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

### **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**

Durch die Ergänzung in Änderung § 30 Abs. 2 AM-RL wird klargestellt, dass der behandelnde Arzt oder die behandelnde Ärztin die Angaben der Fach- und Gebrauchsinformationen zur Anwendung der in Anlage VI Teil A aufgeführten, positiv bewerteten Arzneimittel auch bei deren zulassungsüberschreitendem Einsatz zu beachten hat. Gleiches gilt für anlassbezogene Mitteilungen der Zulassungsbehörden oder pharmazeutischen Unternehmer insbesondere zu Gegenanzeigen, Vorsichtsmaßnahmen zur Anwendung, Wechselwirkungen und Warnhinweisen. Soweit also nichts Abweichendes in Anlage VI Teil A der AM-RL geregelt ist, hat der behandelnde Arzt oder die behandelnde Ärztin die jeweils aktuellsten Informationen zur Anwendung der betreffenden Arzneimittel auch im Rahmen der Verordnung für den zulassungsüberschreitenden Einsatz zu beachten.

Die Änderung dient insofern dazu, Anpassungen der Regelungen etwa aufgrund von Rote-Hand-Briefen einerseits auf das notwendige Maß zu reduzieren und andererseits die arzneimittelspezifischen und in Bezug auf die jeweilige Off-Label-Indikation besonders relevanten Risiken entsprechend den Empfehlungen der Expertengruppen Off-Label herauszuheben.

Insofern ergeben sich Folgeänderungen in Anlage VI Teil A der AM-RL. Dort, wo sich die entsprechenden Angaben auch in den Fachinformationen finden, wird auf deren Wiedergabe zugunsten der Hervorhebung der besonders relevanten Risiken verzichtet.

Hierzu im Einzelnen:

1. zu Ziffer V „Valproinsäure bei der Migräneprophylaxe im Erwachsenenalter“

Aus Klarstellungsgründen und zur Vermeidung von Redundanzen wird in Nummer 1 im Buchstaben d „Spezielle Patientengruppe“ ein Absatz aufgenommen, der auf die besondere Bedeutung der erheblichen teratogenen Wirkungen und das Auftreten von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten unter der Behandlung mit Valproinsäure verweist. Daneben wird auf die besondere Berücksichtigung der entsprechenden Angaben hierzu in den Fach- und Gebrauchsinformationen sowie den Mitteilungen der Zulassungsbehörden oder pharmazeutischen Unternehmer hingewiesen. Diese Ergänzung ersetzt die bisherigen Angaben zu den darin aufgeführten Risiken.

2. zu Ziffer IX „Verapamil zur Prophylaxe des Clusterkopfschmerzes“

Aus Klarstellungsgründen und zur Vermeidung von Redundanzen wird in Nummer 1 im Buchstaben d „Spezielle Patientengruppe“ ein Absatz aufgenommen, der auf die besondere Bedeutung der Gefahr schwerwiegender Nebenwirkungen beim gestillten Säugling unter der Behandlung mit Verapamil verweist. Daneben wird auf die besondere Berücksichtigung der entsprechenden Angaben hierzu in den Fach- und Gebrauchsinformationen sowie den Mitteilungen der Zulassungsbehörden oder pharmazeutischen Unternehmer hingewiesen. Diese Ergänzung ersetzt die bisherigen Angaben zu den darin aufgeführten Risiken.

3. zu Ziffer X „Clostridium botulinum Toxin Typ A (OnabotulinumtoxinA, AbobotulinumtoxinA) bei Spasmodischer Dysphonie (Laryngealer Dystonie)“

Der Hinweis darauf, dass die Patienten zur Kooperation bei der Behandlung in Oberflächennästhesie fähig bzw. für eine Therapie in Narkose geeignet sein müssen, wird aus systematischen Gründen in Nummer 1 Buchstaben d „Spezielle Patientengruppe“ verschoben.

Aus Klarstellungsgründen und zur Vermeidung von Redundanzen wird in Nummer 1 im Buchstaben d „Spezielle Patientengruppe“ ein Absatz aufgenommen, der auf die besondere Bedeutung der anticholinergen Wirkung, der Wirkung auf die neuromuskuläre Reizleitung sowie Wechselwirkungen des Botulinumtoxins mit Antibiotika oder Anticholinergika verweist. Daneben wird auf die besondere Berücksichtigung der entsprechenden Angaben hierzu in den Fach- und Gebrauchsinformationen sowie den Mitteilungen der Zulassungsbehörden oder pharmazeutischen Unternehmer hingewiesen. Diese Ergänzung ersetzt die bisherigen Angaben zu den darin aufgeführten Risiken.

4. zu Ziffer XVI „Mycophenolat Mofetil bei Myasthenia gravis“

Aus Klarstellungsgründen und zur Vermeidung von Redundanzen wird in Nummer 1 im Buchstaben d „Spezielle Patientengruppe“ ein Absatz aufgenommen, der auf die besondere Bedeutung des erhöhten Risikos für Fehlgeburten und kongenitale Missbildungen unter der Behandlung mit Mycophenolat verweist. Daneben wird auf die besondere Berücksichtigung der entsprechenden Angaben hierzu in den Fach- und Gebrauchsinformationen sowie den Mitteilungen der Zulassungsbehörden oder pharmazeutischen Unternehmer hingewiesen. Diese Ergänzung ersetzt die bisherigen Angaben zu den darin aufgeführten Risiken.

5. zu Ziffer XXVII „Mycophenolatmofetil / Mycophenolensäure als Induktionstherapie / als Erhaltungstherapie bei Lupusnephritis“

Aus Klarstellungsgründen und zur Vermeidung von Redundanzen wird in Nummer 1 im Buchstaben d „Spezielle Patientengruppe“ ein Absatz aufgenommen, der auf die besondere Bedeutung des erhöhten Risikos für Fehlgeburten und kongenitale Missbildungen unter der Behandlung mit Mycophenolat verweist. Daneben wird auf die besondere Berücksichtigung der entsprechenden Angaben hierzu in den Fach- und Gebrauchsinformationen sowie den Mitteilungen der Zulassungsbehörden oder pharmazeutischen Unternehmer hingewiesen. Diese Ergänzung ersetzt die bisherigen Angaben zu den darin aufgeführten Risiken.

Aus dem schriftlichen Stellungnahmeverfahren sowie der mündlichen Anhörung haben sich keine Änderungen ergeben.

### **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 8. August 2018 wurde in der Arbeitsgruppe der Umgang mit Zulassungsänderungen aufgrund von Risikobewertungsverfahren und deren Umsetzung in der Arzneimittel-Richtlinie abschließend beraten und konsentiert.

Der Unterausschuss hat in der Sitzung am 9. Oktober 2019 die Beschlussvorlage zur Änderung des § 30 Abs. 2 AM-RL und der Anlage VI Teil A Ziffer III konsentiert und nach 1. Kapitel § 10 Abs. 1 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens zur Umsetzung in Teil A der Anlage VI zur Arzneimittel-Richtlinie einstimmig beschlossen.

Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens sind Stellungnahmen pharmazeutischer Unternehmer eingegangen. Die mündliche Anhörung wurde am 26. März 2019 durchgeführt.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Beschlussvorlage in der Sitzung am 7. Mai 2019 abschließend beraten und konsentiert.

### Zeitlicher Beratungsverlauf

| Sitzung          | Datum  | Beratungsgegenstand  |
|------------------|--|--|
| AG Off-Label-Use | 11. April 2018<br>9. Mai 2018<br>27. Juni 2018<br>8. August 2018 | Beratung über den Umgang mit Zulassungsänderungen aufgrund von Risikobewertungsverfahren   |
| UA Arzneimittel  | 9. Oktober 2018  | Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage zur Änderung des § 30 Abs. 2 AM-RL und der Anlage VI Teil A Ziffer III<br>Beschluss zur Einleitung des Stimmnahmeverfahrens zur Änderung § 30 Abs. 2 AM-RL und der Anlage VI Teil A Ziffer III |
| AG Off-Label-Use | 21. Januar 2019  | Beratung der eingegangenen Stellungnahmen  |
| UA Arzneimittel  | 12. Februar 2019   | Beratung der eingegangenen Stellungnahmen und Terminierung der mündlichen Anhörung   |
| UA Arzneimittel  | 26. März 2019  | Mündliche Anhörung   |
| UA Arzneimittel  | 7. Mai 2019  | Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage  |
| Plenum           | 20. Juni 2019  | Beschlussfassung   |

Berlin, den 20. Juni 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



# Beschluss

## **des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):**

### **§ 30 Absatz 2 und Anlage VI Teil A Ziffern V, IX, X, XVI und XXVII**

Vom 20. Juni 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. Juni 2019 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 4. Juli 2019 (BAnz AT 21.08.2019 B4), wie folgt zu ändern:

I. § 30 Absatz 2 werden folgende Sätze angefügt:

„Soweit nicht abweichend in Anlage VI Teil A geregelt, bleiben die ausweislich der Fach- und Gebrauchsinformationen zu beachtenden Angaben zur Anwendung der nach Absatz 1 positiv bewerteten Arzneimittel unberührt. Dies gilt auch für Mitteilungen der Zulassungsbehörden oder pharmazeutischen Unternehmer insbesondere zu Gegenanzeigen, Vorsichtsmaßnahmen zur Anwendung, Wechselwirkungen und Warnhinweisen.“

II. Anlage VI Teil A wird wie folgt geändert:

1. Die Ziffer V „Valproinsäure bei der Migräneprophylaxe im Erwachsenenalter“ wird in Nummer 1 wie folgt geändert:

a) Der Buchstabe d „Spezielle Patientengruppe“ wird wie folgt geändert:

aa) Der folgende Absatz wird gestrichen:

„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.“

bb) Die folgenden Absätze werden gestrichen:

„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, Entwicklungsstörungen und autistischen Störungen sowie darüber aufgeklärt werden, dass während der Behandlung mit Valproinsäure eine effektive Methode der Kontrazeption erforderlich ist. Falls keine wirksame Methode der Kontrazeption angewendet wird, ist der Einsatz von Valproinsäure kontraindiziert.

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.“

cc) Dem Wortlaut wird folgender Absatz angefügt:

„Für diese spezielle Patientengruppe sind die erheblichen teratogenen Wirkungen und das Auftreten von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten von besonderer Bedeutung und daher gemäß § 30 Absatz 2 Satz 2 und 3 die jeweiligen Angaben hierzu wie z. B. zum Ausschluss von Schwangerschaft, zu notwendigen Methoden der Kontrazeption sowie zu Aufklärungs- und Dokumentationspflichten besonders zu berücksichtigen.“

b) Im Buchstaben e „Patienten, die nicht behandelt werden sollten:“ wird der erste Spiegelstrich gestrichen.

2. Die Ziffer IX „Verapamil zur Prophylaxe des Clusterkopfschmerzes“ wird in Nummer 1 Buchstabe d „Spezielle Patientengruppe:“ wie folgt geändert:

a) Die folgenden Sätze werden gestrichen:

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

b) Dem Wortlaut wird folgender Absatz angefügt:

„Für diese spezielle Patientengruppe ist die Gefahr schwerwiegender Nebenwirkungen beim gestillten Säugling von besonderer Bedeutung und daher gemäß § 30 Absatz 2 Satz 2 und 3 die jeweiligen Angaben hierzu besonders zu berücksichtigen.“

3. Die Ziffer X „Clostridium botulinum Toxin Typ A (OnabotulinumtoxinA, AbobotulinumtoxinA) bei Spasmodischer Dysphonie (Laryngealer Dystonie)“ wird in Nummer 1 wie folgt geändert:

a) Dem Wortlaut in Buchstabe d „Spezielle Patientengruppe“ werden folgende Absätze angefügt:

„Die Patienten müssen aufgrund ihres Allgemeinzustandes entweder zur Kooperation bei der Behandlung in Oberflächenanästhesie fähig oder für eine Therapie in Narkose geeignet sein.

Für diese spezielle Patientengruppe sind die anticholinerge Wirkung, die Wirkung auf die neuromuskuläre Reizleitung sowie Wechselwirkungen des Botulinumtoxins mit Antibiotika oder Anticholinergika von besonderer Bedeutung und daher gemäß § 30 Absatz 2 Satz 2 und 3 die jeweiligen Angaben hierzu besonders zu berücksichtigen.“

b) Im Buchstaben e „Patienten, die nicht behandelt werden sollten:“ werden die folgenden Absätze gestrichen:

„Wenn Infektionen am Injektionsort vorliegen oder die Patienten an einem Engwinkelglaukom leiden, sollten keine Injektionen erfolgen.

Eine gleichzeitige antibiotische Therapie mit Aminoglykosiden und auch die Einnahme anticholinergischer Medikamente (Muskelrelaxantien, Atropin) ist aufgrund möglicher Wirkverstärkungen des Clostridium botulinum Toxin Typ A zu vermeiden. Des Weiteren sollten bei den Patienten keine verstärkten Blutungsneigungen bestehen, z. B. auch aufgrund der Einnahme gerinnungshemmender Medikamente (Acetylsalicylsäure, Phenprocoumon, Valproinsäure).

Die Patienten müssen aufgrund ihres Allgemeinzustandes entweder zur Kooperation bei der Behandlung in Oberflächenanästhesie fähig oder für eine Therapie in Nar-kose geeignet sein.

Schwangere und Stillende sollten aufgrund der unzureichenden Kenntnislage von einer Therapie ausgeschlossen werden. Dies begründet sich aus der möglichen To-xinwirkung auf das Ungeborene bzw. Neugeborene sowie auf muskuläre Organe der Behandelten, die während der Geburt aktiv sind. Hierzu gehört auch der Larynx bei der Erhöhung des intraabdominellen Druckes. Aufgrund der Altersstrukturen dieser beiden Gruppen (Schwangere bzw. Stillende und Patientinnen mit spasmodischer Dysphonie) sind Überschneidungen selten.“

4. Die Ziffer XVI „Mycophenolat Mofetil bei Myasthenia gravis“ wird in Nummer 1 Buchstabe d „Spezielle Patientengruppe:“ wie folgt geändert:

- a) Die folgenden Absätze werden gestrichen:

„Mycophenolat Mofetil darf bei Frauen mit Myasthenia gravis im gebärfähigen Alter ohne hochwirksame Kontrazeption sowie bei Frauen mit Kinderwunsch, in der Schwangerschaft und in der Stillzeit nicht angewendet werden (siehe auch Fachin-formation).

Männer (einschließlich vasktomierter Männer) sollten unbedingt während der Be-handlung und für mindestens 90 Tage nach Beendigung der Behandlung Kondome zu benutzen.

Über die Benutzung von Kondomen hinaus wird Partnerinnen von männlichen Pati-enten empfohlen, während der Behandlung und noch insgesamt 90 Tage nach der letzten Dosis von Mycophenolat Mofetil eine hochwirksame Verhütungsmethode an-zuwenden.“

- b) Dem Wortlaut wird der folgende Absatz angefügt:

„Für diese spezielle Patientengruppe ist das erhöhte Risiko für Fehlgeburten und kongenitale Missbildungen von besonderer Bedeutung und daher gemäß § 30 Ab-satz 2 Satz 2 und 3 die jeweiligen Angaben hierzu wie z. B. zu notwendigen Metho-den der Kontrazeption auch durch Männer unter Therapie sowie zu Aufklärungs- und Dokumentationspflichten besonders zu berücksichtigen.“

5. Die Ziffer XXVII „Mycophenolatmofetil / Mycophenolensäure als Induktionstherapie / als Erhaltungstherapie bei Lupusnephritis“ wird in Nummer 1 Buchstabe d „Spezielle Patien-tengruppe:“ wie folgt geändert:

- a) Die folgenden Absätze werden gestrichen:

„Vor Beginn einer Therapie mit Mycophenolatmofetil / Mycophenolensäure muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen sein. Es hat sich gezeigt, dass ein signifikan-tes Risiko für Schädigungen von Ungeborenen und für Fehlgeburten besteht.

Mycophenolatmofetil / Mycophenolensäure darf bei Frauen mit Lupusnephritis im ge-bärfähigen Alter ohne hochwirksame Kontrazeption sowie bei Frauen mit Kinder-wunsch, in der Schwangerschaft und in der Stillzeit nicht angewendet werden (siehe auch Fachinformation).

Männer (einschließlich vasktomierter Männer) sollten unbedingt während der Be-handlung und für mindestens 90 Tage nach Beendigung der Behandlung Kondome benutzen. Über die Benutzung von Kondomen hinaus wird Partnerinnen von männ-lichen Patienten empfohlen, während der Behandlung und noch insgesamt 90 Tage nach der letzten Dosis von Mycophenolatmofetil eine hochwirksame Verhütungsme-thode anzuwenden.“

- b) Dem Wortlaut wird folgender Absatz angefügt:

„Für diese spezielle Patientengruppe ist das erhöhte Risiko für Fehlgeburten und kongenitale Missbildungen von besonderer Bedeutung und daher gemäß § 30 Absatz 2 Satz 2 und 3 die jeweiligen Angaben hierzu wie z. B. zu notwendigen Methoden der Kontrazeption auch durch Männer unter Therapie sowie zu Aufklärungs- und Dokumentationspflichten besonders zu berücksichtigen.“

III. Die Änderungen der Richtlinie treten am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

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

Berlin, den 20. Juni 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 6. Anhang

### 6.1 Prüfung nach § 94 Absatz 1 SGB V



Bundesministerium  
für Gesundheit

Bundesministerium für Gesundheit, 11055 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Gutenbergstraße 13  
10587 Berlin

Dr. Josephine Tautz  
Ministerialrätin  
Leiterin des Referates 213  
"Gemeinsamer Bundesausschuss,  
Strukturierte Behandlungsprogramme  
(DMP), Allgemeine medizinische Fragen in  
der GKV"

|               |                                     |
|---------------|-------------------------------------|
| HAUSANSCHRIFT | Friedrichstraße 108, 10117 Berlin   |
| POSTANSCHRIFT | 11055 Berlin                        |
| TEL           | +49 (0)30 18 441-4514               |
| FAX           | +49 (0)30 18 441-3788               |
| E-MAIL        | 213@bmg.bund.de                     |
| INTERNET      | www.bundesgesundheitsministerium.de |

Berlin, 13. August 2019

AZ 213 – 21432 – 01

vorab per Fax: 030 – 275838105

**Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses gem. § 91 SGB V vom 20. Juni 2019**  
**hier: Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):**  
**§ 30 Abs. 2 und Anlage VI Teil A Ziffern V, IX, X, XVI und XXVII**

Sehr geehrte Damen und Herren,

der von Ihnen gemäß § 94 SGB V vorgelegte o. g. Beschluss vom 20. Juni 2019 über eine  
Änderung der Arzneimittel-Richtlinie wird nicht beanstandet.

Mit freundlichen Grüßen

Im Auftrag

## 6.2 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



**Bundesanzeiger**

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

**Bekanntmachung**

Veröffentlicht am Dienstag, 3. September 2019  
BAnz AT 03.09.2019 B1  
Seite 1 von 3

### Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung  
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
§ 30 Absatz 2 und Anlage VI Teil A Ziffern V, IX, X, XVI und XXVII**

Vom 20. Juni 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. Juni 2019 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 4. Juli 2019 (BAnz AT 21.08.2019 B4), wie folgt zu ändern:

I.

§ 30 Absatz 2 werden folgende Sätze angefügt:

„Soweit nicht abweichend in Anlage VI Teil A geregelt, bleiben die ausweislich der Fach- und Gebrauchsinformationen zu beachtenden Angaben zur Anwendung der nach Absatz 1 positiv bewerteten Arzneimittel unberührt. Dies gilt auch für Mitteilungen der Zulassungsbehörden oder pharmazeutischen Unternehmer insbesondere zu Gegenanzeigen, Vorsichtsmaßnahmen zur Anwendung, Wechselwirkungen und Warnhinweisen.“

II.

Anlage VI Teil A wird wie folgt geändert:

1. Die Ziffer V „Valproinsäure bei der Migräneprophylaxe im Erwachsenenalter“ wird in Nummer 1 wie folgt geändert:

a) Der Buchstabe d „Spezielle Patientengruppe“ wird wie folgt geändert:

aa) Der folgende Absatz wird gestrichen:

„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.“

bb) Die folgenden Absätze werden gestrichen:

„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, Entwicklungsstörungen und autistischen Störungen sowie darüber aufgeklärt werden, dass während der Behandlung mit Valproinsäure eine effektive Methode der Kontrazeption erforderlich ist. Falls keine wirksame Methode der Kontrazeption angewendet wird, ist der Einsatz von Valproinsäure kontraindiziert.

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.“

cc) Dem Wortlaut wird folgender Absatz angefügt:

„Für diese spezielle Patientengruppe sind die erheblichen teratogenen Wirkungen und das Auftreten von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten von besonderer Bedeutung und daher gemäß § 30 Absatz 2 Satz 2 und 3 die jeweiligen Angaben hierzu wie z. B. zum Ausschluss von Schwangerschaft, zu notwendigen Methoden der Kontrazeption sowie zu Aufklärungs- und Dokumentationspflichten besonders zu berücksichtigen.“

b) Im Buchstaben e „Patienten, die nicht behandelt werden sollten:“ wird der erste Spiegelstrich gestrichen.

2. Die Ziffer IX „Verapamil zur Prophylaxe des Clusterkopfschmerzes“ wird in Nummer 1 Buchstabe d „Spezielle Patientengruppe:“ wie folgt geändert:

a) Die folgenden Sätze werden gestrichen:

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



- b) Dem Wortlaut wird folgender Absatz angefügt:
- „Für diese spezielle Patientengruppe ist die Gefahr schwerwiegender Nebenwirkungen beim gestillten Säugling von besonderer Bedeutung und daher gemäß § 30 Absatz 2 Satz 2 und 3 die jeweiligen Angaben hierzu besonders zu berücksichtigen.“
3. Die Ziffer X „Clostridium botulinum Toxin Typ A (OnabotulinumtoxinA, AbobotulinumtoxinA) bei Spasmodischer Dysphonie (Laryngealer Dystonie)“ wird in Nummer 1 wie folgt geändert:
- a) Dem Wortlaut in Buchstabe d „Spezielle Patientengruppe“ werden folgende Absätze angefügt:
- „Die Patienten müssen aufgrund ihres Allgemeinzustandes entweder zur Kooperation bei der Behandlung in Oberflächenanästhesie fähig oder für eine Therapie in Narkose geeignet sein.
- Für diese spezielle Patientengruppe sind die anticholinerge Wirkung, die Wirkung auf die neuromuskuläre Reizleitung sowie Wechselwirkungen des Botulinumtoxins mit Antibiotika oder Anticholinergika von besonderer Bedeutung und daher gemäß § 30 Absatz 2 Satz 2 und 3 die jeweiligen Angaben hierzu besonders zu berücksichtigen.“
- b) Im Buchstaben e „Patienten, die nicht behandelt werden sollten:“ werden die folgenden Absätze gestrichen:
- „Wenn Infektionen am Injektionsort vorliegen oder die Patienten an einem Engwinkelglaukom leiden, sollten keine Injektionen erfolgen.
- Eine gleichzeitige antibiotische Therapie mit Aminoglykosiden und auch die Einnahme anticholinergischer Medikamente (Muskelrelaxantien, Atropin) ist aufgrund möglicher Wirkverstärkungen des Clostridium botulinum Toxin Typ A zu vermeiden. Des Weiteren sollten bei den Patienten keine verstärkten Blutungsneigungen bestehen, z. B. auch aufgrund der Einnahme gerinnungshemmender Medikamente (Acetylsalicylsäure, Phenprocoumon, Valproinsäure).
- Die Patienten müssen aufgrund ihres Allgemeinzustandes entweder zur Kooperation bei der Behandlung in Oberflächenanästhesie fähig oder für eine Therapie in Narkose geeignet sein.
- Schwangere und Stillende sollten aufgrund der unzureichenden Kenntnislage von einer Therapie ausgeschlossen werden. Dies begründet sich aus der möglichen Toxinwirkung auf das Ungeborene bzw. Neugeborene sowie auf muskuläre Organe der Behandelten, die während der Geburt aktiv sind. Hierzu gehört auch der Larynx bei der Erhöhung des intraabdominellen Druckes. Aufgrund der Altersstrukturen dieser beiden Gruppen (Schwangere bzw. Stillende und Patientinnen mit spasmodischer Dysphonie) sind Überschneidungen selten.“
4. Die Ziffer XVI „Mycophenolat Mofetil bei Myasthenia gravis“ wird in Nummer 1 Buchstabe d „Spezielle Patientengruppe:“ wie folgt geändert:
- a) Die folgenden Absätze werden gestrichen:
- „Mycophenolat Mofetil darf bei Frauen mit Myasthenia gravis im gebärfähigen Alter ohne hochwirksame Kontrazeption sowie bei Frauen mit Kinderwunsch, in der Schwangerschaft und in der Stillzeit nicht angewendet werden (siehe auch Fachinformation).
- Männer (einschließlich vasektomierter Männer) sollten unbedingt während der Behandlung und für mindestens 90 Tage nach Beendigung der Behandlung Kondome zu benutzen.
- Über die Benutzung von Kondomen hinaus wird Partnerinnen von männlichen Patienten empfohlen, während der Behandlung und noch insgesamt 90 Tage nach der letzten Dosis von Mycophenolat Mofetil eine hochwirksame Verhütungsmethode anzuwenden.“
- b) Dem Wortlaut wird der folgende Absatz angefügt:
- „Für diese spezielle Patientengruppe ist das erhöhte Risiko für Fehlgeburten und kongenitale Missbildungen von besonderer Bedeutung und daher gemäß § 30 Absatz 2 Satz 2 und 3 die jeweiligen Angaben hierzu wie z. B. zu notwendigen Methoden der Kontrazeption auch durch Männer unter Therapie sowie zu Aufklärungs- und Dokumentationspflichten besonders zu berücksichtigen.“
5. Die Ziffer XXVII „Mycophenolatmofetil/Mycophenolensäure als Induktionstherapie/als Erhaltungstherapie bei Lupusnephritis“ wird in Nummer 1 Buchstabe d „Spezielle Patientengruppe:“ wie folgt geändert:
- a) Die folgenden Absätze werden gestrichen:
- „Vor Beginn einer Therapie mit Mycophenolatmofetil/Mycophenolensäure muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen sein. Es hat sich gezeigt, dass ein signifikantes Risiko für Schädigungen von Ungeborenen und für Fehlgeburten besteht.
- Mycophenolatmofetil/Mycophenolensäure darf bei Frauen mit Lupusnephritis im gebärfähigen Alter ohne hochwirksame Kontrazeption sowie bei Frauen mit Kinderwunsch, in der Schwangerschaft und in der Stillzeit nicht angewendet werden (siehe auch Fachinformation).
- Männer (einschließlich vasektomierter Männer) sollten unbedingt während der Behandlung und für mindestens 90 Tage nach Beendigung der Behandlung Kondome benutzen. Über die Benutzung von Kondomen hinaus wird Partnerinnen von männlichen Patienten empfohlen, während der Behandlung und noch insgesamt 90 Tage nach der letzten Dosis von Mycophenolatmofetil eine hochwirksame Verhütungsmethode anzuwenden.“



b) Dem Wortlaut wird folgender Absatz angefügt:

„Für diese spezielle Patientengruppe ist das erhöhte Risiko für Fehlgeburten und kongenitale Missbildungen von besonderer Bedeutung und daher gemäß § 30 Absatz 2 Satz 2 und 3 die jeweiligen Angaben hierzu wie z. B. zu notwendigen Methoden der Kontrazeption auch durch Männer unter Therapie sowie zu Aufklärungs- und Dokumentationspflichten besonders zu berücksichtigen.“

III.

Die Änderungen der Richtlinie treten am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

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

Berlin, den 20. Juni 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

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. Bewertungsentscheidung**

Durch die Ergänzung in Änderung § 30 Abs. 2 AM-RL wird klargestellt, dass der behandelnde Arzt oder die behandelnde Ärztin die Angaben der Fach- und Gebrauchsinformationen zur Anwendung der in Anlage VI Teil A aufgeführten, positiv bewerteten Arzneimittel auch bei deren zulassungsüberschreitendem Einsatz zu beachten hat. Gleiches gilt für anlassbezogene Mitteilungen der Zulassungsbehörden oder pharmazeutischen Unternehmer insbesondere zu Gegenanzeigen, Vorsichtsmaßnahmen zur Anwendung, Wechselwirkungen und Warnhinweisen. Soweit also nichts Abweichendes in Anlage VI Teil A der AM-RL geregelt ist, hat der behandelnde Arzt oder die behandelnde Ärztin die jeweils aktuellsten Informationen zur Anwendung der betreffenden Arzneimittel auch im Rahmen der Verordnung für den zulassungsüberschreitenden Einsatz zu beachten.

Die Änderung dient insofern dazu, Anpassungen der Regelungen etwa aufgrund von Rote-Hand-Briefen einerseits auf das notwendige Maß zu reduzieren und andererseits die arzneimittelspezifischen und in Bezug auf die jeweilige Off-Label-Indikation besonders relevanten Risiken entsprechend den Empfehlungen der Expertengruppen Off-Label herauszuheben.

Insofern ergeben sich Folgeänderungen in Anlage VI Teil A der AM-RL. Dort, wo sich die entsprechenden Angaben auch in den Fachinformationen finden, wird auf deren Wiedergabe zugunsten der Hervorhebung der besonders relevanten Risiken verzichtet.

### 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 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           |
| Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e. V. (BAI)                                    | EurimPark 8              | 83416 Saaldorf-Surheim |
| Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)                                    | Friedrichstr. 134        | 10117 Berlin           |
| Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e. V. (BIO Deutschland e. V.)          | Am Weidendamm 1a         | 10117 Berlin           |
| Pro Generika e. V.   | Unter den Linden 32 - 34 | 10117 Berlin           |
| Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)                                  | Herbert-Lewin-Platz 1    | 10623 Berlin           |
| Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z)<br>c/o Bundeszahnärztekammer | Chausseestr. 13          | 10115 Berlin           |
| Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)                                     | Unter den Linden 19-23   | 10117 Berlin           |
| Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e. V.                                      | Axel-Springer-Str. 54b   | 10117 Berlin           |
| Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e. V.  | Herzog-Heinrich-Str. 18  | 80336 München          |
| Gesellschaft für Phytotherapie e. V.   | Postfach 10 08 88        | 18055 Rostock          |

Darüber hinaus wurde die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht (BAnz AT 31.10.2018 B4).



## **Bundesministerium für Gesundheit**

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

**Vom 9. Oktober 2018**

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hat am 9. Oktober 2018 beschlossen, ein Stimmnahmeverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie einzuleiten:

Off-Label-Use: § 30 Absatz 2 und Anlage VI Teil A Ziffern V, IX, X, XVI und XXVII

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.

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 29. Oktober 2018 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 Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH), Pro Generika e. V., Bundesverband der Arzneimittelimporteure e. V. (BAI), Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e. V. (BIO Deutschland e. V.), Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e. V., Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e. V., Gesellschaft für Phytotherapie e. V.

Stellungnahmen zu diesem Entwurf einschließlich Literatur sowie Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis sind in elektronischer Form (z. B. per CD/DVD oder per E-Mail) als Word-Datei bzw. die Literatur als PDF-Dateien bis zum

30. November 2018

zu richten an:

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Abteilung Arzneimittel  
Wegelystraße 8  
10623 Berlin

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

Betroffene pharmazeutische Unternehmen, die nicht Mitglieder der oben genannten Verbände sind, erhalten den Entwurf sowie die Tragenden Gründe bei der Geschäftsstelle des G-BA.

Die Beschlüsse und die Tragenden Gründe können auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) eingesehen werden.

Berlin, den 9. Oktober 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

# 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

## 1.1 Schriftliches Stellungnahmeverfahren



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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:  
hn/Fun

Datum:  
29. Oktober 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

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

Per E-Mail

**Stellungnahmeverfahren zu der Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in § 30 Abs. 2 und in Anlage VI, Off-Label-Use Teil A Ziffern V, IX, X, XVI und XXVII:**

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 9. Oktober 2018 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung einzuleiten. Die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) und die Anlage VI der AM-RL soll wie folgt geändert werden:

- § 30 Abs. 2 und in Anlage VI, Off-Label-Use Teil A Ziffern V, IX, X, XVI und XXVII

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

**30. November 2018**

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.

| 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  |
|---------------------------|-----|-----------------|---|
| Zeitschriften-<br>artikel | 1   | AU:             | Bruno MJ  |
|                           |     | TI:             | Endoscopic ultrasonography  |
|                           |     | SO:             | Endoscopy; 35 (11); 920-932 /2003/  |
| Zeitschriften-<br>artikel | 2   | AU:             | National Guideline Clearinghouse; National Kidney Foundation  |
|                           |     | TI:             | Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure   |
|                           |     | SO:             | Am J Kidney Dis; 35 (8 Suppl 2); S1-140 /2000/  |
| Buch                      | 3   | AU:             | Stein J; Jauch KW (Eds)   |
|                           |     | TI:             | Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie  |
|                           |     | SO:             | Berlin: Springer. 2003  |
| Internet-<br>dokument     | 4   | AU:             | National Kidney Foundation  |
|                           |     | TI:             | Adult guidelines. Maintenance Dialysis. Nutritional Counseling and Follow-Up  |
|                           |     | SO:             | <a href="http://www.kidney.org/professionals/dog/dog/nut_a19.html">http://www.kidney.org/professionals/dog/dog/nut_a19.html</a> |
| HTA-Doku-<br>ment         | 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  |

Tabellen - Vorlage „Literaturverzeichnis“

**Stellungnahmeverfahren zum Thema: Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): § 30 Abs. 2 sowie Anlage VI Teil A Ziffern V, IX, X, XVI und XXVII**

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:             |      |

## **des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): § 30 Abs. 2 und Anlage VI Teil A Ziffern V, IX, X, XVI und XXVII**

Vom 9. Oktober 2018

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hat in seiner Sitzung am 9. Oktober 2018 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. § 30 Abs. 2 werden folgende Sätze angefügt:

„Soweit nicht abweichend in Anlage VI Teil A geregelt, bleiben die ausweislich der Fach- und Gebrauchsinformationen zu beachtenden Angaben zur Anwendung der nach Absatz 1 positiv bewerteten Arzneimittel unberührt. Dies gilt auch für Mitteilungen der Zulassungsbehörden oder pharmazeutischen Unternehmer insbesondere zu Gegenanzeigen, Vorsichtsmaßnahmen zur Anwendung, Wechselwirkungen und Warnhinweisen.“

II. Anlage VI Teil A wird wie folgt geändert:

1. Die Ziffer V „Valproinsäure bei der Migräneprophylaxe im Erwachsenenalter“ wird in Nummer 1 wie folgt geändert:

a) Der Buchstabe d „Spezielle Patientengruppe“ wird wie folgt geändert:

aa) Der folgende Absatz wird gestrichen:

„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.“

bb) Die folgenden Absätze werden gestrichen:

„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, Entwicklungsstörungen und autistischen Störungen sowie darüber aufgeklärt werden, dass während der Behandlung mit Valproinsäure eine effektive Methode der Kontrazeption erforderlich ist. Falls keine wirksame Methode der Kontrazeption angewendet wird, ist der Einsatz von Valproinsäure kontraindiziert.

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.“

- cc) Dem Wortlaut wird folgender Absatz angefügt:
- „Für diese spezielle Patientengruppe sind die erheblichen teratogenen Wirkungen und das Auftreten von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten von besonderer Bedeutung und daher gemäß § 30 Abs. 2 Sätze 2 und 3 die jeweiligen Angaben hierzu wie z. B. zum Ausschluss von Schwangerschaft, zu notwendigen Methoden der Kontrazeption sowie zu Aufklärungs- und Dokumentationspflichten besonders zu berücksichtigen.“
- b) Im Buchstaben e „Patienten, die nicht behandelt werden sollten.“ wird der erste Spiegelstrich gestrichen.
2. Die Ziffer IX „Verapamil zur Prophylaxe des Clusterkopfschmerzes“ wird in Nummer 1 Buchstabe d „Spezielle Patientengruppe.“ wie folgt geändert:
- a) Die folgenden Sätze werden gestrichen:
- „Es wird verwiesen auf Punkt 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit der Fachinformation: „Wegen der Gefahr schwerwiegender Nebenwirkungen beim Säugling sollte Verapamil während der Stillzeit nur dann verwendet werden, wenn dies für das Wohlergehen der Mutter unbedingt notwendig ist.“
- b) Dem Wortlaut wird folgender Absatz angefügt:
- „Für diese spezielle Patientengruppe ist die Gefahr schwerwiegender Nebenwirkungen beim gestillten Säugling von besonderer Bedeutung und daher gemäß § 30 Abs. 2 Sätze 2 und 3 die jeweiligen Angaben hierzu besonders zu berücksichtigen.“
3. Die Ziffer X „Clostridium botulinum Toxin Typ A (OnabotulinumtoxinA, AbobotulinumtoxinA) bei Spasmodischer Dysphonie (Laryngealer Dystonie)“ wird in Nummer 1 wie folgt geändert:
- a) Dem Wortlaut in Buchstabe d „Spezielle Patientengruppe“ werden folgende Absätze angefügt:
- „Die Patienten müssen aufgrund ihres Allgemeinzustandes entweder zur Kooperation bei der Behandlung in Oberflächenanästhesie fähig oder für eine Therapie in Narkose geeignet sein.
- Für diese spezielle Patientengruppe sind die anticholinerge Wirkung, die Wirkung auf die neuromuskuläre Reizleitung sowie Wechselwirkungen des Botulinumtoxins mit Antibiotika oder Anticholinergika von besonderer Bedeutung und daher gemäß § 30 Abs. 2 Sätze 2 und 3 die jeweiligen Angaben hierzu besonders zu berücksichtigen.“
- b) Im Buchstaben e „Patienten, die nicht behandelt werden sollten.“ werden die folgenden Absätze gestrichen:
- „Wenn Infektionen am Injektionsort vorliegen oder die Patienten an einem Engwinkelglaukom leiden, sollten keine Injektionen erfolgen.
- Eine gleichzeitige antibiotische Therapie mit Aminoglykosiden und auch die Einnahme anticholinergischer Medikamente (Muskelrelaxantien, Atropin) ist aufgrund möglicher Wirk-verstärkungen des Clostridium botulinum Toxin Typ A zu vermeiden. Des Weiteren sollten bei den Patienten keine verstärkten Blutungsneigungen bestehen, z. B. auch aufgrund der Einnahme gerinnungshemmender Medikamente (Acetylsalicylsäure, Phenprocoumon, Valproinsäure).

Die Patienten müssen aufgrund ihres Allgemeinzustandes entweder zur Kooperation bei der Behandlung in Oberflächenanästhesie fähig oder für eine Therapie in Narkose geeignet sein.

Schwangere und Stillende sollten aufgrund der unzureichenden Kenntnislage von einer Therapie ausgeschlossen werden. Dies begründet sich aus der möglichen Toxinwirkung auf das Ungeborene bzw. Neugeborene sowie auf muskuläre Organe der Behandelten, die während der Geburt aktiv sind. Hierzu gehört auch der Larynx bei der Erhöhung des intraabdominellen Druckes. Aufgrund der Altersstrukturen dieser beiden Gruppen (Schwangere bzw. Stillende und Patientinnen mit spasmodischer Dysphonie) sind Überschneidungen selten."

4. Die Ziffer XVI „Mycophenolat Mofetil bei Myasthenia gravis“ wird in Nummer 1 Buchstabe d „Spezielle Patientengruppe:“ wie folgt geändert:

- a) Die folgenden Absätze werden gestrichen:

„Mycophenolat Mofetil darf bei Frauen mit Myasthenia gravis im gebärfähigen Alter ohne hochwirksame Kontrazeption sowie bei Frauen mit Kinderwunsch, in der Schwangerschaft und in der Stillzeit nicht angewendet werden (siehe auch Fachinformation).

Männer (einschließlich vasktomierter Männer) sollten unbedingt während der Behandlung und für mindestens 90 Tage nach Beendigung der Behandlung Kondome zu benutzen.

Über die Benutzung von Kondomen hinaus wird Partnerinnen von männlichen Patienten empfohlen, während der Behandlung und noch insgesamt 90 Tage nach der letzten Dosis von Mycophenolat Mofetil eine hochwirksame Verhütungsmethode anzuwenden.“

- b) Dem Wortlaut wird der folgende Absatz angefügt:

„Für diese spezielle Patientengruppe ist das erhöhte Risiko für Fehlgeburten und kongenitale Missbildungen von besonderer Bedeutung und daher gemäß § 30 Abs. 2 Sätze 2 und 3 die jeweiligen Angaben hierzu wie z. B. zu notwendigen Methoden der Kontrazeption auch durch Männer unter Therapie sowie zu Aufklärungs- und Dokumentationspflichten besonders zu berücksichtigen.“

5. Die Ziffer XXVII „Mycophenolatmofetil / Mycophenolensäure als Induktionstherapie / als Erhaltungstherapie bei Lupusnephritis“ wird in Nummer 1 Buchstabe d „Spezielle Patientengruppe:“ wie folgt geändert:

- a) Die folgenden Absätze werden gestrichen:

„Vor Beginn einer Therapie mit Mycophenolatmofetil / Mycophenolensäure muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen sein. Es hat sich gezeigt, dass ein signifikantes Risiko für Schädigungen von Ungeborenen und für Fehlgeburten besteht.

Mycophenolatmofetil / Mycophenolensäure darf bei Frauen mit Lupusnephritis im gebärfähigen Alter ohne hochwirksame Kontrazeption sowie bei Frauen mit Kinderwunsch, in der Schwangerschaft und in der Stillzeit nicht angewendet werden (siehe auch Fachinformation).

Männer (einschließlich vasktomierter Männer) sollten unbedingt während der Behandlung und für mindestens 90 Tage nach Beendigung der Behandlung Kondome benutzen. Über die Benutzung von Kondomen hinaus wird Partnerinnen von männlichen Patienten empfohlen, während der Behandlung und noch insgesamt 90 Tage nach der letzten Dosis von Mycophenolatmofetil eine hochwirksame Verhütungsmethode anzuwenden.“

b) Dem Wortlaut wird folgender Absatz angefügt:

„Für diese spezielle Patientengruppe ist das erhöhte Risiko für Fehlgeburten und kongenitale Missbildungen von besonderer Bedeutung und daher gemäß § 30 Abs. 2 Sätze 2 und 3 die jeweiligen Angaben hierzu wie z. B. zu notwendigen Methoden der Kontrazeption auch durch Männer unter Therapie sowie zu Aufklärungs- und Dokumentationspflichten besonders zu berücksichtigen.“

III. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

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

Berlin, den 9. Oktober 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

# Tragende Gründe



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

## **zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): § 30 Abs. 2 sowie Anlage VI Teil A Ziffern V, IX, X, XVI und XXVII**

Vom 9. Oktober 2018

### Inhalt

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

## 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

Durch die Ergänzung in Änderung § 30 Abs. 2 AM-RL wird klargestellt, dass der behandelnde Arzt oder die behandelnde Ärztin die Angaben der Fach- und Gebrauchsinformationen zur Anwendung der in Anlage VI Teil A aufgeführten, positiv bewerteten Arzneimittel auch bei deren zulassungsüberschreitendem Einsatz zu beachten hat. Gleiches gilt für anlassbezogene Mitteilungen der Zulassungsbehörden oder pharmazeutischen Unternehmer insbesondere zu Gegenanzeigen, Vorsichtsmaßnahmen zur Anwendung, Wechselwirkungen und Warnhinweisen. Soweit also nichts Abweichendes in Anlage VI Teil A der AM-RL geregelt ist, hat der behandelnde Arzt oder die behandelnde Ärztin die jeweils aktuellsten Informationen zur Anwendung der betreffenden Arzneimittel auch im Rahmen der Verordnung für den zulassungsüberschreitenden Einsatz zu beachten.

Die Änderung dient insofern dazu, Anpassungen der Regelungen etwa aufgrund von Rote-Hand-Briefen einerseits auf das notwendige Maß zu reduzieren und andererseits die arzneimittelspezifischen und in Bezug auf die jeweilige Off-Label-Indikation besonders relevanten Risiken entsprechend den Empfehlungen der Expertengruppen Off-Label herauszuheben.

Insofern ergeben sich Folgeänderungen in Anlage VI. Dort, wo sich die entsprechenden Angaben auch in den Fachinformationen finden, wird auf deren Wiedergabe zugunsten der Hervorhebung der besonders relevanten Risiken verzichtet.

Hierzu im Einzelnen:

1. zu Ziffer V „Valproinsäure bei der Migräneprophylaxe im Erwachsenenalter“

Aus Klarstellungsgründen und zur Vermeidung von Redundanzen wird im Abschnitt d) „Spezielle Patientengruppe“ ein Absatz aufgenommen, der auf die von besondere Bedeutung der erheblichen teratogenen Wirkungen und das Auftreten von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten unter der Behandlung mit Valproinsäure und auf die besondere Berücksichtigung der entsprechenden Angaben hierzu in den Fach- und Gebrauchsinformationen sowie Mitteilungen der Zulassungsbehörden oder pharmazeutischen Unternehmer verweist. Dieser ersetzt die bisherigen Angaben zu diesen Risiken.

2. zu Ziffer IX „Verapamil zur Prophylaxe des Clusterkopfschmerzes“

Aus Klarstellungsgründen und zur Vermeidung von Redundanzen wird im Abschnitt d) „Spezielle Patientengruppe“ ein Absatz aufgenommen, der auf die von besondere Bedeutung der Gefahr schwerwiegender Nebenwirkungen beim gestillten Säugling unter der Behandlung mit Verapamil und auf die besondere Berücksichtigung der entsprechenden Angaben hierzu in den Fach- und Gebrauchsinformationen sowie Mitteilungen der Zulassungsbehörden oder pharmazeutischen Unternehmer verweist. Dieser ersetzt die bisherigen Angaben zu diesem Risiko.

3. zu Ziffer X „Clostridium botulinum Toxin Typ A (OnabotulinumtoxinA, AbobotulinumtoxinA) bei Spasmodischer Dysphonie (Laryngealer Dystonie)“

Der Hinweis darauf, dass die Patienten zur Kooperation bei der Behandlung in Oberflächenanästhesie fähig bzw. für eine Therapie in Narkose geeignet sein müssen, wird aus systematischen Gründen in den Abschnitt d) „Spezielle Patientengruppe“ verschoben.

Aus Klarstellungsgründen und zur Vermeidung von Redundanzen wird im Abschnitt d) „Spezielle Patientengruppe“ ein Absatz aufgenommen, der auf die von besondere Bedeutung der anticholinergen Wirkung, der Wirkung auf die neuromuskuläre Reizleitung sowie Wechselwirkungen des Botulinumtoxins mit Antibiotika oder Anticholinergika und auf die besondere Berücksichtigung der entsprechenden Angaben hierzu in den Fach- und Gebrauchsinformationen sowie Mitteilungen der Zulassungsbehörden oder pharmazeutischen Unternehmer verweist. Dieser ersetzt die bisherigen Angaben zu diesen Risiken.

4. zu Ziffer XVI „Mycophenolat Mofetil bei Myasthenia gravis“

Aus Klarstellungsgründen und zur Vermeidung von Redundanzen wird im Abschnitt d) „Spezielle Patientengruppe“ ein Absatz aufgenommen, der auf die von besondere Bedeutung des erhöhten Risikos für Fehlgeburten und kongenitale Missbildungen Säugling unter der Behandlung mit Mycophenolat und auf die besondere Berücksichtigung der entsprechenden Angaben hierzu in den Fach- und Gebrauchsinformationen sowie Mitteilungen der Zulassungsbehörden oder pharmazeutischen Unternehmer verweist. Dieser ersetzt die bisherigen Angaben zu diesen Risiken.

5. zu Ziffer XXVII „Mycophenolatmofetil / Mycophenolensäure als Induktionstherapie / als Erhaltungstherapie bei Lupusnephritis“

Aus Klarstellungsgründen und zur Vermeidung von Redundanzen wird im Abschnitt d) „Spezielle Patientengruppe“ ein Absatz aufgenommen, der auf die von besondere Bedeutung

des erhöhten Risikos für Fehlgeburten und kongenitale Missbildungen Säugling unter der Behandlung mit Mycophenolat und auf die besondere Berücksichtigung der entsprechenden Angaben hierzu in den Fach- und Gebrauchsinformationen sowie Mitteilungen der Zulassungsbehörden oder pharmazeutischen Unternehmer verweist. Dieser ersetzt die bisherigen Angaben zu diesen Risiken.

### 3. Verfahrensablauf

| Sitzung          | Datum  | Beratungsgegenstand   |
|------------------|--|---|
| AG Off-Label-Use | 11. April 2018<br>9. Mai 2018<br>27. Juni 2018<br>8. August 2018 | Beratung über den Umgang mit Zulassungsänderungen aufgrund von Risikobewertungsverfahren  |
| UA Arzneimittel  | 9. Oktober 2018  | Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage zur Änderung des § 30 Abs. 2 AM-RL und der Anlage VI Teil A Ziffer III<br>Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens zur Änderung § 30 Abs. 2 AM-RL und der Anlage VI Teil A Ziffer III |

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 ist 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 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 Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Folgende Organisationen werden angeschrieben:

| Firma   | Straße                   | Ort                    |
|---|--------------------------|------------------------|
| Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI)                                    | Friedrichstr. 148        | 10117 Berlin           |
| Verband Forschender Arzneimittelhersteller  | 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 Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)                                  | Friedrichstr. 134        | 10117 Berlin           |
| Gesellschaft für Phytotherapie e.V.   | Postfach 10 08 88        | 18055 Rostock          |
| Pro Generika e.V.   | Unter den Linden 32 - 34 | 10117 Berlin           |
| Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e.V.  | Herzog-Heinrich-Str. 18  | 80336 München          |
| Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)                               | Herbert-Lewin-Platz 1    | 10623 Berlin           |
| Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)                                  | Unter den Linden 19-23   | 10117 Berlin           |
| Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer | Chausseestr. 13          | 10115 Berlin           |
| Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e. V. (BIO Deutschland e. V.)       | Am Weidendamm 1a         | 10117 Berlin           |

Darüber hinaus wird die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht.

Berlin, den 9. Oktober 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 1.2 Mündliche Anhörung Einladung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

Stellungnahmeberechtigte  
nach § 91 Abs. 9 Satz 1 SGB V

gemäß § 91 SGB V  
Unterausschuss  
Arzneimittel

Besuchsadresse:  
Gutenbergstr. 13  
10587 Berlin

Ansprechpartner/in:  
Abteilung Arzneimittel

Telefon:  
030 275836210

Telefax:  
030 275836205

E-Mail:  
arzneimittel@g-ba.de

Internet:  
www.g-ba.de

Unser Zeichen:  
hn/Fun

Datum:  
4. März 2019

**Sachverständigen-Anhörung gemäß § 91 Abs. 9 Satz 1 SGB V zur Änderung  
der Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie**

Sehr geehrt Damen und Herren,

nach § 91 Abs. 9 Satz 1 SGB V i. V. m. 1. Kapitel § 12 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses ist vor einer Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie jedem, der berechtigt ist, zu einem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses Stellung zu nehmen und eine schriftliche Stellungnahme abgegeben hat, in der Regel auch Gelegenheit zu einer mündlichen Stellungnahme zu geben.

Der Vorsitzende des zuständigen Unterausschusses Arzneimittel hat demzufolge zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage VI bezüglich

**§ 30 Abs. 2 und Anlage VI Teil A Ziffern V, IX, X, XVI und XXVII**

eine mündliche Anhörung anberaunt.

Die Anhörung findet statt:

**am 26. März 2019  
um 14:00 Uhr  
im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses  
Gutenbergstraße 13  
10587 Berlin**

Zu dieser Anhörung laden wir Sie hiermit herzlich ein.

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

An der Anhörung können für jeden mündlich Stellungnahmeberechtigten höchstens jeweils zwei Sachverständige teilnehmen.

Bitte teilen Sie uns bis zum **18. März 2019** per E-Mail ([arzneimittel@g-ba.de](mailto:arzneimittel@g-ba.de)) mit, ob Sie an der mündlichen Anhörung teilnehmen werden und benennen Sie in dem Fall bitte auch die teilnehmenden Personen.

Es steht Ihnen frei, auf Ihr mündliches Stellungnahmerecht zu verzichten.

Voraussetzung für die Teilnahme an der mündlichen Anhörung ist die Abgabe einer vollständig ausgefüllten Offenlegungserklärung. Bitte prüfen Sie deshalb, ob Sie alle Fragen beantwortet haben und unterschreiben Sie die Offenlegungserklärung mit Datumsangabe zweimalig im dafür vorgesehen Abschnitt auf Seite 3.

Die Offenlegungserklärung ist im Original zur mündlichen Anhörung vorzulegen.

- Die mündliche Anhörung dient in erster Linie dazu, die sich aus der schriftlichen Stellungnahme ergebenden Fragen zu klären und neuere Erkenntnisse, die sich zeitlich nach Abschluss des schriftlichen Stellungsverfahren ergeben haben, einzubringen. Power-Point-Präsentationen sind jedoch leider nicht möglich. Bitte beachten Sie, dass die mündliche Anhörung in deutscher Sprache stattfindet. Ausführungen in anderen Sprachen werden nicht protokolliert.

Eine Wegbeschreibung zum Gemeinsamen Bundesausschuss ist als Anlage beigelegt.

- Für Rückfragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

## 2. Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen

### 2.1 Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

| Organisation                    | Eingangsdatum |
|---------------------------------|---------------|
| Ipsen Pharma GmbH               | 29.11.2018    |
| Janssen-Cilag GmbH              | 28.11.2018    |
| Novartis Pharma GmbH            | 29.11.2018    |
| Roche Pharma AG                 | 27.11.2018    |
| Sanofi-Aventis Deutschland GmbH | 21.11.2018    |
| Teva GmbH                       | 28.11.2018    |

### 2.2 Übersicht der Anmeldung zur mündlichen Anhörung

| Organisation                    | Name   |
|---------------------------------|--|
| Ipsen Pharma GmbH               | Dr. Stefanie Frick<br>Dr. Alexander Wilke      |
| Novartis Pharma GmbH            | Dr. Stefan Sauer<br>Dr. Daniela Gartner-Freyer |
| Sanofi-Aventis Deutschland GmbH | Johannes Knollmeyer                            |
| Teva GmbH                       | Sascha Glanemann<br>Matthias Diessel           |

#### 2.2.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

| Organisation, Name                        | Frage 1 | Frage 2 | Frage 3 | Frage 4 | Frage 5 | Frage 6 |
|---|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Ipsen Pharma GmbH,<br>Dr. Stefanie Frick  | Ja      | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    |
| Ipsen Pharma GmbH,<br>Dr. Alexander Wilke | Ja      | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    |
| Novartis Pharma GmbH,<br>Dr. Stefan Sauer | Ja      | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    | Ja      |

|  |    |      |      |      |      |    |
|--|----|------|------|------|------|----|
| Sanofi-Aventis<br>Deutschland<br>GmbH,<br>Johannes<br>Knollmeyer | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Ja |
| Teva GmbH,<br>Sascha Glane-<br>mann                              | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Ja |
| Teva GmbH,<br>Matthias Dies-<br>sel                              | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Ja |

### **3. Auswertung des Stellungnahmeverfahrens (schriftlich und mündlich)**

#### **Stellungnahme Teva GmbH:**

Die Firma Teva GmbH (Teva) stellt in ihrer Stellungnahme vor dem Hintergrund des kürzlich veröffentlichten Rote-Hand-Briefs zu Valproinsäure: „Neue Anwendungseinschränkungen; Einführung des Schwangerschaftsverhütungsprogramms“ (09.11.2018) die Anwendungseinschränkungen in Bezug auf die Anwendung bei der Migräneprophylaxe im Erwachsenenalter heraus.

Nach Ansicht der Firma Teva decken die Formulierungen des G-BA im Zuge der Änderung der AM-RL die aktuellen Vorgaben des BfArM nicht vollständig ab und greifen zu kurz. Entsprechend sei eine Aktualisierung der vorgeschlagenen Änderungen vorzunehmen.

Neben den im Rote-Hand-Brief publizierten Einschränkungen würden auch verschiedene Schulungsmaterialien vom BfArM veröffentlicht. Insbesondere verweist die Firma Teva auf den „Leitfaden für medizinische Fachkräfte“ hin. In diesem Leitfaden würde betont, dass bei der Verordnung von Valproat an weibliche Personen vor allen Dingen darauf zu achten ist, ob es „wirklich keine therapeutische Alternative“ gibt, die dem Patienten verordnet werden kann.

Aus Sicht der Firma Teva könne ein Einsatz von Valproat außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebiets nur unter Beachtung aller Sicherheitshinweise erfolgen. Dies sei bei der bisherigen Umsetzung der Off-Label Richtlinien nur unzureichend erfolgt. Wenn dieses jetzt erfolgen sollte, was von der Firma TEVA begrüßt wird, dann könne man sich auch Ausnahmesituationen vorstellen, bei denen Valproat nach Ausschöpfen aller zugelassenen Therapiealternativen Anwendung finden kann.

Nach Auffassung der Firma Teva sollten bei der Änderung der Anlage VI Teil A in der Ziffer V zur Valproinsäure bei der Migräneprophylaxe im Erwachsenenalter auf Grund der neuen Warnhinweise/ des Rote-Hand-Briefs, die vom BfArM veröffentlichten Vorgaben in die AM-RL aufgenommen werden.

#### **Bewertung:**

Die Änderung des § 30 Abs. 2 AM-RL und die darauf gründenden Folgeänderungen in Anlage VI Teil A zur AM-RL haben nicht die Anpassung an aktualisierte Fachinformationstexte bzw. an den Rote-Hand-Brief für den Wirkstoff Valproinsäure zum Gegenstand.

Vielmehr dient die Regelung u.a. dazu, Anpassungsbedarfe der Regelungen etwa aufgrund von Rote-Hand-Briefen auf das notwendige Maß zu reduzieren. Demzufolge war es das erklärte Regelungsziel, auf wiederholende Angaben im Vergleich zu den Fachinformationen und Mitteilungen der Zulassungsbehörden oder pharmazeutischen Unternehmer zu verzichten und über § 30 Abs. 2 AM-RL klarzustellen, dass diese Vorgaben auch im Zusammenhang mit der Anwendung außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebietes zu beachten sind.

Andererseits sollen in Anlage VI Teil A zur AM-RL die arzneimittelspezifischen und in Bezug auf die jeweilige Off-Label-Indikation besonders relevanten Risiken entsprechend den Empfehlungen der Expertengruppen Off-Label herausgehoben werden. Etwaige wirkstoffspezifische Nutzen-/Risikoabwägungen für den bewerteten nicht zugelassenen Anwendungsbereich sind demgegenüber nicht von den vorgesehenen Änderungen erfasst. Diese Bewertung obliegt zunächst den Expertengruppen Off-Label, welche ihre Bewertungen regelmäßig zu überprüfen und ggf. an einen aktualisierten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse anzupassen hätten (4. Kapitel § 46 Abs. 8 der Verfahrensordnung des G-BA). Änderungen in Bezug auf die Bewertung und die Empfehlung der Expertengruppen auch aus Anlass von neuen Rote-Hand-Briefen sind dem G-BA grundsätzlich als geänderte Empfehlung zur Umsetzung zu übermitteln, bevor auf dieser Grundlage eine Änderung der AM-RL beschlossen werden kann.

Ein solcher Fall liegt hier nicht vor. Insofern ergibt sich aus der Stellungnahme zum jetzigen Zeitpunkt und gemessen am Regelungsziel kein umsetzbarer Änderungsvorschlag.

#### **Stellungnahme Sanofi-Aventis Deutschland GmbH:**

Die Firma Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi-Aventis) weist darauf hin, dass die zur Anhörung gestellte Beschlussvorlage nicht den in den Fach- und Gebrauchsinformationen der Präparate Ergenyl®/Ergenyl chrono®/Valproat chrono Winthrop® enthaltenen Angaben, wonach Ergenyl®/Ergenyl chrono®/Valproat chrono Winthrop® nicht zur Migräneprophylaxe angewendet werden darf, entspreche. Die Valproinsäure haltigen Arzneimittel der Firma Sanofi-Aventis seien in der Indikation Migräneprophylaxe also weiterhin nicht verordnungsfähig. Aus Sicht der Firma Sanofi-Aventis wäre es gut begründbar, den Off-Label-Use der Valproinsäure in der Migräneprophylaxe nicht weiter fortzuführen.

#### **Bewertung:**

§ 35c Abs. 1 SGB V sieht vor, dass die beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) angesiedelten Expertengruppen Off-Label Bewertungen zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis über die Anwendung von zugelassenen Arzneimitteln für Indikationen und Indikationsbereiche, für die sie nach dem Arzneimittelgesetz nicht zugelassen sind, abgeben. Die betroffenen pharmazeutischen Unternehmer werden durch die Geschäftsstelle Kommissionen des BfArM um eine Erklärung zur Anerkennung der betreffenden Anwendung als bestimmungsgemäßer Gebrauch (§ 84 AMG) gebeten. Die Bewertungen der Expertengruppen werden dem Gemeinsamen Bundesausschuss als Empfehlung zur Umsetzung in der Arzneimittel-Richtlinie zugeleitet (§ 35c Abs. 1 Satz 5 SGB V). Zudem werden auch die Erklärungen nach § 84 AMG der pharmazeutischen Unternehmer an den G-BA weitergeleitet. Bei Umsetzung einer positiven Empfehlung werden unter dem Punkt „Zustimmung des pharmazeutischen Unternehmers“ die pharmazeutischen Unternehmer namentlich aufgeführt, die eine Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs abgegeben haben und deren Arzneimittel damit in der entsprechenden Off-Label-Indikation zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung ausnahmsweise verordnungsfähig sind.

Die Expertengruppen Off-Label haben erstmals mit Briefdatum vom 29. September 2008 eine positive Empfehlung zur Anwendung von Valproinsäure zur Migräneprophylaxe übermittelt, deren Umsetzung in der Arzneimittel-Richtlinie durch Beschluss des G-BA vom 16. September 2010. Zuletzt wurde dem G-BA mit Briefdatum vom 24. April 2015 ein Addendum zur Bewertung der Expertengruppe Off-Label zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis zur Anwendung von Valproinsäure im Anwendungsgebiet „Migräneprophylaxe“ zugeleitet, dessen Umsetzung der G-BA am 27. November 2015 beschlossen hat. Es ist richtig, dass in Bezug auf die Bewertung durch die Expertengruppe Off-Label von Seiten der Firma Sanofi-Aventis keine Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs für ihre Valproinsäure-haltigen Arzneimittel zum zulassungsüberschreitenden Einsatz zur Migräne-Prophylaxe erklärt wurde. Dementsprechend gilt, dass die Valproinsäure-haltigen Arzneimittel der Firma Sanofi-Aventis in diesem Zusammenhang auch weiterhin nicht verordnungsfähig sind, da keine entsprechende Erklärung seitens der Firma Sanofi-Aventis abgegeben wurde. Dies folgt eindeutig aus den Angaben in Anlage VI Teil A Ziffer V „Valproinsäure bei der Migräneprophylaxe im Erwachsenenalter“ Nummer 1 Buchstabe j zur Zustimmung des pharmazeutischen Unternehmers. Insofern ergibt sich aus der Stellungnahme kein Änderungsbedarf.

#### **Stellungnahme Novartis Pharma GmbH:**

Die Novartis Pharma GmbH (Novartis) stimmt den vorgeschlagenen Änderungen der AM-RL zu. Darüber hinaus schlägt die Firma Novartis die folgende Änderung vor: Nach II. 1. b) wird der Buchstabe c) neu eingefügt und wie folgt gefasst:

„c) Im Buchstaben c „Folgende Wirkstoffe sind zugelassen“ wird der Wirkstoff Erenumab angefügt.“

Hintergrund sei, dass der Wirkstoffe Erenumab am 26. Juli 2018 zur Migräne-Prophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat zugelassen wurde und seit dem 1. November 2018 in Deutschland verfügbar ist. Demzufolge sei die Liste der zugelassenen Wirkstoffe um den Wirkstoff Erenumab zu ergänzen.

### **Bewertung:**

Der G-BA aktualisiert aus Anlass einer wirkstoffbezogenen (Neu-)Bewertung regelhaft die in der jeweiligen Off-Label-Indikation zugelassenen Wirkstoffe und ändert diese erforderlichenfalls. Eine solche inhaltliche Aktualisierung ist jedoch mit der vorgesehenen Änderung nicht verbunden (vgl. Bewertung zur Stellungnahme der TEVA GmbH).

Im Zuge einer etwaigen inhaltlichen Aktualisierung der Regelung in Anlage VI Teil A Ziffer V zur AM-RL „Valproinsäure bei der Migräneprophylaxe im Erwachsenenalter“ wird der G-BA daher den entsprechenden Anpassungsbedarf unter Berücksichtigung der insoweit vorgreiflichen erneuten Bewertung der Expertengruppen aufgreifen.

Insofern ergibt sich aus der Stellungnahme zum jetzigen Zeitpunkt kein Änderungsbedarf.

### **Stellungnahme Ipsen Pharma GmbH:**

Nach Ansicht der Firma Ipsen Pharma GmbH (Ipsen) nach bietet der Off-Label-Use von Clostridium botulinum Toxin Typ A bei Patienten mit spasmodischer Dysphonie (laryngealer Dysphonie) mit dem für Botulinumtoxin bekannten Verträglichkeitsprofil eine Möglichkeit zur deutlichen Verbesserung der Krankheit.

Die spasmodische Dysphonie sei eine fokale Dystonie der laryngealen Muskulatur, bei der die betroffenen Patienten unter einer schweren Stimmstörung leiden (Truong 2006; Safarpour 2018). In den aktuellen S1-Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie bei neurogenen Sprechstörungen (Dysarthrien) würde für die Behandlung der spasmodischen Dysphonie die laryngeale Injektion von Botulinumtoxin empfohlen (Ackermann 2018) und in einem Cochrane Review von 2004 als „Goldstandard“ beschrieben (Watts 2004). Mehrere Studien zeigten eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität bei Patienten mit spasmodischer Dysphonie durch die Behandlung mit Botulinumtoxin (Hogikyan 2001; Novakovic 2011).

Die Firma Ipsen stimmt einer Verschiebung des Abschnittes „Die Patienten müssen aufgrund ihres Allgemeinzustandes entweder zur Kooperation bei der Behandlung in Oberflächenanästhesie fähig oder für eine Therapie in Narkose geeignet sein“ in den Abschnitt „Spezielle Patientengruppe“ uneingeschränkt zu. Wechselwirkungen von Dysport® mit Antibiotika oder Anticholinergika seien in der Fachinformation von Dysport® nicht beschrieben und wurden weder in klinischen Studien noch im Versorgungsalltag mit Dysport® beobachtet. Einer hervorgehobenen Bedeutung in der Versorgung dieser Patientengruppe stimmt die Firma Ipsen zu und begrüßt daher die Verschiebung in den Abschnitt „spezielle Patientengruppe“.

Aufgrund der Änderungen in der Richtlinie zu dem Off-Label-Use von Botulinumtoxin bei spasmodischer Dysphonie, wurde die globale Ipsen Sicherheitsdatenbank nach allen Meldungen zu Botulinumtoxinen mit der Indikation spasmodische Dysphonie und laryngeale Dystonie durchsucht. Alle der Firma Ipsen gemeldeten Fälle bis zum 31. Oktober 2018 (einschließlich) wurden für diese Analyse herangezogen. Insgesamt wurden 19 Fälle identifiziert, von denen sich 13 auf Dysport®, 5 auf Botulinumtoxin A und einer auf ein nicht weiter spezifiziertes Botulinumtoxin beziehen (Tabelle 1). Zwei von neunzehn Meldungen bezogen sich auf ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SAE), da jeweils eine Hospitalisierung des/der Patienten/Patientin erforderlich war.

In den restlichen Meldungen, die keine SAEs beinhalteten, seien die Off-Label Anwendung oder zusätzlich das Ausbleiben eines Effektes durch die Behandlung gemeldet worden. In diesen Fällen traten vereinzelt nicht-schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf.

Zusammenfassend stimmt die Firma Ipsen den geplanten Änderungen in der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in § 30 Abs. 2 sowie in Anlage VI für Dysport® bei spasmodischer Dysphonie im Rahmen dieser Off-Label-Use Richtlinie zu.

### **Bewertung:**

Aus der zustimmenden Stellungnahme ergibt sich kein Änderungsbedarf.

### **Stellungnahme Janssen-Cilag GmbH:**

Der Firma Janssen-Cilag GmbH (Janssen) stellt sich die Frage, ob ein Verweis auf die Fachinformationen (statt off-label-indikationsspezifischer Warnhinweise in der AM-RL) das Haftungsrisiko der Hersteller und u.U. das Gesundheitsrisiko von Patienten erhöhen könne, da die Fachinformationen nur für zugelassene Indikationen gelte bzw. dafür erstellt wurde. Denn dadurch, dass der G-BA keine gesonderten Warnhinweise mehr für off-Label-Anwendungen bereitstelle, erkläre er in den Fällen, in denen keine gesonderten Hinweise in der Off-Label-Richtlinie enthalten sind, die in der FI enthaltenen Informationen auch auf den Off-Label-Gebrauch für anwendbar. Für die Firma Janssen stellt sich die Frage, ob dadurch das Risiko entstehe, dass auf mögliche durch den off-Label-Einsatz entstehende Risiken (die nicht in der Fachinformation abgebildet sind) gar nicht mehr hingewiesen würde.

### **Bewertung:**

Durch die Ergänzung in Änderung § 30 Abs. 2 AM-RL wird klargestellt, dass der behandelnde Arzt oder die behandelnde Ärztin die Angaben der Fach- und Gebrauchsinformationen zur Anwendung der in Anlage VI Teil A aufgeführten, positiv bewerteten Arzneimittel auch bei deren zulassungsüberschreitendem Einsatz zu beachten hat. Gleiches gilt für anlassbezogene Mitteilungen der Zulassungsbehörden oder pharmazeutischen Unternehmer insbesondere zu Gegenanzeigen, Vorsichtsmaßnahmen zur Anwendung, Wechselwirkungen und Warnhinweisen. Soweit also nichts Abweichendes in Anlage VI Teil A der AM-RL geregelt ist, hat der behandelnde Arzt oder die behandelnde Ärztin die jeweils aktuellsten Informationen zur Anwendung der betreffenden Arzneimittel auch im Rahmen der Verordnung für den zulassungsüberschreitenden Einsatz zu beachten.

Die im Beschlussentwurf enthaltenen Folgeänderungen in Anlage VI ergeben sich dort, wo sich die entsprechenden Angaben in Anlage VI Teil A auch in den Fachinformationen finden. Das bedeutet, dass allein auf deren wiederholende Wiedergabe zugunsten der Hervorhebung der besonders relevanten Risiken im Bereich der Off-label-Anwendung verzichtet wird.

Davon unbenommen geht der G-BA davon aus, dass die Expertengruppen z. B. spezifische Neben- oder Wechselwirkungen, die ggf. im Rahmen des Off-Label-Use auftreten können in ihrem ergänzenden Fazit als Empfehlung an den G-BA unter dem Punkt „Nebenwirkungen/Wechselwirkungen, wenn diese über die zugelassene Fachinformation hinausgehen oder dort nicht erwähnt sind:“ aufnehmen. Insofern wird der G-BA mögliche durch den off-Label-Einsatz entstehende Risiken und Anwendungshinweise, auf welche nicht in der Fachinformation oder durch Mitteilungen der Zulassungsbehörden oder pharmazeutischen Unternehmer hingewiesen wird, gesondert und indikationsspezifisch abbilden.

Insofern ergibt sich aus der Stellungnahme kein Änderungsbedarf.

**Stellungnahme Roche Pharma AG:**

Die Firma Roche Pharma AG (Roche) hat die geplante Änderung der AM-RL (§ 30 Abs. 2) und Anlage VI Off-Label-Use: Teil A Ziffern XVI und XXVII bezüglich CellCept (Mycophenolat Mofetil) zur Kenntnis genommen. Die Stellungnahme beinhaltet darüber hinaus keine weitergehenden Änderungsvorschläge.

**Bewertung:**

Aus der Stellungnahme ergibt sich kein Änderungsbedarf.

4. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung



gemäß § 91 Abs. 9 S. 1 SGB V zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

**hier: § 30 Abs. 2 und Anlage VI, Teil A Ziffern V, IX,  
X, XVI und XXVII**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 26. März 2019  
von 13:47 Uhr bis 14:08 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer für die Firma **Ipsen Pharma GmbH (Ipsen):**

Frau Dr. Frick  
Herr Dr. Wilke

Angemeldete Teilnehmer für die Firma **Novartis Pharma GmbH (Novartis):**

Frau Dr. Gartner-Freyer  
Herr Dr. Sauer

Angemeldeter Teilnehmer für die Firma **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi):**

Herr Knollmeyer

Angemeldete Teilnehmerin für die Firma **Teva GmbH (Teva):**

Herr Diessel  
Herr Glanemann

Beginn der Anhörung: 13:47 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen hier im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses zur mündlichen Anhörung im Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in § 30 Abs. 2 und in den Anlagen VI, Teil A, Ziffern V, IX, X, XVI und XXVII. Wir haben in diesem Stellungnahmeverfahren Stellungnahmen von Ipsen Pharma, von Janssen-Cilag, von Novartis, von Roche, von Sanofi und von Teva erhalten. Zur heutigen Anhörung sind für Ipsen Frau Dr. Frick und Herr Dr. Wilke angemeldet – ja, sie habe ich beide gesehen. Frau Dr. Gartner-Freyer von Novartis hat abgesagt. Herr Dr. Sauer von Novartis ist anwesend. Herr Dr. Knollmeyer von Sanofi ist anwesend; ebenso sind Herr Diessel und Herr Glanemann von Teva anwesend. – Seien Sie uns herzlich willkommen.

Üblicher geschäftsleitender Hinweis: Wir führen Wortprotokoll. Nennen Sie deshalb jeweils Namen, entsendendes Unternehmen etc. pp., benutzen Sie bitte das Mikrofon, und dann wird es schon in irgendeiner Form gelingen.

Ich will zunächst einmal versuchen, kurz zusammenzufassen, was vorgetragen worden ist. Zum Verweis auf die Fachinformation allgemein – also erster Teil, vor die Klammer gezogen – sagt Janssen-Cilag im Stellungnahmeverfahren, dass es fraglich sei, ob ein Verweis auf die Fachinformation statt auf off-label-indikationsspezifische Warnhinweise in der Arzneimittel-Richtlinie das Haftungsrisiko der Hersteller und unter Umständen das Gesundheitsrisiko von Patienten erhöhen könne, da die Fachinformation nur für zugelassene Indikationen gelte, was das Wesen einer Fachinformation gemeinhin sei und wofür sie eben auch erstellt worden sei. In den Fällen, in denen keine gesonderten Hinweise in Anlage VI, Teil A (mehr) enthalten seien, erkläre der G-BA die in der Fachinformation enthaltenen Informationen auch für den Off-Label-Gebrauch für anwendbar. Deshalb wird befürchtet, dass auf mögliche durch den OLU-Einsatz entstehende Risiken, die in der Fachinformation, die sich auf den bestimmungs- und zulassungsgemäßen Gebrauch bezieht, nicht abgebildet sind, deshalb gar nicht mehr hingewiesen werde. – Das ist der erste Komplex.

Dann haben wir zur Anlage VI, Teil A, Ziffer V – Valproinsäure zur Migräneprophylaxe – den Hinweis von Teva, dass bei der Anlage VI, Teil A, Ziffer V aufgrund der neuen Warnhinweise des Rote-Hand-Briefes zu Valproinsäure-haltigen Arzneimitteln die vom BfArM veröffentlichten Vorgaben aufgenommen werden sollten.

Sanofi trägt vor, dass die Regelungen in der Anlage VI, Teil A, Ziffer V nicht den in der Fachinformation der Präparate enthaltenen Angaben entsprächen, wonach diese nicht zur Migräneprophylaxe angewendet werden dürften. Hier wird konkret auf Ergenyl/Ergenyl Chrono/Valproat Chrono Winthrop verwiesen. Die Valproinsäure-haltigen Arzneimittel der Firma Sanofi-Aventis seien in der Indikation Migräneprophylaxe also weiterhin nicht verordnungsfähig. Deshalb wird darauf hingewiesen, dass es auch gut begründbar wäre, den Off-Label-Use der Valproinsäure in der Migräneprophylaxe insgesamt nicht fortzuführen.

Novartis regt hierzu an – wir sind also immer noch in der Anlage VI, Teil A, Ziffer V –, in Buchstabe c) folgende Formulierung aufzunehmen: „Folgende Wirkstoffe sind zugelassen“, wobei der Wirkstoff Erenumab angefügt werden soll, da dieser am 26. Juli 2018 zur Migräneprophylaxe zugelassen worden sei und seit dem 1. November 2018 in Deutschland auch in der Versorgung zur Verfügung stehe.

Zudem wird zur Anlage VI, Teil A, Ziffer X „Botulinum Toxin Typ A bei spasmodischer Dysphonie“ von Ipsen darauf hingewiesen, dass den geplanten Änderungen in § 30 Abs. 2 sowie in Anlage VI, Teil A, Ziffer X für Dysport bei spasmodischer Dysphonie zugestimmt werden könne.

Zu Anlage VI, Teil A, Ziffer XVI und zu Ziffer XXVII trägt Roche Pharma vor, die geplanten Änderungen in der Anlage VI, Teil A in den eben genannten Ziffern – zum einen XVI, zum anderen XXVII – würden bezüglich CellCept zur Kenntnis genommen.

Das sind im Wesentlichen die Dinge, die vorgetragen worden sind. – Ich gebe Ihnen jetzt einzeln die Möglichkeit, Ihren schriftlichen Vortrag hier noch einmal zu spezifizieren. Ich fange links mit Herrn Sauer an, den ich auch ohne das Namensschild kenne, und dann gehen wir von links nach rechts. – Bitte schön, Herr Sauer.

**Herr Dr. Sauer (Novartis):** Sehr geehrte Damen und Herren! Wir haben unter Ziffer V, Nummer 1, Hinweise zur Anwendung von Valproinsäure, Folgendes vorgetragen: Gemäß § 30 Abs. 2 Arzneimittel-Richtlinie unter Buchstabe a) steht als erster Satz:

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.

Unter Buchstabe c) steht dann:

Folgende Wirkstoffe sind zugelassen:

Dann kommt eine Aufzählung, die unseren Wirkstoff Erenumab eben noch nicht beinhalten kann, der aber mittlerweile, wie angeführt, zur Migräneprophylaxe ab vier Migränetage pro Monat zugelassen ist. Somit erachten wir es als folgerichtig, dass der Wirkstoff jetzt unter Buchstabe c) zu ergänzen ist. – Das war es.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Sauer. – Dann machen wir weiter mit Ipsen. Wer möchte, Frau Frick oder Herr Wilke? – Herr Wilke, bitte.

**Herr Dr. Wilke (Ipsen):** Herr Vorsitzender, vielen Dank für die Möglichkeit, noch einmal etwas dazu zu sagen. – Generell haben wir eigentlich dem nichts anzufügen. Wir stehen zu dem, was wir in der Stellungnahme geschrieben haben, und freuen uns, dass Dysport dort mit hinein kann. Uns interessiert natürlich die weitere Diskussion, insbesondere zu den Haftungsrisiken versus Thema Fachinformation Off Label. Aber ansonsten haben wir unserer Stellungnahme an dieser Stelle nichts hinzuzufügen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich glaube, das ist auch die spannende Frage, die wir uns sicherlich stellen müssen. – Dann Sanofi. – Herr Knollmeyer, bitte.

**Herr Dr. Knollmeyer (Sanofi):** Herr Professor Hecken, Sie haben die schriftliche Stellungnahme zutreffend zusammengefasst. Wir befassen uns seit zwölf Jahren mit dem Off-Label-Use der Valproinsäure in der Migräneprophylaxe.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das ist richtig.

**Herr Dr. Knollmeyer (Sanofi):** Von Anfang an haben wir als Originator dieser Anwendung widersprochen. Wir haben das auch zum Anlass genommen, das in der Fach- und Gebrauchsinformation sehr klar unterzubringen. Dass dies notwendig ist, zeigen mir auch wissenschaftliche Veröffentlichungen. Sowohl die Leitlinie als auch ein darauf basierender Artikel im *Deutschen Ärzteblatt* vom letzten Jahr weisen leider nicht darauf hin, dass die Valproinsäure Off-Label ist.

Meines Erachtens liegen darin gewisse Risiken, dass die Obliegenheiten sich weder in den wissenschaftlichen Texten und noch anschließend im ärztlichen Handeln wiederfinden. Das ist für uns der wesentliche Grund, warum wir sagen: Hier sind die Risiken deutlich größer als der potenzielle Nutzen, auch vor dem Hintergrund, dass sich, wie man auch an den Leitlinien erkennen kann, die verfügbaren therapeutischen Alternativen vermehrt haben und darunter Wirkstoffe sind, die von den Toxizitäten deutlich günstiger als die Valproinsäure einzustufen sind. – Dies sei in Ergänzung zu dem, was wir kurz zum Verfahren geschrieben hatten, angemerkt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Herr Knollmeyer. – Wer macht das jetzt für Teva? – Herr Diessel, bitte.

**Herr Diessel (Teva):** Vielen Dank, sehr geehrter Herr Professor Hecken. – Ich äußere mich auch nur kurz ergänzend zu unseren Ausführungen. Es gab wohl eine zeitliche Überschneidung sozusagen zwischen der Einleitung des Off-Label-Use-Verfahrens durch den G-BA und eben der Veröffentlichung des Rote-Hand-Briefs und der zusätzlichen Information vonseiten des BfArM. Es war uns wichtig, dass dies im Verfahren noch Eingang findet, weil das BfArM den Wirkstoff ja auch in der Migräneprophylaxe sehr kritisch sieht, sehr stark einschränkt. Insofern war uns wichtig, dass es entsprechend aufgenommen wird. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank. – Fragen? – Ja, bitte schön, Herr Ermisch.

**Herr Dr. Ermisch:** Eine Frage zu diesem Themenkomplex: Ich habe auch nach intensiver Lektüre der schriftlichen Stellungnahmen nicht so ganz verstanden, wo genau die Ungenauigkeit liegen sollte, wenn wir als Gemeinsamer Bundesausschuss explizit für diese Nebenwirkungen auf die Regelungen von Fachinformationen und Rote-Hand-Briefe verweisen und damit ja genau den bis dato bestehenden auch zeitlichen Gap zwischen dem Zeitpunkt, zu dem das BfArM eine Empfehlung zum Umgang mit Valproat aktualisiert oder meinetwegen verschärft, und demjenigen, zu dem der Gemeinsame Bundesausschuss es in der Arzneimittel-Richtlinie entsprechend widerspiegeln kann, aufheben, indem wir sagen: Lieber Arzt, gerade im Off-Label-Use hast du auch an dieser Stelle jeweils den aktuellsten Stand der offiziellen Information zu berücksichtigen; darüber Hinausgehendes, was dann tatsächlich spezifisch die Off-Label-Indikation noch zusätzlich betrifft, regelt weiterhin die Arzneimittel-Richtlinie.

Insofern hatte ich es genau andersherum verstanden. Ich hatte es tatsächlich immer so verstanden – deswegen haben wir den Vorschlag letztlich gemacht, und das bildet sich in den Tragenden Gründen auch ab –, dass wir genau eine gefühlte Unsicherheit in der jetzigen Situation für die Zukunft beheben wollen. Ich hatte beim Lesen der Stellungnahmen teilweise das Gefühl, dass Sie es genau andersherum verstanden haben. Ich kann das einfach nicht nachvollziehen, muss ich ganz offen sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Knollmeyer.

**Herr Dr. Knollmeyer (Sanofi):** Im Grunde können wir Ihren Gedanken sehr gut nachvollziehen. Ich möchte dennoch auf Folgendes hinweisen: Die Fachinformation von Ergenyl hat zehn Seiten. Wenn Sie sie sich durchlesen und diesen kurzen Satz suchen, der sich mit dem Ausschluss der Anwendung bei der Migräneprophylaxe befasst, dann tun Sie sich relativ schwer. Natürlich pflegen wir die Fach- und Gebrauchsinformation entsprechend. Nur hat sie gerade bei der Valproinsäure mittlerweile eine ziemliche Dimension angenommen. Sie ist zuletzt im Dezember 2018 geändert worden. Es finden also auch relativ häufig Anpassungen statt. Das macht es im täglichen Alltag natürlich schwer, sich jeweils mit den aktuellen Inhalten und deren Änderungen auseinanderzusetzen. Es gibt ja auch kein Verfahren, womit Sie die Änderungen automatisiert erkennen. Selbst dem kundigen Thebaner fällt es schwer festzustellen, an welcher Stelle der Hersteller in der Fach- und Gebrauchsinformation eine Änderung vorgenommen hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Knollmeyer. – Frau Müller, bitte.

**Frau Dr. Müller:** Ich möchte noch einmal nachfragen, ob es da vielleicht ein Missverständnis gegeben hat; Herr Ermisch hat es schon thematisiert.

Bei dem Verweis auf die Fachinformation sind die speziellen Risiken für die OLU-Indikation gerade nicht Thema, die dort aus bestimmten Gründen nicht separat abgebildet werden, sondern die Risiken, die allgemein durch das Arzneimittel entstehen und die natürlich auch für die OLU-Indikation Relevanz haben. Wie gesagt, das Hauptthema, das heute diskutiert wird, ist die Teratogenität bei der Valproinsäure. Das betrifft ja nicht nur Migränepatienten, sondern eben auch Patienten mit anderen Indikationen. Einfach, damit der Verweis noch einmal klar ist: Man muss nicht in der SmPC nach der OLU-Indikation suchen. Das Gleiche trifft für die Rote-Hand-Briefe zu.

Folgendes einfach noch einmal als Hinweis: Ich weiß nicht, wie Sie das handhaben, aber nach meiner Kenntnis erhalten Rote-Hand-Briefe eigentlich alle Ärzte; sie sind dementsprechend auch auf dem Laufenden, wie man solche Patienten behandelt. Würde man es nicht machen, wäre das schon ein wenig kritisch. Ich weise noch einmal darauf hin: Wenn wir eine Anpassung vorgenommen haben, beispielsweise aufgrund von aktuellen Rote-Hand-Briefen – das geschah jetzt gerade bei der Valproinsäure mehrfach hintereinander so –, dann dauert das, und dann sieht es so aus, als hätte man jeweils die aktuellste Version darin, was sie aber nicht ist. Dann gibt es vielleicht schon eine erneute Verschärfung oder Risiken werden wieder moderater behandelt usw., sodass man eine Pseudo-Sicherheit hat, wenn man sich darauf verlässt, was in der Arzneimittel-Richtlinie steht. – Dies vielleicht als Gedanke, den wir uns dazu gemacht haben, weshalb wir eigentlich jetzt in einer sicheren Position sind. Wenn da etwas steht, was im Zweifelsfall nicht mehr aktuell ist – in dem Verfahren, wie es bisher war, war das immanent –, dann ist das kritischer, als wenn man dahin verweist, wo die zumindest halbwegs aktuelle Information zu finden ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Zumindest die allgemein gültige aktuelle Information, und das sind Kontraindikationen, Nebenwirkungen etc. pp. Das war eben das Anliegen, und deshalb habe ich es soeben ja auch so ausgeführt. Hier soll jetzt nicht aus Faulheit gesagt werden, wir verzichten auf OLU-spezifische Anmerkungen, überhaupt nicht. Vielmehr wollen wir das, was allgemein für den Gebrauch des Arzneimittels „state of the art“ ist, im Verhältnis eins zu

eins ohne Timelag eben durch diesen dynamischen Verweis in die Regelversorgung übertragen und dann selbstverständlich die OLU-spezifischen Gegebenheiten abbilden, die aber dann, weil wir hier dann natürlich hin und her beraten müssen, selbstverständlich mit dem entsprechenden Timelag kommen.

Wenn natürlich Ihr Hinweis, dass Sie Ihre Valproinsäure für den Off-Label-Use bei Migräneprophylaxe für nicht geeignet halten und deshalb auch die entsprechende Haftungsübernahmeerklärung hierzu nicht unterschrieben haben, dort kleingedruckt ist, dann wäre das aber nach meiner Einschätzung durch die Off-Label-Use-Regularien auch abgedeckt, weil Sie nicht in der Liste derjenigen Unternehmen stehen, die in den OLU eingewilligt haben. Wer sie verordnete, würde das ohne jedwede Haftung, die Sie treffen würde, tun. Selbst wenn es mit einem Sternchen auf der Rückseite in der Fach- oder der Gebrauchsinformation stünde, wäre das durch die Arzneimittel-Richtlinie klar, weil wir da permanent aktualisieren: Jede neue Haftungsübernahmeerklärung oder Erklärung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs wird dann natürlich sofort antizipiert.

Ich glaube, das ist der Punkt, der hier ganz wichtig ist, weil es auf den ersten Blick ja fatal erscheint: Wieso machst du im OLU irgendwie einen solchen Pauschalhinweis, obwohl das besonders gefährlich ist? – Nein, wir wollen nur, dass 95 Prozent der Informationen, die allgemeingültig sind, eben ohne Verzögerung auch über diesen Verweis Eingang in die Verordnungspraxis der Ärzte finden. Wir wollen uns dann wirklich nur auf die OLU-spezifischen Gegebenheiten beschränken. Das macht es einfacher und macht es, glaube ich, auch für die Verordner besser und macht es für die Patientensicherheit auf alle Fälle besser.

Das war der Punkt, Frau Müller, den Sie adressiert haben und den Herr Ermisch ebenfalls zu Recht adressiert hat. Also, das ist jetzt nicht Faulheit vom G-BA, sondern unser Bemühen um Effizienzsteigerung. – Gibt es Fragen? – Keine. Dann haben wir das erörtert. – Danke, dass Sie da waren. Somit können wir diese Anhörung beenden.

Schluss der Anhörung: 14:08 Uhr