

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI (Off-Label-Use) – Amitriptylin, Topiramamat zur Migräneprophylaxe bei Kindern und Jugendlichen

Vom 21. Januar 2021

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
3.	Bürokratiekostenermittlung	4
4.	Verfahrensablauf	4

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35c Absatz 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 Absatz 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 Absatz 1 des Abschnittes K der AM-RL sind die Voraussetzungen für eine Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln im Off-Label-Use aufgeführt. Voraussetzungen sind, dass

1. 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,
2. der G-BA die Empfehlung in Anlage VI Teil A übernommen hat und
3. das pharmazeutische Unternehmen den bestimmungsgemäßen Gebrauch für die zulassungsüberschreitende Anwendung seines Arzneimittels anerkannt hat und dieses pharmazeutische Unternehmen in Anlage VI Teil A wirkstoff- und indikationsbezogen aufgeführt ist.

In Teil A der Anlage VI werden somit verordnungsfähige Arzneimittel in zulassungsüberschreitenden Anwendungen (Off-Label-Use) aufgelistet (gemäß § 30 Absatz 1 AM-RL), sowie die Angaben zur ggf. notwendigen Verlaufsdokumentation (gemäß § 30 Absatz 4 AM-RL). 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 Absatz 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 19. September 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 Absatz 1 SGB V vom 10. Juli 2019 zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis zur Anwendung von „Amitriptylin, Topiramate zur Migräneprophylaxe bei Kindern und Jugendlichen“ zugeleitet. Die entsprechende Bewertung und die Überarbeitung sind auch auf den Internetseiten des BfArM, www.bfarm.de, veröffentlicht.

Die Expertengruppe kommt zu folgendem Fazit:

„Für die Migräneprophylaxe gibt es mit Propranolol eine zugelassene Substanz. Die Risiko-Nutzen-Bewertung sieht die Expertengruppe positiv.

Aufgrund der Datenlage ist für Kinder und Jugendliche weder Amitriptylin noch Topiramamat zur Migräneprophylaxe geeignet. Insbesondere muss für beide Substanzen ein **negatives Nutzen-Risiko-Verhältnis** konstatiert werden. Zudem gibt es Hinweise, dass nicht-pharmakologische Behandlungsansätze wie z. B. kognitive Verhaltenstherapie (Schmerzverarbeitungsstrategien) besser wirksam sind als die in den Studien untersuchten Medikamente Amitriptylin und Topiramamat.

Die Expertengruppe empfiehlt, Amitriptylin und Topiramamat nicht für einen zulassungsüberschreitenden Einsatz vorzusehen.“

Der Unterausschuss Arzneimittel ist nach Würdigung der Bewertung der Expertengruppe und der Beratungen der Arbeitsgruppe Off-Label-Use zu dem Ergebnis gekommen, dass die Bearbeitung des erteilten Auftrages sachgerecht ist und die Empfehlung durch folgende Ergänzung der Anlage VI in Teil B

„XVI. Amitriptylin, Topiramamat zur Migräneprophylaxe bei Kindern und Jugendlichen“

umgesetzt werden soll.

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

In der Bewertung der Expertengruppe wird hinsichtlich der Datenlage zu Amitriptylin und Topiramamat die Studie Powers et al. 2017 als qualitativ hochwertiges RCT mit sehr geringem Risiko von Bias und als die aussagekräftigste Studie mit genügend großer Fallzahl eingestuft. In dieser Studie wurde die Wirksamkeit von Amitriptylin, Topiramamat und Placebo an 328 Kindern und Jugendlichen verglichen. Bezüglich des primären Endpunkts und der Einschätzung der Kopfschmerzen gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den drei Gruppen. Die medikamentös behandelten Patientengruppen erlitten mehr unerwünschte Arzneimittelwirkungen als die Placebo-Gruppe. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis war in dieser hochwertigen Studie in der Bewertung der Expertengruppe negativ.

Insgesamt wird im Ergebnis der Bewertung die Datenlage zum Nachweis der Wirksamkeit von Amitriptylin in der Migräneprophylaxe bei Kindern und Jugendlichen noch deutlich schlechter als die für Topiramamat eingestuft. Es existieren keine randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien, die ausschließlich Amitriptylin gegen Placebo getestet haben. Die meisten Studien mit Amitriptylin waren offene Studien ohne Placebo-Kontrolle. Somit bleibt nach Einschätzung der Expertengruppe die Wirksamkeit und Dosisfindung unklar.

Zu Topiramamat werden in der Bewertung der Expertengruppe vier randomisierte, Placebo-kontrollierte Studien zum Nachweis der Wirksamkeit von Topiramamat in der Migräneprophylaxe bei Kindern und Jugendlichen aufgeführt (Lakshmi et al. 2007; Lewis et al. 2009; Powers et al. 2017; Winner et al. 2005). Zusammenfassend zeigen im Ergebnis der Bewertung der Expertengruppe die kontrollierten Studien mit Topiramamat in der Migräneprophylaxe bei Kindern und Jugendlichen ein negatives Nutzen-Risiko-Verhältnis.

Der G-BA sieht es als sachgerecht an, dass bei der Bewertung im Sinne evidenzbasierter Kriterien die Ergebnisse der randomisiert-kontrollierten Studien aufgrund ihres niedrigen Verzerrungspotenzials der Empfehlung zugrunde gelegt wurden.

Auf der Grundlage der Studienergebnisse im Hinblick auf das festgestellte negative Nutzen-Risiko-Verhältnis und einer zugelassenen medikamentösen Therapiealternative sowie nicht-medikamentöser Behandlungsmöglichkeiten ist die Nicht-Empfehlung eines Off-Label-Einsatzes von Amitriptylin bzw. Topiramamat in der Migräneprophylaxe von Kindern und Jugendlichen nachvollziehbar und bietet daher keinen Anlass für eine davon abweichende Entscheidung.

Auch bei Unverträglichkeit oder Kontraindikationen im Einzelfall ist es unter Berücksichtigung der zugelassenen medikamentösen Therapiealternative sowie den nicht-medikamentösen

Behandlungsmöglichkeiten nicht gerechtfertigt, Wirkstoffe mit negativem Nutzen-Risiko-Verhältnis im Off-Label-Gebrauch bei Kindern und Jugendlichen einzusetzen. Ein Off-Label-Use unterliegt schon nach der ständigen Rechtsprechung des Bundessozialgerichts der Anforderung, dass die Anwendung des Arzneimittels in dem nicht zugelassenen Anwendungsgebiet dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entspricht, wobei die Maßstäbe der evidenzbasierten Medizin zugrunde zu legen sind, mithin aufgrund der Datenlage die begründete Aussicht besteht, dass mit dem betreffenden Präparat ein Behandlungserfolg (kurativ oder palliativ) erzielt werden kann (BSG, Urt. v. 20.03.2018, B 1 KR 4/17 R, Rn 15 mwN). Zudem hat die Expertengruppe in ihrer Empfehlung insbesondere auch keinen Raum für Verordnungen unter bestimmten eingeschränkten Umständen (bspw. spezielle Patientengruppen, nachrangige Behandlungsoption, bestimmte Qualifikationen der Leistungserbringer) offengelassen.

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 Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt.

In der Sitzung am 10. Dezember 2019 wurde im Unterausschuss Arzneimittel die Bewertung der Expertengruppe zur Anwendung von Amitriptylin, Topiramamat zur Migräneprophylaxe bei Kindern und Jugendlichen als Empfehlung angenommen und deren Umsetzung in die Arzneimittel-Richtlinie abschließend beraten und konsentiert.

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

Die mündliche Anhörung wurde am 7. Juli 2020 durchgeführt.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Beschlussvorlage in der Sitzung am 8. Dezember 2020 abschließend beraten.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Übermittlung der Bewertung der Expertengruppe Off-Label mit Schreiben vom 19. September 2019		
AG Off-Label-Use	21. Oktober 2019	Beratung der Umsetzung der Empfehlung der Expertengruppe zur Anwendung von „Amitriptylin, Topiramamat zur Migräneprophylaxe bei Kindern und Jugendlichen“
UA Arzneimittel	10. Dezember 2019	Annahme der Empfehlung, Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens zur

		Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage VI
AG Off-Label-Use	5. Mai 2020	Beratung der eingegangenen Stellungnahmen.
Unterausschuss Arzneimittel	9. Juni 2020	Beratung der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen und Terminierung der mündlichen Anhörung.
Unterausschuss Arzneimittel	7. Juli 2020	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG Off-Label-Use	6. Oktober 2020	Beratung über das weitere Vorgehen
Unterausschuss Arzneimittel	8. Dezember 2020	Beratung über das weitere Vorgehen und über die Beschlussvorlage
Plenum	21. Januar 2021	Beschlussfassung

Berlin, den 21. Januar 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken