

# Tragende Gründe



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

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

Vom 20. März 2020

### Inhalt

1.	Rechtsgrundlage .....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	4
4.	Verfahrensablauf .....	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 Verlaufsdocumentation (gemäß § 30 Abs. 4 AM-RL). Notwendige Voraussetzungen dafür sind die Zustimmung des pharmazeutischen Unternehmers sowie eine positive Empfehlung durch die Expertengruppe. Bei der Umsetzung der Empfehlungen der Expertengruppe prüft der Gemeinsame Bundesausschuss, ob die Anwendung des Wirkstoffes in der Off-Label-Indikation medizinisch notwendig und wirtschaftlich ist.

§ 30 Abs. 5 des Abschnittes K der AM-RL regelt, wann eine Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln im Off-Label-Use nicht gegeben ist. Für Arzneimittel, deren Anwendung in nicht zugelassenen Indikationen oder Indikationsbereichen nach Bewertung der Expertengruppen nicht dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis entspricht oder die medizinisch nicht notwendig oder unwirtschaftlich sind, ist eine Verordnungsfähigkeit dementsprechend nicht gegeben. Diese werden in Anlage VI Teil B der AM-RL aufgeführt.

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Mit E-Mail vom 23. Mai 2019 wurde dem G-BA durch die Geschäftsstelle Kommissionen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) eine Überarbeitung der Bewertung der Expertengruppe Off-Label im Fachbereich Neurologie/Psychiatrie nach § 35c Abs. 1 SGB V vom 19. Februar 2019 (Addendum 2) zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis zur Anwendung von „Valproinsäure zur Migräneprophylaxe“ zugeleitet. Die entsprechende Bewertung und die Überarbeitung sind auch auf den Internetseiten des BfArM, [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de), veröffentlicht. Infolge der Veröffentlichung dieser Überarbeitung hat das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) auch eine erneute Abfrage bei den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern hinsichtlich einer Erklärung zur Anerkennung der betreffenden Anwendung als bestimmungsgemäßer Gebrauch (§ 84 AMG) vorgenommen.

Die Expertengruppe kommt in der Überarbeitung ihrer Bewertung zu dem Ergebnis, dass angesichts des hohen teratogenen Risikos der Valproinsäure und der Tatsache, dass Kinder von Müttern, die während der Schwangerschaft mit Valproinsäure behandelt wurden, intellektuelle Entwicklungsverzögerungen und Defizite erleiden, Valproinsäure nicht mehr zur Migräneprophylaxe bei Mädchen und Frauen im gebärfähigem Alter Verwendung finden sollte. Eine Ausnahme sei möglich, wenn die Verschreibung, Aufklärung und Überwachung der Patientinnen in von der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft e.V. (DMKG) zertifizierten Kopfschmerzpraxen und -ambulanzen erfolge, wodurch sichergestellt werden könne, dass weniger risikobehaftete Alternativen zur Prophylaxe bekannt seien und angemessen erwogen würden. Die Vorschriften aus dem Programm zur Verhütung von Schwangerschaften unter der Einnahme von Valproat müssten darüber hinaus befolgt werden.

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

Der Unterausschuss Arzneimittel ist nach Würdigung der Bewertung der Expertengruppe und der Beratungen der Arbeitsgruppe Off-Label-Use zu dem Ergebnis gekommen, die hinsichtlich der Patientinnengruppe der Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter aktualisierte Empfehlung der Expertengruppe durch die nachfolgend beschriebenen Änderungen der Anlage VI in Teil A Ziffer V umzusetzen. Daneben erfolgte die Anpassung an eine gendergerechte Sprache.

- Die Verordnung von Valproinsäure zur Migräneprophylaxe durfte auch nach der bisherigen Regelung in der Anlage VI zur AM-RL nur durch Fachärztinnen und Fachärzte für Nervenheilkunde, für Neurologie und/oder Psychiatrie oder für Psychiatrie und Psychotherapie erfolgen. Buchstabe a) wird nun zusätzlich dahingehend konkretisiert, dass sowohl die Erst- und Folgeverordnung(en) als auch die Überwachung der Therapie nur durch diese Facharztgruppen erfolgen darf. Der Empfehlung der Expertengruppe, die Verordnungsbefugnis darüber hinaus auf von der DMKG zertifizierte Kopfschmerzpraxen und -ambulanzen zu beschränken, wird hingegen nicht gefolgt. Die in der Richtlinie verwendeten Anforderungen an die Verordnerin bzw. den Verordner richten sich einheitlich nach den Facharzt- und Schwerpunktbezeichnungen der (Muster-) Weiterbildungsordnung der Bundesärztekammer. Bei der Zertifizierung der DMKG handelt es sich nicht um eine solche anerkannte Bezeichnung. Mit der Einschränkung der Verordnung und Überwachung der Therapie auf Fachärztinnen und Fachärzten für Nervenheilkunde, für Neurologie und/oder Psychiatrie oder für Psychiatrie und Psychotherapie wird den notwendigen Vorsichtsmaßnahmen und damit den Anforderungen an Verschreibung, Aufklärung und Überwachung im Sinne der Bewertung der Expertengruppe in ausreichendem Maße Rechnung getragen. Der G-BA sieht die Beschränkung auf diese Gruppen von Fachärztinnen und Fachärzten im Hinblick auf die spezielle Patientinnengruppe der Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter weiterhin als ausreichend an. Auch von der Expertengruppe wird darauf hingewiesen, dass außerhalb der Verschreibungen durch Neurologen/innen nicht garantiert werden könne, dass die Vorgaben hinsichtlich der Risiken und der Notwendigkeit der Schwangerschaftsvermeidung immer eingehalten würden. Unter Buchstabe d) „Spezielle Patientengruppe“ wird auch nach der bisherigen Regelung im dritten Absatz darauf hingewiesen, dass u.a. die erheblichen teratogenen Wirkungen und gemäß § 30 Absatz 2 Satz 2 und 3 AM-RL die jeweiligen Angaben hierzu besonders zu berücksichtigen sind. Zudem ist die Verordnungsmöglichkeit auf Patientinnen und Patienten beschränkt, bei denen eine Therapie mit allen anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war, wegen Nebenwirkungen abgebrochen werden musste oder wegen Kontraindikationen nicht initiiert werden konnte.
- In Buchstabe c) werden die zugelassenen Wirkstoffe ergänzt und damit aktualisiert. Es wird insofern auf weniger risikobehaftete Therapiealternativen zur Migräneprophylaxe hingewiesen.

- In Buchstabe i) wird ein Hinweis zur Meldung von Nebenwirkungen ergänzt und damit eine Anpassung an die aktuelle Beschlusspraxis des G-BA vorgenommen.
- Hinsichtlich der Regelungen in Buchstabe j) „Zustimmung des pharmazeutischen Unternehmers“ liegen dem G-BA derzeit keine Erklärungen über die Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs durch pharmazeutische Unternehmer vor.

Aus dem durchgeführten Stellungnahmeverfahren haben sich folgende Änderungen ergeben:

- Die Regelung in Buchstabe a) wird dahingehend präzisiert, dass eine Migräneprophylaxe von Erwachsenen ab 18 Jahren mit Valproinsäure dann erfolgen kann, wenn eine Behandlung mit allen anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist.
- In Buchstabe c) wird der Wirkstoff „Dihydroergotamin(mesilat)“ gestrichen.

Da kein pharmazeutischer Unternehmer eine Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs nach § 84 AMG abgegeben und damit die Haftung übernommen hat, war die mit vorliegender Beschlussfassung aktualisierte Regelung in Ziffer V nach einer juristischen Sekunde wieder außer Kraft zu setzen. Unter der Bedingung, dass zukünftig eine Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs von einem pharmazeutischen Unternehmer abgegeben wird und der Gemeinsame Bundesausschuss diese Aktualisierung gemäß 1. Kapitel § 4 Absatz 2 i.V.m. 4. Kapitel § 44 Absatz 2 Satz 3 seiner Verfahrensordnung durch einvernehmlichen Beschluss des Unterausschusses eingefügt hat, tritt die Regelung in Ziffer V gemäß der vorliegenden Beschlussfassung wieder in Kraft.

Die Bekanntgabe des Bedingungseintritts und damit des Inkrafttretens des vorliegenden Beschlusses gilt mit der Bekanntmachung eines Aktualisierungsbeschlusses über die Aufnahme von pharmazeutischen Unternehmen in die Regelung nach Buchstabe j) als bewirkt.

### **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 6. August 2019 wurde im Unterausschuss Arzneimittel die Überarbeitung der Bewertung der Expertengruppe zur Anwendung von „Valproinsäure zur Migräneprophylaxe“ als Empfehlung angenommen und deren Umsetzung in die Arzneimittel-Richtlinie abschließend beraten und konsentiert.

Der Unterausschuss hat in der Sitzung am 6. August 2019 nach § 10 Abs. 1, 1. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens sind Stellungnahmen von pharmazeutischen Unternehmern eingegangen. Die mündliche Anhörung wurde am 9. Dezember 2019 durchgeführt.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Beschlussvorlage in der Sitzung am 25. Februar 2020 abschließend beraten und konsentiert

### Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Schreiben des BfArM vom 23. Mai 2019 und Übermittlung der Überarbeitung der Off-Label-Anwendung von Valproinsäure zur Migräneprophylaxe (Addendum 2 vom 19.02.2019)		
AG Off-Label-Use	10. Juli 2019	Beratung zur Änderung der Anlage VI Teil A Ziffer V
Unterausschuss Arzneimittel	6. August 2019	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage zur Änderung der Anlage VI Teil A Ziffer V Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage VI
AG Off-Label-Use	21. Oktober 2019	Beratung der eingegangenen Stellungnahmen.
Unterausschuss Arzneimittel	11. November 2019	Beratung der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen und Terminierung der mündlichen Anhörung.
Unterausschuss Arzneimittel	9. Dezember 2019	Durchführung der mündliche Anhörung
AG Off-Label-Use	11. Februar 2020	Beratung über das weitere Vorgehen
Unterausschuss Arzneimittel	25. Februar 2020	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage
Plenum	20. März 2020	Beschlussfassung

Berlin, den 20. März 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken