



über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI (Off-Label-Use) – Amitriptylin, Topiramaten zur Migräneprophylaxe bei Kindern und Jugendlichen

Vom 21. Januar 2021

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss.....	2
B.	Bewertungsverfahren.....	3
1.	Bewertungsgrundlagen.....	3
2.	Bewertungsentscheidung	3
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	4
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	6
1.1	Schriftliches Stellungnahmeverfahren.....	6
1.2	Mündliche Anhörung	17
2.	Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen	19
2.1.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	19
2.2.	Übersicht der Anmeldung zur mündlichen Anhörung	19
2.2.1.	Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	19
3.	Auswertung der Stellungnahmen.....	19
4.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	28

A. Tragende Gründe und Beschluss

werden ergänzt

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Die Expertengruppe Off-Label kommt in ihrer Bewertung 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 Topiramat 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 Topiramat.

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

2. Bewertungsentscheidung

Siehe Tragende Gründe, 2. Eckpunkte der Entscheidung.

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Absatz 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 Ärztesgesellschaften 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
Verband der Arzneimittelimporteure Deutschlands e. V. (VAD)	Im Holzhau 8	66663 Merzig
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) 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 09.01.2020 B2).



Bundesministerium für Gesundheit

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

Vom 10. Dezember 2019

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hat am 10. Dezember 2019 beschlossen, folgende Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) einzuleiten:

- Anlage III (Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse) – Nummer 35 Lipidsenker
- Anlage VI (Off-Label-Use) – Amitriptylin, Topiramat zur Migräneprophylaxe bei Kindern und Jugendlichen

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 Unternehmen, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften 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 7. Januar 2020 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.), Verband der Arzneimittelimporteure Deutschlands e. V. (VAD), Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e. V., Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e. V., Gesellschaft für Phytotherapie e. V.

Stellungnahmen zu diesen Entwürfen 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

6. Februar 2020

zu richten an:

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Arzneimittel
Gutenbergstraße 13
10587 Berlin

E-Mail zur Anlage III: nb-am@g-ba.de

E-Mail zur Anlage VI: off-label-use@g-ba.de

Betroffene pharmazeutische Unternehmen, die nicht Mitglieder der oben genannten Verbände sind, erhalten die Entwürfe 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 eingesehen werden.

Berlin, den 10. Dezember 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

1.1 Schriftliches Stellungnahmeverfahren



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

An die
Stellungnahmeberechtigten
nach § 92 Absatz 3a SGB V

per E-Mail

gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
Arzneimittel

Besuchsadresse:
Gutenbergstr. 13
10587 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:
7. Januar 2020

Stellungnahmeverfahren über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Anlage VI (Off-Label-Use) – Amitriptylin, Topiramat zur Migräneprophylaxe bei Kindern und Jugendlichen

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 10. Dezember 2019 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der Vertragsärztlichen Versorgung einzuleiten. Die Anlage VI der AM-RL soll wie folgt geändert werden:

- **Amitriptylin, Topiramat zur Migräneprophylaxe bei Kindern und Jugendlichen**

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

6. Februar 2020

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 einem standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis 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-Datei an:

**Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss Arzneimittel
Gutenbergstraße 13
10587 Berlin
off-label-use@g-ba.de**

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.

Muster	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- artikel	1	AU:	Bruno MJ
		TI:	Endoscopic ultrasonography
		SO:	Endoscopy; 35 (11); 920-932 /2003/
Zeitschriften- 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 (6 Suppl 2); S1-140 /2000/
Buch	3	AU:	Stein J; Jauch KW (Eds)
		TI:	Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie
		SO:	Berlin: Springer. 2003
Internet- dokument	4	AU:	National Kidney Foundation
		TI:	Adult guidelines. Maintenance Dialysis. Nutritional Counseling and Follow-Up
		SO:	http://www.kidney.org/professionals/doqi/doqi/nut_a19.html
HTA-Doku- 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: Anlage VI, Off-Label-Use Teil B, Ziffer XVI, Amitriptylin, Topiramat zur Migräneprophylaxe bei Kindern und Jugendlichen

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:	

Beschluss



des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI (Off-Label-Use) – Amitriptylin, Topiramat zur Migräneprophylaxe bei Kindern und Jugendlichen

Vom 10. Dezember 2019

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hat in seiner Sitzung am 10. Dezember 2019 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), beschlossen:

- I. Der Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie wird im Teil B folgende Ziffer angefügt:
„XVI. Amitriptylin, Topiramat zur Migräneprophylaxe bei Kindern und Jugendlichen“
- II. 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 veröffentlicht.

Berlin, den 10. Dezember 2019

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): Anlage VI (Off-Label-Use) – Amitriptylin, Topiramat zur Migräneprophylaxe bei Kindern und Jugendlichen

Vom 10. Dezember 2019

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung.....	2
3. Verfahrensablauf	3
4. Bewertungsverfahren	6

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

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 Absatz 1 AM-RL), sowie die Angaben zur ggf. notwendigen Verlaufsdokumentation (gemäß § 30 Absatz 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 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 Abs. 1 SGB V vom 10. Juli 2019 zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis zur Anwendung von „Amitriptylin, Topiramat 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 Topiramat 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 Topiramat.

Die Expertengruppe empfiehlt, Amitriptylin und Topiramat 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, Topiramat zur Migräneprophylaxe bei Kindern und Jugendlichen“ umgesetzt werden soll.

3. Verfahrensablauf

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie 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, Topiramat 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.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung der AG/ UA	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, Topiramat 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

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 Absatz 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 beigelegt 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 Absatz 3a SGB V

Gemäß § 92 Absatz 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 Ärztgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Folgende Organisationen werden angeschrieben:

Organisation	Strasse	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
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
Verband der Arzneimittelimporteure Deutschlands e. V. (VAD)	Im Holzhau 8	66663 Merzig
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) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin

Organisation	Strasse	Ort
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 wird die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht.

Berlin, den 10. Dezember 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

4. Bewertungsverfahren

Der Gemeinsame Bundesausschuss soll in der Arzneimittel-Richtlinie festlegen, welche zugelassenen Arzneimittel in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten verordnungsfähig sind. Hierzu werden dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) die Empfehlungen der Expertengruppen Off-Label zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis 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.

4.1 Bewertungsgrundlage

Die Expertengruppe Off-Label im Fachbereich Neurologie/Psychiatrie kommt in ihrer Bewertung zur Anwendung von Amitriptylin, Topiramat im Anwendungsgebiet „Migräneprophylaxe bei Kindern und Jugendlichen“ in der Fassung vom 10.07.2019 zu folgendem Fazit (Bewertung):

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

Die vollständige Bewertung ist auch auf den Internetseiten des BfArM, www.bfarm.de, veröffentlicht.

4.2 Bewertungsentscheidung

Notwendige Voraussetzung für die Aufnahme eines Arzneimittels in zulassungsüberschreitender Anwendung in Teil A der Anlage VI ist eine positive Empfehlung durch die Expertengruppe. Die Expertengruppe hat aber aufgrund der Bewertung der aktuellen Evidenzlage entschieden, dass kein positives Votum zur Anwendung von Amitriptylin, Topiramat im Anwendungsgebiet „Migräneprophylaxe bei Kindern und Jugendlichen“ begründet werden kann.

Deshalb erfolgt eine Umsetzung der Empfehlung durch Ergänzung der Anlage VI in Teil B um „XVI. Amitriptylin, Topiramat zur Migräneprophylaxe bei Kindern und Jugendlichen“

1.2 Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

Stellungnahmeberechtigte
nach § 91 Absatz 9 Satz 1 SGB V

gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
Arzneimittel

Besuchsadresse:
Gutenbergstr. 13
10587 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:
16. Juni 2020

Sachverständigen-Anhörung gemäß § 91 Absatz 9 Satz 1 SGB V zur Änderung der Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL)

Sehr geehrte Damen und Herren,

nach § 91 Absatz 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

- **Amitriptylin, Topiramate zur Migräneprophylaxe bei Kindern und Jugendlichen**

eine mündliche Anhörung anberaumt.

Die Anhörung findet statt:

**am 7. Juli 2020
um 10:00 Uhr
als eMeeting**

Zu dieser Anhörung laden wir Sie hiermit herzlich ein.

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

Bitte teilen Sie uns bis zum **26. Juni 2020** per E-Mail (off-label-use@g-ba.de) mit, ob Sie an der mündlichen Anhörung teilnehmen werden und benennen Sie in dem Fall bitte auch die teilnehmenden Personen und deren E-Mail-Adressen.

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

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

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 Stellungnahmeverfahrens ergeben haben, einzubringen.

PowerPoint-Präsentationen sind jedoch leider nicht möglich. Bitte beachten Sie, dass die mündliche Anhörung in deutscher Sprache stattfindet. Ausführungen in anderen Sprachen werden nicht protokolliert.

Die Einwahldaten erhalten Sie rechtzeitig vor der Sitzung per E-Mail.

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
Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG)	05.02.2020
Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP)	06.02.2020

2.2. Übersicht der Anmeldung zur mündlichen Anhörung

Organisation	Name
Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft	Priv.-Doz. Dr. Gudrun Gossrau Priv.-Doz. Dr. Charly Gaul
Gesellschaft für Neuropädiatrie	Prof. Florian Heinen Priv.-Doz. Dr. Friedrich Ebinger

2.2.1. Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
DMKG, Gaul	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein
DMKG, Gossrau	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
GNP, Ebinger	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
GNP, Heinen	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein

3. Auswertung der Stellungnahmen

1. Einwand:

DMKG

Zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit chronischen Kopfschmerzen und Migräne sind nicht-pharmakologische Verfahren, die überwiegend aus der kognitiven Verhaltenstherapie entwickelt wurden, sowie darauf basierende interdisziplinäre Gruppentherapien wirksam. Dies zeigen die Datenlage und die klinische Erfahrung.

[...]

Grundsätzlich werden im Kindesalter bei Nachweis von psychischen Belastungsfaktoren zunächst psychotherapeutische Verfahren angewendet. Bei der Migräne handelt es sich aber nicht primär um eine psychosomatische Störung, sondern um eine hirnorganische Erkrankung, die nicht bei allen Betroffenen ausschließlich durch nicht-medikamentöse Verfahren suffizient behandelt werden kann. Durch medikamentöse Verfahren kann Einfluss auf die Bereitschaft des Gehirns, Attacken zu generieren, genommen werden. Besonders effektiv ist die Kombination von medikamentösen und nicht-medikamentösen Verfahren, weil so synergistische Effekte erzielt werden können. Dies ist zwar vor allem für Erwachsene durch Studien belegt, entspricht aber auch der klinischen Erfahrung von Experten bei der Behandlung von Kindern und Jugendlichen.

Als Fachgesellschaft müssen wir auch die Versorgungsrealität ansprechen: In vielen Regionen Deutschlands gibt es zu wenig psychotherapeutische Versorgungseinrichtungen und Therapieplätze für Kinder und Jugendliche mit chronischen und schweren bzw. refraktär verlaufenden Schmerzerkrankungen. Betroffene Kinder und Jugendliche müssen oft 6 Monate oder mehr auf einen Therapieplatz warten.

Die der Stellungnahme der Expertengruppe „Off-Label“ im Fachbereich Neurologie-Psychiatrie bezieht sich maßgeblich auf eine randomisierte Studie (Powers et al. 2017), in der Placebo-kontrolliert Amitriptylin oder Topiramat zur Migräneprophylaxe untersucht wurden. Die Studie ist aus der Sicht der Fachgesellschaft zu kritisieren. Experten würden diese Substanzen bei Kindern nicht randomisiert in Monotherapie einsetzen wollen, da sich z.B. depressive Episoden unter Topiramat verschlechtern können, während z.B. bei begleitenden Schlafstörungen oder erhöhter psychomotorischer Anspannung vor allem von Amitriptylin synergistische Effekte zu erwarten wären.

Es ist bedauerlich, dass der genannten randomisierten Studie, die Amitriptylin, Topiramat und Placebo verglich, mehr Gewicht zugesprochen wird, als allen anderen positiven Fallserien oder Studien, die eine Wirksamkeit von Topiramat (z.B. Lewis et al. 2009, Winner et al. 2005) und Amitriptylin (z.B. Hershey et al. 2000) auch im Kindesalter zeigten. In einem Editorial zur besagten Studie schreibt einer Erstautor Scott W. Powers selbst, dass die Ergebnisse der Studie mehr Fragen aufwerfen, als durch die Studie geklärt werden konnten (Powers et al. 2017).

Um das Armamentarium von erfahrenen Kopfschmerztherapeuten bei der Behandlung einer besonders schwer betroffenen Klientel nicht grundsätzlich zu beschränken, sollten die Substanzen weiter als eine Behandlungsoption, zusätzlich zu den unstrittigen Verfahren aus dem Bereich der kognitiven Verhaltenstherapie oder anderen medikamentösen Verfahren, wie z.B. Betarezeptorenblockern, erhalten bleiben.

Bewertung:

In der Bewertung der Expertengruppe wird hinsichtlich der Datenlage zu Amitriptylin und Topiramat 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, Topiramat 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 Topiramat 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.

Bei der vom Stellungnehmer genannten Studie Hershey 2000 handelt es sich um einen Vorher-Nachher-Vergleich mit hohem Verzerrungsrisiko. Aufgrund des hohen Placeboeffektes wird die Aussagekraft der Studie von der Expertengruppe als sehr begrenzt eingestuft. Die randomisiert-kontrollierte Studie Powers et al. 2013 mit 135 Kindern und Jugendlichen und einem Vergleich von Amitriptylin und einer kognitiven Verhaltenstherapie oder einer Kopfschmerzschulung lieferte keine Evidenz für die Wirksamkeit von Amitriptylin. Ein deutlicher Einfluss fand sich dagegen insbesondere für die kognitive Verhaltenstherapie.

Zu Topiramat werden in der Bewertung der Expertengruppe vier randomisierte, Placebo-kontrollierte Studien zum Nachweis der Wirksamkeit von Topiramat 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 Topiramat in der Migräneprophylaxe bei Kindern und Jugendlichen ein negatives Nutzen-Risiko-Verhältnis.

Es ist als sachgerecht anzusehen, dass bei der Bewertung im Sinne evidenzbasierter Kriterien die Ergebnisse der randomisiert-kontrollierten Studien aufgrund ihres niedrigen Verzerrungspotenzials der Empfehlung zugrunde gelegt wurden. Dies entspricht auch dem Methodenpapier zur Erarbeitung von Bewertungen der Expertengruppen Off-Label (Stand 22.02.2016). Maßgeblich für die Anforderungen an die wissenschaftliche Erkenntnislage ist die best verfügbare Evidenz. Die Einbeziehung von Fallserien und Ähnlichem ist im vorliegenden Fall daher nicht möglich, um die belastbaren Ergebnisse aus qualitativ hochwertigen Studien in Frage zu stellen. Auch ist es sachgerecht, dass Amitriptylin bzw. Topiramat in den Studien in der Monotherapie eingesetzt wurden, da ansonsten keine auf den jeweiligen Arzneistoff bezogene Wirksamkeitsbeurteilung möglich ist. 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. Topiramat in der Migräneprophylaxe von Kindern und Jugendlichen nachvollziehbar und bietet daher keinen Anlass für eine davon abweichende Entscheidung.

2. Einwand:

DMKG

Es muss bei der Entscheidung zum Off-Label-Use auch berücksichtigt werden, dass eine unzureichende Prophylaxe einer Migräne auf Grund der häufigen Migräneattacken mit einem hohen Bedarf an Analgetika einhergeht. Dies wiederum führt zu Nebenwirkungen der entsprechenden Substanzen, wie z.B. Gastritis nach Einnahme von NSAR und sogar bereits bei Jugendlichen zum Kopfschmerz durch Analgetikaübergebrauch. Um diesen Komplikationen vorzubeugen, sollten die Therapieoptionen von Kindern und Jugendlichen nicht beschränkt werden. Migräne-prophylaktische Substanzen wie z.B. Amitriptylin oder Topiramat können bei differenziertem Einsatz eine deutliche Verbesserung der Alltagsfunktion bewirken. Als Voraussetzung ist die Einbindung in einen individuellen Behandlungsplan, der auch nicht-medikamentöse Verfahren beinhaltet, ebenso zu fordern, wie die Dokumentation der Therapieentscheidung und funktionsrelevanter Verlaufsparemeter wie z.B. Kopfschmerztagebuch, standardisierte Fragebögen (z.B. Pediatric Migraine Disability Score).

Aus Sicht der klinischen Experten und der Fachgesellschaft würde das Verbot eines „Off-Label-Use“ für alle Kinder und Jugendlichen mit Migräne zu einer Verschlechterung der Versorgungssituation führen. Dies kann nicht im Sinne des Gemeinsamen Bundesausschusses und der Fachgesellschaft sein. Die DMKG fordert den GBA daher auf, den Beschluss dahingehend zu verändern, dass Behandler mit einem Schwerpunkt auf der Therapie von Kopfschmerzen weiter die Möglichkeit haben, bei Versagen, Unverträglichkeiten

oder Kontraindikationen anderer zugelassener medikamentöser Therapien, auf Amitriptylin oder Topiramat auszuweichen.

Bewertung:

Die vorgebrachten Argumente rechtfertigen nicht den Off-Label-Einsatz von Wirkstoffen, für die ein negatives Nutzen-Risiko-Verhältnis im Vergleich zu Placebo festgestellt wurde (siehe dazu auch Bewertung zu Einwand 1). Es bestehen mit Propranolol eine zugelassene medikamentöse Therapiealternative sowie nicht-medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten.

3. Einwand:

GNP

[...] Die Einschätzung eines negativen Nutzen-Risiko-Verhältnisses wird mit den vorliegenden Studiendaten, mit der vorhandenen Zulassung für ein Medikament zur Migräneprophylaxe bei Jugendlichen und mit der Aussage begründet, „dass nicht-pharmakologische Behandlungsansätze, wie z.B. kognitive Verhaltenstherapie (Schmerzverarbeitungsstrategien), besser wirksam sind, als die in den Studien untersuchten Medikamente Amitriptylin und Topiramat“.

Das der Bewertung zugrundeliegende Gutachten belegt allerdings mit keiner einzigen Studie, dass diese Aussage richtig ist. Es gibt keine Vergleichsstudie Amitriptylin bzw. Topiramat vs. kognitive Verhaltenstherapie.

Sehr wohl gibt es aber eine ältere Vergleichsstudie zwischen Prinzipien der kognitiven Verhaltenstherapie und Metoprolol, die einen besseren Effekt für die verhaltensmedizinischen Maßnahmen zeigen (Sartory G, Müller B, Metsch J, Pothmann R. A comparison of psychological and pharmacological treatment of pediatric migraine. Behav Res Ther 1998; 36: 1155-1170). Dennoch ist ein Beta-Blocker zur Prophylaxe der Migräne bei Jugendlichen zugelassen.

Es besteht keinerlei Dissens, dass verhaltensmedizinische Maßnahmen in der Prophylaxe der Migräne bei Kindern und Jugendlichen an erster Stelle stehen. [...]

Die Studienlage für die meisten dieser Maßnahmen ist jedoch sehr begrenzt. Im Gutachten wird jedoch die Wirksamkeit nicht-medikamentöser Maßnahmen, die dabei zusätzlich auf kognitive Verhaltenstherapie reduziert werden, aufgrund von Überblicksarbeiten als unzweifelhaft gegeben konstatiert, ohne dass einzelne Studien analysiert wurden.

An der Wirksamkeit der o. g. Maßnahmen besteht aus klinischer Erfahrung kein Zweifel. Es besteht aber aus klinischer Erfahrung auch kein Zweifel, dass solche Maßnahmen bei einzelnen Kindern und Jugendlichen einer medikamentösen Ergänzung bedürfen und dieser Weg im Interesse der Patienten „offen bleiben“ muss.

In dem der Bewertung der Expertengruppe zugrundeliegenden Gutachten wird insbesondere mit der Studie von Powers et al. argumentiert (Powers SW, Coffey CS, Chamberlin LA, Ecklund DJ, Klingner EA, Yankey JW, Korbee LL, Porter LL, Hershey AD; CHAMP Investigators. Trial of Amitriptyline, Topiramate, and Placebo for Pediatric Migraine. N Engl J Med. 2017; 376: 115-124). In dieser Studie wurden die Migränepatienten zwischen 8 und 17 Jahren nach Dokumentation von mindestens vier Migräneattacken in einem Kopfschmerztagebuch über vier Wochen randomisiert den drei Zweigen Topiramat, Amitriptylin und Placebo zugewiesen. Über weitere nicht-medikamentöse Therapiemaßnahmen wird nicht berichtet. Kein mit der Betreuung von Kopfschmerzpatienten im Kindes- und Jugendalter vertrauter Kinderneurologe würde jedoch Topiramat oder Amitriptylin bei *jedem* Migränepatienten mit gewisser Häufigkeit der Attacken einsetzen. Therapie erster Wahl sind nicht-medikamentöse Maßnahmen. Wie erwähnt kann ja bereits ein ausführliches

Anamnese- und Aufklärungsgespräch mit edukativen Elementen wirksam sein. Es gibt jedoch einzelne Kinder und Jugendliche mit Migräne, bei denen die nicht-medikamentösen Maßnahmen keinen ausreichenden Effekt erzielen. Und ebenso gibt es wenige Einzelfälle, bei denen einem in der Behandlung von Kopfschmerzen erfahrenen Kollegen bereits beim Erstkontakt klar ist, dass ergänzende medikamentöse Maßnahmen sinnvoll sind.

In o. g. Gutachten werden Topiramat bzw. Amitriptylin einerseits und nicht-pharmakologischer Maßnahmen andererseits als Alternativen diskutiert – ohne dafür Studien nennen zu können. Dies entspricht aber nicht der klinischen Realität. Medikamentöse Migräneprophylaxe wird nur nach sorgfältiger Analyse des Einzelfalls *als Ergänzung* nicht-medikamentöser Maßnahmen individuell indiziert.

Andererseits verweist das genannte Gutachten auf Propranolol als zugelassene Alternative. Es stellt sich die Frage, bleibt man in der Logik des Gutachtens, warum denn nun doch für ein Medikament – nämlich Propranolol – ein Platz in der Prophylaxe gegeben sei. Wenn im Gutachten indirekt konzipiert wird, dass es Situationen gibt, in denen eine medikamentöse Prophylaxe ihren Platz hat, stellt sich die Frage, wie dann den Patienten geholfen werden soll, bei denen Propranolol wegen anderer Erkrankungen kontraindiziert ist, bei denen es intolerable Nebenwirkungen provoziert oder bei denen es einfach nicht ausreichend wirkt.

2019 erschien ein „Practice guideline summary“ der American Academy of Neurology und der American Headache Society zum „Pharmacologic treatment for pediatric migraine prevention“ (Oskoui M, Pringsheim T, Billingshurst L, Potrebic S, Gersz EM, Gloss D, Holler-Managan Y, Leininger E, Licking N, Mack K, Powers SW, Sowell M, Victorio MC, Yonker M, Zanitsch H, Hershey AD. Practice guideline update summary: Pharmacologic treatment for pediatric migraine prevention: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology*. 2019; 93: 500-509). In der Analyse der vorliegenden Studien (einschließlich der Studie von Powers et al.) kommt die Arbeit zum Schluss, dass Topiramat wahrscheinlich in der Lage ist, die Zahl der Migränetage im Monat besser zu reduzieren als ein Placebo. Im Gutachten wird auch die Studie zitiert, welche dies am deutlichsten zeigte (Lewis D, Winner P, Saper J, Ness S, Polverejan E, Wang S, Kurland CL, Nye J, Yuen E, Eerdekens M, Ford L. Randomized, Double-Blind, Placebo-Control-led Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Topiramate for Migraine Prevention in Pediatric Subjects 12 to 17 Years of Age. *Pediatrics* 2009; 123: 924-934) dabei wird aber nicht erwähnt, dass dieses Ergebnis signifikant war. In die Gesamtbewertung von Topiramat wird dieses Ergebnis dann nicht einbezogen.

Das Practice guideline summary von Oskoui et al. bemerkt zu Amitriptylin, dass hier die Datenlage nicht ausreiche, einen Vergleich mit Placebo zu bewerten. Amitriptylin hat nach unserer Erfahrung seinen Platz bei psychischer Komorbidität oder bei chronischer Migräne im Sinne der aktuell gültigen dritten Version der Internationalen Kopfschmerzklassifikation, die gegenüber der zweiten Version, auf welche sich sowohl Powers et al. als auch die Prävalenzangaben im Gutachten beziehen, deutlich verändert ist.

Oskoui et al. stellen insgesamt fest, dass die Datenlage bzgl. medikamentöser Prophylaxe der Migräne bei Kindern und Jugendlichen sehr dünn ist und fordern weitere Studien. Sie gehen aber ohne Zweifel davon aus, dass ein zeitlich definierter medikamentöser Therapieversuch nach ausführlicher Diskussion im Einzelfall indiziert ist.

Nicht zuletzt ist es physiologisch und klinisch nicht patientenzentriert, für Medikamente, die mit 18 Jahren auf Kosten der GKV ordiniert werden können, festzustellen, dass deren Einsatz unter 18 Jahre auch im individuell erwogenen Einzelfall nicht indiziert sei und sie daher nicht von der GKV bezahlt werden können.

Mit der geplanten Ergänzung von Teil B der Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie würde es unmöglich, auch nach ausgewogener Analyse des Einzelfalles Amitriptylin oder Topiramat zu Lasten der GKV zu verordnen. Damit würde sich die Therapie für einige Patienten deutlich verschlechtern.

Die Gesellschaft für Neuropädiatrie appelliert an den Gemeinsamen Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen,

- erstens dem Vorschlag der Expertengruppe nicht zu folgen bzw. zumindest den Beschluss dahingehend zu modifizieren, dass eine Behandlung durch einen Neuropädiater oder durch mit Kopfschmerzen bei Jugendlichen erfahrene Neurologen weiter möglich ist,
- zweitens die spezifische Expertise der Neuropädiatrie/Kinderneurologie auch in der Besetzung von Expertengruppen zu berücksichtigen – weder „der Pädiater“, noch „der Neurologe“, noch der „der Schmerzmediziner“ halten die alters- und fachspezifische Kompetenz der Neuropädiatrie vergleichbar vor.

Bewertung:

Die Expertengruppe ist zu dem Ergebnis gekommen, dass aufgrund der Datenlage weder Amitriptylin noch Topiramat für Kinder und Jugendliche zur Migräneprophylaxe geeignet ist. Für beide Substanzen muss ein negatives Nutzen-Risiko-Verhältnis für diese Patientengruppe konstatiert werden. Es ist darauf hinzuweisen, dass mit Propranolol ein für diese Indikation zugelassener Wirkstoff zur Verfügung steht. Auch bei Unverträglichkeit oder Kontraindikationen im Einzelfall ist es nicht gerechtfertigt, Wirkstoffe mit negativem Nutzen-Risiko-Verhältnis im Off-Label-Gebrauch bei Kindern und Jugendlichen einzusetzen.

Nicht-pharmakologische Behandlungsansätze stellen eine weitere Therapiealternative dar. Dazu wird in der Bewertung der Expertengruppe sehr wohl eine entsprechende vergleichende Studie angeführt:

„In einer prospektiven kontrollierten Studie erhielten 135 Kinder und Jugendliche (Alter 10-17 Jahre) Amitriptylin in einer Dosis von 1 mg/kg pro Tag und wurden randomisiert einer kognitiven Verhaltenstherapie (n: 64) oder einer Kopfschmerzschulung (n: 71) zugeführt [Powers et al, 2013] (Datenextraktion 16). Dabei zeigte sich nach 20 Wochen eine Reduktion der Kopfschmerztage um 11,5 pro Monat in der Gruppe der Patienten mit kognitiver Verhaltenstherapie und um 6,8 Kopfschmerztage pro Monat in der Schulungsgruppe ($p < 0,002$). Im Vergleich zum Ausgangswert fand sich eine relevante Reduktion der Kopfschmerztage pro Monat, jedoch weist die deutlichere Reduktion der Kopfschmerzen bei kognitiver Verhaltenstherapie auf einen sehr starken Einfluss von nicht-medikamentösen Bewältigungsstrategien in der Prophylaxe bei Kindern und Jugendlichen hin. Die Studie liefert trotz einer guten Qualität keine Evidenz für die Wirksamkeit von Amitriptylin.“

Im Weiteren wird in der Bewertung zu nicht-medikamentösen Verfahren Folgendes ausgeführt:

„Wahrscheinlich sind nicht-medikamentöse Bewältigungsstrategien in der Prophylaxe von rezidivierenden Migräneattacken bei Kindern und Jugendlichen eher als Medikamente geeignet, die Lebensqualität der belasteten Patienten zu verbessern. Gerade wenn die Migräneattacken die Jugendlichen so stark beeinträchtigen, dass ihr weiteres Leben durch viele Fehltage in der Schule gefährdet ist, ist die multimodale Schmerzverhaltenstherapie wie bei anderen chronischen Schmerzformen im Kindes- und Jugendalter eine viel erfolgversprechendere Therapiemaßnahme als die bisher verfügbaren Medikamente [Blankenburg et al, 2019; Kröner-Herwig et al, 2017; Palermo et al, 2010]. Schon das Führen eines Schmerzkaltenders und einfache Edukations- und Verhaltensmaßnahmen wie ausreichende Bewegung, Sport, Entspannungsverfahren, Stressbewältigung führen nicht selten zu einer Abnahme der Migräneattacken.“

In der Publikation Oskoui et al. 2019 werden zu Topiramat dieselben vier RCTs herangezogen, die auch die Expertengruppe bewertet hat (Lakshmi et al., 2007; Lewis et al., 2009; Powers et al., 2017; Winner et al., 2005). Es findet sich folgende Bewertung:

„Children and adolescents with migraine receiving topiramate are probably more likely than those receiving placebo to have a decrease in the frequency of migraine or headache days (moderate confidence in the evidence, 4 Class I studies^{19–22}; random effect model SMD 0.391; 95% CI 0.127–0.655; confidence in the evidence downgraded due to imprecision). There is insufficient evidence to determine whether children with migraine receiving topiramate are more or less likely than those receiving placebo to have at least a 50% reduction in headache frequency (very low confidence in the evidence; RR 1.330 [95% CI 0.933–1.894]; confidence in the evidence downgraded due to imprecision). Children with migraine receiving topiramate are possibly no more likely than those receiving placebo to have a decrease in migraine-related disability (low confidence in the evidence, 2 Class I studies^{20,22}; SMD 0.538 [95% CI –0.097 to 1.174]; confidence in the evidence downgraded due to imprecision).“

Des Weiteren heißt es in der Diskussion der Ergebnisse: *“Although topiramate is the only FDA-approved medication for migraine prevention (in children and adolescents aged 12–17 years), the current evidence base raises some doubts about whether this treatment achieves clinically meaningful outcomes beyond those obtained by placebo. There is insufficient evidence to confidently recommend this as a known efficacious preventive intervention.“*

Diese vagen Ausführungen zu den Effekten von Topiramat stehen der Bewertung der Expertengruppe nicht entgegen. Zu Amitriptylin wird in der Publikation auf die nicht ausreichende Evidenz hingewiesen.

Insgesamt ist die Bewertung der Expertengruppe aus Sicht des G-BA schlüssig und nachvollziehbar. Eine Änderung am Richtlinienentwurf ergibt sich somit nicht.

Soweit darüber hinaus der Vorschlag die Verordnungsmöglichkeit unter Begrenzung auf Ärztinnen und Ärzte mit der Schwerpunktbezeichnung Neuropädiatrie oder durch mit Kopfschmerzen bei Jugendlichen erfahrene Neurologen zu ermöglichen, kann dem ebenfalls nicht gefolgt werden. Die Expertengruppe hat in ihrer Empfehlung ein deutlich negatives Risiko-Nutzen-Verhältnis konstatiert und insbesondere auch keinen Raum für Verordnungen unter bestimmten eingeschränkten Umständen (bspw. spezielle Patientengruppen, nachrangige Behandlungsoption) offengelassen.

Die Besetzung der Expertengruppen liegt nicht in der Zuständigkeit des G-BA. Gemäß § 2 Absatz 3 des Errichtungserlasses über die Einrichtung von Expertengruppen zur Anwendung von Arzneimitteln außerhalb des zugelassenen Indikationsbereichs (Expertengruppen Off-Label) beruft das Bundesministerium für Gesundheit die Mitglieder und deren Stellvertreter unter Berücksichtigung von Vorschlägen der Fachgesellschaften und des Spitzenverbands Bund der Krankenkassen, der maßgeblichen Spitzenverbände der pharmazeutischen Unternehmer und der Patienten für die Dauer von drei Jahren.

4. Einwand:

GNP

Migräne bei Kindern und Jugendlichen ist unbestreitbar eine kinderneurologische Erkrankung. Die Gesellschaft für Neuropädiatrie wurde trotz der fachlichen Zuständigkeit für das betreffende Krankheitsbild nicht angeschrieben und formal um eine sachverständige Stellungnahme gebeten.

Die Gesellschaft für Neuropädiatrie ersucht den G-BA trotz dieses Umstandes darum, die abgegebene sachverständige Stellungnahme in dem o.g. Verfahren zu berücksichtigen.

Bewertung:

Der Beschluss über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Anlage VI Teil B wurde im Bundesanzeiger bekanntgemacht sowie auf den Internetseiten des G-BA

veröffentlicht. Insofern haben alle Institutionen die Möglichkeit zur Abgabe einer Stellungnahme gehabt, die vom G-BA in die Auswertung einbezogen wird.

5. Einwand

Mündliche Anhörung

In der mündlichen Anhörung wird von den Stellungnehmern ergänzend auf das Krankheitsbild der hemiplegischen Migräne hingewiesen. Diese könne zum Teil zu schweren komatösen Zuständen führen. Mit einer Prophylaxe mit Topiramat seien die Patientinnen und Patienten weiterhin funktionstüchtig im Alltag.

Im Hinblick auf Fälle, in denen Propranolol als für das Anwendungsgebiet zugelassener Wirkstoff nicht geeignet ist, werden u.a. Anforderungen sportlicher Leistung und orthostatische Dysregulation genannt.

Darüber hinaus wird auf die mit Migräne assoziierten, aber nicht klassischen Migräneepisoden, wie beispielsweise das zyklische Erbrechen, das in seltenen Einzelfällen bis weit ins Jugendalter als Migräneäquivalent erhalten bleibe, verwiesen. Dabei könne im Einzelfall mit Topiramat eine Wirksamkeit erreicht werden.

Insgesamt gehe es bei der Prophylaxe mit Amitriptylin und Topiramat nur um wenige begründete Einzelfälle. Amitriptylin und Topiramat seien im Rahmen der Setting-Therapie zur Migräneprophylaxe bei Kindern und Jugendlichen wirksam.

Im Nachgang zur mündlichen Anhörung wurden von der GNP noch ergänzende Unterlagen nachgereicht unter Beifügung eines in der mündlichen Anhörung genannten aktuellen Reviews.

Bewertung:

Die vorgebrachten Argumente rechtfertigen nicht den Off-Label-Einsatz von Wirkstoffen, für die ein negatives Nutzen-Risiko-Verhältnis im Vergleich zu Placebo festgestellt wurde. Es liegt keine Evidenz aus qualitativ hochwertigen Studien vor, die einen Off-Label-Gebrauch bei Kindern und Jugendlichen auch in den genannten Einzelfallkonstellationen rechtfertigen könnte. Es wird im Übrigen auf die Bewertung zu den vorherigen Einwänden aus dem schriftlichen Stellungnahmeverfahren verwiesen.

Die nachgereichten Dokumente führen ebenfalls zu keinem anderen Bewertungsergebnis, da keine bisher noch nicht berücksichtigten Unterlagen eingereicht wurden. Die vorgelegte aktuelle Metaanalyse¹ bezieht die Studien ein, die auch von der Expertengruppe Off-Label bewertet wurden. Die Expertengruppe kommt in einer differenzierten Einzelbewertung und Gesamtbetrachtung der Studien zu dem Ergebnis des Vorliegens eines negativen Nutzen-Risiko-Verhältnisses. Die Studie Powers et al. 2017 wurde von der Expertengruppe als qualitativ hochwertiges RCT mit sehr geringem Risiko von Bias und als die aussagekräftigste Studie mit genügend großer Fallzahl eingestuft. Die Autoren der Meta-Analyse kommen zu dem Fazit, dass Topiramat bei unter 18-Jährigen die monatlichen Kopfschmerztage und die migränebedingten Beeinträchtigungen signifikant senken könne, jedoch erreichte es nicht eine

1 Xinwei Wu, Yan Zhang, Mei Lu et al. The Efficacy and Safety of Topiramate in the Prevention of Pediatric Migraine: An Update Meta-Analysis. *frontiers in paediatrics*, February 2020 | Volume 8 | Article 28

50%ige Response-Rate. Sie kommen ebenfalls zu dem Ergebnis, dass die Nebenwirkungsrate unter Topiramat im Vergleich höher ist.

Zusammenfassend ergibt sich aus den nachgereichten Unterlagen keine Änderung am Richtlinienentwurf.

4. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung gemäß § 91 Absatz 9 Satz 1
SGB V zur Änderung
der Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie

**hier: Amitriptylin, Topiramat zur
Migräneprophylaxe bei Kindern und
Jugendlichen**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 7. Juli 2020
von 10:00 Uhr bis 10:54 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der **Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft:**

Frau PD. Dr. Gossrau

Herr PD Dr. Gaul

Angemeldete Teilnehmer der **Gesellschaft für Neuropädiatrie:**

Herr Prof. Heinen

Herr PD Dr. Ebinger

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, ich begrüße Sie herzlich zum zweiten Teil unserer Unterausschusssitzung. Wir sind zunächst im Stellungnahmeverfahren Anlage VI Teil B – Off-Label-Use Amitriptylin und Topiramat zur Migräneprophylaxe bei Kindern und Jugendlichen. Hier haben wir ein schriftliches Stellungnahmeverfahren auf der Basis eines Votums einer Bewertung durch die Expertengruppe Off-Label-Use durchgeführt, die letztendlich zu einem negativen Nutzen-Risiko-Verhältnis gekommen ist. Deshalb erwägen wir die Aufnahme in die Anlage VI Teil B. Im Stellungnahmeverfahren haben die Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG) und die Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP) Stellungnahmen abgegeben. Wir wollen uns heute mit diesen Einwendungen und Stellungnahmen im mündlichen Stellungnahmeverfahren beschäftigen.

Ich muss zunächst für das Protokoll die Anwesenheit feststellen. Die Mitglieder des Unterausschusses sind entsprechend erfasst. Für die Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft müssten Frau PD Dr. Gudrun Gossrau und Herr PD Dr. Charly Gaul zugeschaltet sein. – Ja. Für die Gesellschaft für Neuropädiatrie müssten Herr Prof. Heinen und Herr PD Dr. Friedrich Ebinger da sein. – Er ist da, aber er hat keine Verbindung zu uns.

Dann würde ich beginnen. Wir haben, wie gesagt, im Stellungnahmeverfahren von Ihnen gehört, dass es sich bei der Migräne nicht primär um eine psychosomatische Störung, sondern um eine hirnorganische Erkrankung handle, die nicht bei allen Betroffenen ausschließlich durch nichtmedikamentöse Verfahren suffizient behandelt werden könnte. Besonders effektiv sei hier, so die Stellungnehmer, die Kombination von medikamentösen und nichtmedikamentösen Verfahren. Sie tragen vor, dass die von der Expertengruppe maßgeblich herangezogene Studie Powers et al. 2017 aus Sicht der DMKG zu kritisieren sei. Experten würden diese Substanzen bei Kindern nicht randomisiert in Monotherapie einsetzen. Dies sei bedauerlich, da diesem RCT, das Amitriptylin, Topiramat und Placebo verglich, mehr Gewicht zugesprochen wird als allen anderen positiven Fallserien oder Studien, die eine Wirksamkeit von Topiramat und Amitriptylin auch im Kindesalter gezeigt hätten. Eine unzureichende Prophylaxe der Migräne, so die Stellungnehmer, gehe mit einem hohen Analgetikabedarf einher.

Dann führen Sie aus, dass das zugrunde liegende Gutachten in keiner einzigen Studie belege, dass die Aussage richtig sei, die kognitive Verhaltenstherapie sei besser wirksam. Sie führen aus, dass es keine Vergleichsstudie Amitriptylin bzw. Topiramat versus kognitive Verhaltenstherapie gebe und die Studienlage bei den meisten verhaltensmedizinischen Maßnahmen sehr begrenzt sei.

Ein weiterer Einwand: Wenn im Gutachten indirekt koinzidiert werde, dass es Situationen gebe, in denen eine medikamentöse Prophylaxe ihren Platz habe, dann stelle sich die Frage, wie den Patienten geholfen werden solle, bei denen die zugelassene Alternative Propranolol kontraindiziert, nicht ausreichend wirksam oder mit intolerablen Nebenwirkungen verbunden sei. Letztlich verweisen Sie auf eine amerikanische Leitlinie, in der ein zeitlich definierter medikamentöser Therapieversuch als im Einzelfall indiziert angesehen wäre und angesehen sei. Dann kommt der Hinweis, die Behandlung solle mit den in Rede stehenden Wirkstoffen durch einen Neuropädiater oder durch mit Kopfschmerzen bei Jugendlichen erfahrenen Neurologen weiter möglich sein.

Das ist kurz zusammengefasst das, was Sie vorgetragen haben. Ich würde den beiden Gesellschaften die Möglichkeit geben, das aus ihrer Sicht noch einmal auf den Punkt zu bringen und verschärft oder pointierter darzustellen. Dann würden wir im Bedarfsfall Fragen stellen. Ich beginne mit der Gesellschaft für Neuropädiatrie. Herr Heinen oder Herr Ebinger, haben Sie Ergänzungen oder möchten Sie Ihren Vortrag noch einmal präzisieren? Wer möchte?

Herr Prof. Heinen (GNP): Ich möchte unterstützend sagen: Wir, die Kinderneurologen, die wir viele dieser Kopfschmerzpatienten sehen, brauchen in Einzelfällen eine Prophylaxe. Ich möchte noch einmal betonen, dass wir Zugang zu den BARMER-Daten haben. Wir wissen, dass es wirklich Einzelfälle sind. Das heißt, wir wissen, dass das Verschreibungsverhalten nicht heißt, es würden Substanzen wie Amitriptylin oder Topiramat zu großzügig abgegeben werden, sondern im Gegenteil. Das ist extrem restriktiv. Wir haben die Zahlen. Von 25 000 Patienten mit Kopfschmerzdiagnose bekommen 125 überhaupt ein Prophylaktikum. Von diesen 125 bekommen elf das Prophylaktikum Topiramat. Das ist für die Gruppe der Sechs- bis Elfjährigen. Die Jugendlichen, die noch mehr Kopfschmerz haben, sind nicht darin. Aber grundsätzlich gilt: Es wird ganz restriktiv gehandelt. Es geht nicht darum, die Gesellschaft vor einem nichtrestriktiven Medikamentengebrauch zu schützen, sondern es geht darum, für uns das Fenster offenzuhalten, dass dieses Medikament zugelassen ist, wenn wir Patienten haben, die diese Prophylaxe brauchen.

Das wird dadurch unterstützt, dass wir eine kleine, aber für die Kinderneurologie wichtige Gruppe von Kopfschmerzkrankungen haben, die der sogenannten hemiplegischen Migräne entsprechen, also einer genetischen Erkrankung. Es gibt „eine Handvoll“ von Genen, die dafür zuständig sind. Das sind Patienten, die zum Teil schwere komatöse Zustände haben, und dann aber mit einer Prophylaxe mit Topiramat eben nicht episodisch krankheitsbedingte Ausfälle haben, sondern funktionstüchtig im Alltag sind.

Diese Linie wollen wir offenhalten. Für uns ist die Welt so, dass wir Topiramat mit den bestimmten Kontraindikationen einschließlich der Essstörungen und Amitriptylin mit der Passung zu Angst oder Depressionsstörungen einsetzen wollen, dass wir andersherum auf das Valproat, das noch in amerikanischen Leitlinien ist, vollkommen verzichten wollen und können und das auch tun. Damit sind wir sozusagen für die Prophylaxe einschließlich eines Propranolol als Betablocker eigentlich fertig. Unser Votum wäre, das Fenster offenzulassen, dass der Jugendliche oder das Kind im begründeten Einzelfall mit einem zugelassenen Medikament prophylaktisch behandelt werden kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Prof. Heinen. – Ergänzungen, Herr Ebinger? Oder ist damit alles gesagt? – Herr Ebinger meldet sich noch nicht. Dann gehe ich zur Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft. Wer möchte, Frau Gossrau oder Herr Gaul? – Herr Gaul, bitte.

PD Dr. Gaul (DMKG): Herrn Prof. Heinen ist vollumfänglich zuzustimmen. Ich kenne es auch aus Sicht des Off-Label-Ausschusses, weil ich bei den Sitzungen dabei war und dort für ein anderes Votum plädiert habe. Es sind tatsächlich einzelne Patienten. Ich habe überlegt, mit Amitriptylin haben wir immer mal Patienten. Topiramat setzen wir sehr restriktiv ein. Gerade bei der Gruppe der unter Zwölfjährigen, die Herr Heinen angesprochen hat, sind das sicherlich Einzelfälle. Genau das beschreibt ein Off-Label-Gebrauch. Wir setzen im Einzelfall, wenn in

dieser Indikation kein zugelassenes Medikament zur Verfügung steht, ein Medikament ein, das in der Indikation Migräne prinzipiell einsetzbar ist, nur in dieser Altersgruppe nicht.

Es ist, denke ich, völlig in Übereinstimmung der Fachgesellschaften zu sagen, dass verhaltenstherapeutische Maßnahmen, sozialpädiatrische Maßnahmen, Entspannungstraining und diese Dinge die Basis jeder Kopfschmerztherapie darstellen, gerade im Kindes- und Jugendalter. Wir setzen das auch so ein. Aber es gibt immer wieder Patienten, bei denen wir eine medikamentöse Therapie brauchen, und der Betablocker entweder nicht ausreicht, nicht wirkt oder nicht vertragen wird. Dann wäre mit diesem Beschluss gesagt: Es gibt gar nichts. Das wäre eine unbefriedigende Situation, weil wir diese einzelnen Patienten sehen, die gut ansprechen. Die Hauptkritik an dieser klinischen Studie, die zum Mantra für alles auf dem Gebiet erhoben wird, ist wirklich, dass keiner von uns wahllos, aber auch randomisiert Topiramat oder Amitriptylin einsetzen würde, sondern genau sagen würde: Bei diesem Patienten nehme ich aus diesem Grund Amitriptylin und beim anderen Topiramat und das andere gerade nicht. Es ist ein Entscheidungsprozess. Das sind in der Regel auch keine Therapien, die man beim Erstkontakt mit dem Patienten aus dem Handgelenk beginnt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Gaul. – Frau Dr. Gossrau, ergänzend?

PD Dr. Gossrau (DMKG): Ich würde gern eine Lanze dafür brechen, dass wir eine individualisierte Medizin betreiben dürfen. In erster Linie sind nicht für jeden Patienten medikamentöse Maßnahmen erforderlich, aber es gibt eine kleine Fraktion von Patienten, die weitergehend medikamentöse unterstützende Therapien benötigen. Es wäre schade, wenn uns diese Möglichkeit verlorengehen würde. Es wäre wichtig, dass wir für ausgewählte Patienten diese Möglichkeit weiter haben dürfen. Das ist essenziell; denn wir müssen an die Versorgungsrealität denken. Wir müssen sehen, wie viele Jugendliche Kopfschmerzen, schwere Migräne haben und wie stark die Lebensläufe beeinflusst werden, wenn wir diese Migräne nicht suffizient behandeln können. Es ist für einen Patienten, für den es nichts anderes mehr gibt, eine gute Möglichkeit, das noch heranziehen zu können – auch ganz differenziert unter engem Follow-up.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Gossrau. – Ich habe eine Frage von Herrn Ermisch vom GKV-Spitzenverband. Herr Ermisch, bitte.

Herr Dr. Ermisch: Danke schön. – Ich habe eine Nachfrage zu den Ausführungen gerade. Es deutet sich an, dass es klinische Kriterien gibt, anhand derer Sie Patienten innerhalb der pädiatrischen Population identifizieren können, bei denen die anderen Therapiealternativen gescheitert sind und bei denen Sie aufgrund von Kriterien entscheiden können, ob Topiramat oder Amitriptylin vermutlich eine Wirksamkeit haben wird und a priori entscheiden können, dass es eher Topiramat oder eher Amitriptylin ist. Können Sie das etwas präzisieren? Ihre Kritik an der Studie war, dass quasi blind über diese Gesamtpopulation hinweg randomisiert worden wäre, Sie in der Praxis aber Entscheidungskriterien haben. Wir konnten in der bisherigen Beratung – zumindest ich für mich, ich kann nicht für alle sprechen – nicht identifizieren, welche das sein könnten. Es wäre hilfreich, wenn Sie dazu ausführen würden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Ermisch. – Wer möchte? – Herr Prof. Heinen, bitte.

Herr Prof. Heinen (GNP): Ein Beispiel: Sie haben eine Patientin, die sehr auf ihr Gewicht achtet und die als besonders schlanke 16-Jährige dieses Körperbild in jeder Sekunde ihres Auftretens betont, dann ist das eine Patientin, bei der Topiramat nicht geeignet ist, weil Sie mit einer möglichen Gewichtsabnahme rechnen müssen, die dann bei entsprechender Konstellation in Richtung Anorexie gehen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Entschuldigung. Wir hören Sie im Augenblick nicht.

Herr Prof. Heinen (GNP): Mit Essverhaltensproblemen können Sie das Risiko einer Anorexie haben, ein Risiko, das Sie keinesfalls medikamentös befeuern wollen. Das wollen Sie also unbedingt vermeiden. Sie haben auf der anderen Seite jemanden, der in der gemeinsamen Arbeit mit der Psychologie, sei es in einem Sozialpädiatrischen Zentrum, sei es in Zusammenarbeit mit Ihrem Kollegen, dem Kinder- und Jugendpsychiater, eine depressive Störung mit Schlafstörungen hat, dann wäre das jemand, bei dem Amitriptylin als Antidepressivum mit gleichzeitiger Wirksamkeit gegen den Schmerz der Migräne prophylaktisch geeignet wäre.

Diese Abschätzung, diese Individualisierung, Personalisierung, Tailoring – wie immer Sie das nennen – können wir Ärzte, weil wir den Patienten in seiner Historie, aber auch in seinem unmittelbaren Charakter kennenlernen, indem wir ihn untersuchen und die Anamnese erheben. Dann haben wir die Profile der letztendlich drei wesentlichen Medikamente. Wir reden heute über Topiramat und Amitriptylin. Dann können wir das passende Profil entscheiden. Diese ärztliche Möglichkeit der Differenzialtherapie – damit wiederhole ich das, was die anderen bisher auch gesagt haben und unterstreiche es noch einmal – ist etwas, das wir haben wollen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ergänzung, Herr Gaul oder Frau Gossrau? – Frau Gossrau.

PD Dr. Gossrau (DMKG): Ich würde mich gern noch auf die vielzitierte Studie beziehen. Es ist so: Die Einschlusskriterien für diese Studie waren viel breiter, als wir sie in der Praxis legen würden. Dort wurden Kinder ab fünf Migränetage pro Monat therapiert. Wir würden niemals direkt einen Patienten mit einem Medikament prophylaktisch versorgen, sondern solche Patienten in erster Linie immer nichtmedikamentös in ein interdisziplinäres Programm einschließen, sofern es vorhanden ist. Es ist eine Schieflage da, dass diese Studie für unsere reale Therapiemöglichkeit nicht zugrunde gelegt werden kann. Darauf möchte ich abheben.

Im Übrigen würde ich mich dem anschließen, was Prof. Heinen gesagt hat. Es gibt Patienten mit begleitenden Schlafstörungen, Depressionen, auch mit Panikstörungen, denen eine Komedikation mit Amitriptylin enorm hilft, die sie wieder schulfähig macht, die ein normaleres Leben und den Bildungsweg ermöglicht. Das muss man bei all dem sehen. Das würde man alles beschneiden. Das wäre für diese Jugendlichen mit Migräne enorm schade.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Ermisch, ich nehme an, Sie haben eine Nachfrage, weil der Präzisierungsgrad – sage ich einmal – noch steigerungsfähig ist. Bitte schön, Herr Ermisch.

Herr Dr. Ermisch: Ja, ich habe in der Tat eine Nachfrage. Das beschreibt das Standardvorgehen, das Sie über die Nebenwirkung, die Sie von dem Medikament erwarten und davon, was Ihnen der Patient als Komorbiditäten präsentiert, auswählen, welches der

prinzipiell gleichermaßen geeigneten Arzneimittel dann für den Patienten aufgrund dieses Arzneimittelprofils infrage kommt. Die Frage zielt eher in die Richtung: Die Studie, die die Expertengruppe zur Grundlage des Gutachtens gemacht hat, spricht die Wirksamkeit für die Gesamtpopulation ab. Sie hatten angedeutet, dass Sie trotzdem Patienten identifizieren können, bei denen sich die Wirksamkeit auf die Migräneprophylaxe anders darstellt. Deshalb war die Frage von mir nicht dahingehend, ob Sie, wenn Sie jemanden mit Komorbidität Depression haben, dass Sie dann eher das Antidepressivum bevorzugen, und für jemanden der mit Gewichtsverlust Probleme haben würde, ein Arzneimittel wählen würden, das diesen Gewichtsverlust nicht auslöst. Das ist vollkommen klar. Das sehe ich als Standard. Aber die Frage ist: Gibt es Kriterien, die aus dieser Population Patienten identifizieren lassen, bei denen trotz nicht gegebener Wirksamkeit in der Gesamtpopulation eine Wirksamkeit auf die Migräne anzunehmen ist?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Ermisch. – Herr Gaul, Sie hatten sich dazu gemeldet. Der guten Ordnung halber: Ich habe noch Frau Müller und Herrn Carl. Herr Gaul, bitte.

PD Dr. Gaul (DMKG): Erst einmal zur Klarstellung: Die Studie sagt nicht aus, dass Amitriptylin und Topiramat nicht wirksam wären. Die Effekte sind bei beiden Substanzen gut. Die Studie zeigt lediglich, dass sie in diesem Studienprotokoll Placebo nicht überlegen sind. Das kennen wir aus Studien zur Kopfschmerzprophylaxe und zur Akuttherapie. Die ersten Studien zu den Triptanen bei Kindern hatten die gleichen Probleme. Zweifellos sind Triptane in der Akuttherapie migränewirksam, auch im Kindes- und Jugendalter. Das ist mit anderen Protokollen später auch gezeigt worden – – Die Substanzen sind beide wirksam und beide gut wirksam. Sie zeigen nur in dem randomisierten Vergleich mit Placebo keine Überlegenheit. Das ist etwas anderes.

Die Situation, dass wir anhand klinischer Parameter nicht prospektiv sagen können, welcher Patient auf einen Betablocker, welcher auf Topiramat, welcher auf Botulinumtoxin oder einen monoklonalen Antikörper anspricht, haben wir, seit es im Erwachsenenalter Migräneprophylaxe gibt. Natürlich kommt man dann in die Situation, dass man etwas ausprobieren und schauen muss, verträgt es der Patient, verträgt er es nicht, wirkt es, wirkt es nicht. Die Alternative zu dem Vorgehen, wenn wir den Off-Label-Use verbieten, ist, wir machen gar nichts. Das muss einem klar sein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Gaul. – Jetzt haben wir Frau Müller, Herrn Carl und Herrn Prof. Heinen. Wir beginnen mit Frau Müller. Dann werden wir ohnehin wieder zu den Experten gehen. Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Meine Frage geht in eine ähnliche Richtung wie die von Herrn Ermisch, nämlich die Frage nach Kriterien, jedoch nicht bezüglich einer Prädiktion einer möglichen Wirksamkeit von Topiramat oder Amitriptylin, sondern – so habe ich auch Ihre Stellungnahmen verstanden – Propranolol ist die einzig zugelassene Substanz. Es ist ein Betablocker, einer der alten Betablocker. Wir wissen, Betablocker haben nicht unerhebliche Nebenwirkungen. Eine sprachen Sie bezüglich des Gewichtes schon an. Meine Frage ist: Können Sie für uns kurz Kriterien von Patienten im Kindes- und im Jugendalter zusammenfassen, für die Propranolol nicht nur bezüglich der Wirksamkeit, sondern auch bezüglich der Nebenwirkungen nicht geeignet ist. Das wäre sehr hilfreich. Das war die eine Frage.

Die zweite Frage ist: Sie haben den schweren Verlauf der hemiplegischen Migräne als Krankheitsbild angesprochen, die mit einer halbseitigen Lähmung, wenn ich das richtig verstehe, einhergeht, bei der Sie essenziell darauf angewiesen wären. Könnten Sie dazu noch einmal ausführen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Prof. Heinen, bitte.

Herr Prof. Heinen (GNP): Ich beginne mit dem letzten Punkt. Die hemiplegische Migräne mit der dahinterliegenden Genetik, Beispiel ATP1A2, aber auch ATP1A3, CACNA1A, SLC1A3, die unter der Medikation Topiramat, in Fallserien und Publikationen, aber auch die eigene Erfahrung widerspiegelnd, aus einer Erkrankung, die mich schulunfähig macht, eine gut behandelbare, aber auch dauerhaft behandlungspflichtige Erkrankung macht.

Unser „längster“ Patient im Koma lag konkret neun Monate im Koma und wurde in Vogtareuth rehabilitiert; man übersteht das Ganze. Man hat keine Defizite, wie wir sie vom Schlaganfall kennen. Aber das ist eine Komazeit, die, seien es drei Tage oder eben Wochen bis Monate, jeden normalen Alltag kaputtmacht. Dieses Kind ist vorher x-mal in Kliniken gewesen, bis die Diagnose gestellt worden ist – schwer genug –, und wurde nach dieser Extremepisode mit Topiramat behandelt. Er ist heute jemand, der als junger Erwachsener eine Lehre macht, und die mit einer gewissen leichten Einschränkung hinbekommt, aber mit Lebenstauglichkeit für sich selber. Der ist nie mehr in einer Klinik gewesen, außer zu den Kontrollen, und hat jetzt Migräneattacken, die eine Größenordnung von einer, eineinhalb Stunden haben und nicht darüber hinaus. Das ist mit dem Medikament ein life changer. Ohne die Prophylaxe ist es nicht möglich.

Punkt Nummer 2, Propranolol: Es gibt selbstverständlich den Patienten, der in der Hockey-Bundesliga spielt und der mit auch nur einer gewissen kardialen Herunter-Dimmung seine sportliche Leistung nicht abrufen kann und damit aus seinem an sich ihn stimulierenden und sozial führenden Umfeld herausfallen würde. Der zweite ist derjenige, der als Jugendlicher nicht selten eine ausgeprägtere orthostatische Dysregulation – jedenfalls zeitweise – hat, und diese Adaptation – ich bin in der Hocke und stehe schnell wieder auf – deutlich schlechter hinbekommt und damit auch herausfallen wird. Das ist für uns praktischer Alltag.

Dritter Punkt, dann bin ich fertig. Ich möchte noch einmal betonen, Herr Ermisch, es ist eine wirksame Therapie. Alle Therapien, die Setting-Therapien sind – das wäre hier das richtige Wort, es ist nicht das Placebo, es geht nicht um das Zuckerkügelchen, sondern es geht um das Setting –, ich werde behandelt, man kümmert sich um mich, man kontrolliert mich, ich habe Termine, ich bin in einem Programm. Dieses Setting ist bei der Migräne bei Kindern zwischen 60 % und 70 % wirksam. Es ist theoretisch fast nicht möglich, gegen dieses Setting einfach ein Medikament laufen zu lassen – jedenfalls nicht dann, wenn die Beobachtungszeit, wie in dieser Studie, zwar Monate, aber auch nicht länger als Monate ist. Dann bekommen Sie den Gesamteffekt außerhalb des Settings nicht hin.

Ich möchte es betonen: Auch die in diesen Monaten aktuell publizierten Metaanalysen zu den Substanzen Topiramat und Amitriptylin aus China, aus den USA sagen alle das Gleiche: wirksame Substanzen, aber grundsätzlich defensiv einzusetzen. Das wäre auch unser Fazit. Wir brauchen wirksame Substanzen. Ich mache auch für die Pädiatrie ein Plädoyer. Wir haben in der Pädiatrie stationär etwa 70 % Substanzen, die nicht zugelassen sind. Wir haben ganze Bereiche, die Onkologie, die Neonatologie, die nicht funktionieren würden, wenn sie auf den Substanzen beruhen würden, die zugelassen sind. Das heißt, wir wollen unterstützen, dass

die Daten und damit die Medikamente, die mit Wirksamkeit verfügbar sind, den Kindern und Jugendlichen auch tatsächlich zur Verfügung stehen und nicht – aus unserer Sicht überreguliert – „verboten“, das heißt nicht erstattungsfähig sind. Die Priorisierung ist nicht das Medikament, sondern das interdisziplinäre Setting für den Kopfschmerz und je nach Verlauf eine Eskalation mit zusätzlichen Disziplinen. In dieser Eskalation plädieren wir als Fachgesellschaft dazu, dass wirksame Substanzen den Status „ihr dürft sie einsetzen“ behalten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Prof. Heinen. – Frau Müller hat eine Nachfrage dazu. Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. Das hat schon einmal weitergeholfen. Ich habe mitgenommen: Patienten, die Sie genannt haben, die für Propranolol potenziell nicht geeignet sind, zum Beispiel aktive Sportler, weil der Puls von oben gedrückt wird, dann orthostatische Dysregulation, was gerade bei den häufig betroffenen jungen Frauen in der Pubertät ein häufiges Phänomen ist. Meine Frage ist: Wie sieht es mit Diabetes Typ 1 oder bei Jugendlichen oder Kindern aus, bei denen die Entwicklung eines metabolischen Syndroms droht? Wie wäre es da mit Propranolol? Das ist die eine Frage.

Die andere ist: Gibt es außer der von Ihnen erwähnten hemiplegischen Migräne noch andere sehr schwer verlaufende seltene Migräneformen im Kindesalter, bei denen Sie eine besondere Notwendigkeit sehen?

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

Herr Prof. Heinen (GNP): Bezogen darauf, ob es noch andere Indikationen gibt: Ja, es gibt die mit Migräne assoziierten aber nicht klassischen Migräneepisoden, wie beispielsweise das zyklische Erbrechen, das in seltenen Einzelfällen bis weit ins Jugendalter als Migräneäquivalent erhalten bleibt. Das ist eine ausgesprochen unangenehme Situation, bei der wir im Einzelfall immer wieder mit Topiramat Wirksamkeit herstellen. Damit ein Kind von diesem hohen Leiden – – Denn zyklisches Erbrechen heißt, die erbrechen ungefähr 20, 30 Mal, sind völlig ausgeknockt, erholen sich wie bei einer nichtbehandelten Migräneattacke durch den Schlaf. Der dauert aber zum Teil bis zu drei, vier Tage. Die gehören eher zu diesen, bei denen das klinisch länger ist. Ich würde zu der hemiplegischen Migräne mit ihrem genetischen Hintergrund noch die assoziierten und dort als Beispiel Migräneäquivalente wie das zyklische Erbrechen dazutun.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Prof. Heinen. – Herr Gaul, ergänzend.

PD Dr. Gaul (DMKG): Ich wollte das gleiche Krankheitsbild nennen. Ich habe nachgeschaut, wem ich zuletzt in dieser Altersgruppe Topiramat verschrieben habe. Das war ein kleiner Junge mit zyklischem Erbrechen. Der hatte Betablocker, Amitriptylin. Ich bin zwei Termine darum herumgeschlichen, ob ich Topiramat nehme oder nicht, und habe mich dann entschieden. Er ist mit einer Dosis von 75 Milligramm attackenfrei. Ich wüsste nicht, was man dem sonst noch hätte geben sollen. Wir haben das durchexerziert und das Topiramat als Letztes eingesetzt, weil es von den Nebenwirkungen sicherlich das ist, was am eindrücklichsten Nebenwirkungen machen kann. Die haben häufig schon eine Vortherapie, bevor sie in Spezialsprechstunden kommen, wie bei uns, bei Herrn Heinen oder Frau Gossrau.

Der Betablocker wird vom niedergelassenen Kinderarzt durchaus eingesetzt, und wir sind froh, dass wir noch etwas haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Gaul. – Herr PD Dr. Ebinger hat sich gemeldet.

PD Dr. Ebinger (GNP): Zuerst muss ich mich entschuldigen. Ich hatte technische Probleme. Ich spreche jetzt über mein Telefon. – Zum einen wollte ich die Frage von Frau Müller, was den Diabetes angeht – – Wir setzen dort Betablocker kritisch ein. Das heißt aber keine komplette Kontraindikation, aber das ist sicher etwas, wo wir es kritisch einsetzen. Eine weitere Gruppe sind die Koma-Patienten, bei denen wir die gar nicht geben können.

Weitere Patienten, bei denen ich diese Medikamente für extrem wichtig halte, sind Jugendliche, die – ob man das chronische Migräne oder eine Mischung aus chronischem Kopfschmerz vom Spannungstyp und einzelnen Migräneattacken nennt, das hängt von der Anzahl der Migräneattacken ab – in einem solchen Leidensdruck stehen, dass wir auch mit den verhaltensmedizinischen Maßnahmen, die ausführlich geschildert wurden, gar nicht an sie herankommen und bei denen wir unterstützend etwas brauchen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank für diese Ergänzung, Herr Dr. Ebinger. – Jetzt habe ich Herrn Dr. Carl auf der Rednerliste.

Herr Dr. Carl: Ich habe eine Frage an die Experten. Sie haben gerade versorgungsnah und eindringlich geschildert, wie individuell Sie mit den einzelnen wenigen Patienten, die diese beiden Substanzen benötigen, umgehen und sich die Indikation sorgfältig überlegen. Meine Frage geht in die Richtung: Wer verordnet diese Substanzen, wenn solche Patienten zu Ihnen in die Praxis kommen? Wer ist der Primärverordner, wenn ein Jugendlicher vielleicht schon mit Amitriptylin oder Topiramat kommt? Wer ist der Weiterverordner, wenn diese Patienten Ihre Spezialambulanz verlassen haben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Carl. – Wer macht das? – Frau Gossrau, dann Herr Heinen.

PD Dr. Gossrau (DMKG): Ich kann das an unserem Beispiel schildern. Es kommt kaum vor, dass jugendliche Patienten mit Migräne bereits beispielsweise mit einer Amitriptylin-Verordnung zu uns kommen. Wir sind in über 90 % der Fälle der Primärverordner. Es gibt sehr selten einen niedergelassenen Neuropädiater. Deshalb ist es wichtig, diese Behandlung in spezialisierte Hände zu legen, damit das nicht in der Masse passiert, sondern dass es die Kollegen sind, die sich gezielt mit Kopfschmerz bei Kindern und Jugendlichen beschäftigen und das Ganze entsprechend sorgsam nachbehandeln und begleiten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Gossrau. – Herr Heinen.

Herr Prof. Heinen (GNP): Ich kann das nur unterstützen und noch einmal die eingangs genannte Dimension – – Diese Medikamente – nehmen wir jetzt beide, Topiramat und Amitriptylin – werden nach den Daten der BARMER (von insgesamt über 400.000 Kindern und Jugendlichen!) zwischen sechs und elf Jahren bei den Kindern, die die Diagnose Kopfschmerz haben und deshalb bei einem Arzt sind, in unter 0,1 % eingesetzt. Das wird also ganz restriktiv eingesetzt. Das sind nicht die Medikamente wie Ibuprofen. Ibuprofen wird in dieser

Altersgruppe zu 60 % eingesetzt und diese beiden Substanzen unter 0,1%. Soweit wir das aus diesen BARMER-Daten ableiten können, kann hier wirklich nicht ein Regulierungsbedarf aus der Praxis, die eben restriktiv ist, abgeleitet werden. Diese Substanzen werden genauso, wie es Frau Gossrau sagt, von den Spezialisten, die in der jungen Altersgruppe ärztliche Erfahrung besitzen, eingesetzt – entweder der Kinderarzt mit Spezialisierung Neuropädiatrie oder die Kinderneurologie als Ambulanz oder Hochschulambulanz oder das Sozialpädiatrische Zentrum oder das Kinder-Schmerzzentrum oder der Kinder- und Jugendliche versorgende Neurologe. Es gibt wenige schmerztherapeutisch erfahrene und arbeitende Allgemeinmediziner, und es gibt den Neurologen, der sein Feld eigentlich mit der Jugend hat und nicht so sehr mit den jungen Kindern. Noch einmal mein Plädoyer: Die Realität ist, es wird restriktiv, das heißt richtig, eingesetzt.

Ich möchte das unterstützen, was Frau Gossrau sagt. Natürlich wollen wir im Gesundheitssystem, dass das kein Automatismus ist. Auch dazu noch ein Wort: In all unseren Leitlinien gibt es für die Prophylaxe keinen Automatismus, sondern überall steht – so wird sich auch verhalten –, wir machen es für eine Zeit zwischen drei und sechs Monaten. Dann wird akribisch reevaluiert und geschaut, ob das eine Medikation für die weitere Zeit ist oder nicht. Ich glaube, man kann in dem Gesundheitssystem sagen, das funktioniert auch. Diese automatische „ich bin einmal auf einem Medikament und irgendwann schaut keiner mehr, ob ich es noch brauche“, gibt es in der Realität mit Topiramat und Amitriptylin nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Heinen. – Ich habe noch eine Frage von Frau Grell. Bitte schön, Frau Dr. Grell.

Frau Dr. Grell: Meine Frage bezieht sich auf die Reevaluation. Herr Gaul hat dargestellt, wie schwierig es ist, die Wirksamkeit zu belegen und dass wir gute Effekte haben, 60 % bis 70 % hatten Sie gesagt, durch nichtmedikamentöse Maßnahmen, sodass man aus Kohortenstudien eigentlich nichts ableiten kann und insofern die Reevaluation des Einzelfalles, in dem sich auch etwas Nichtmedikamentöses geändert haben kann, ohne dass das bekannt ist, ganz in den Vordergrund rückt. Wann setzen Sie Topiramat ab, um zu schauen, ob die Migräne auch ohne Topiramat sistiert?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Heinen.

Herr Prof. Heinen (GNP): Konkret wird bei uns nach drei Monaten und nach sechs Monaten reevaluiert. Wir setzen bei den Patienten, bei denen Topiramat wirkt, 40 % der Patienten nach sechs Monaten ab. Nach einem Jahr sind von den initial Topiramat-Nehmenden nur noch etwa 30 % bis 35 % auf der Substanz. Wir haben in einem Kollektiv von über 700 Patienten keinen, der die Substanz länger als zwei Jahre nimmt. Das ist nicht repräsentativ. Das ist eine Zentrumserfahrung hier in München. Aber ich glaube, diese grundsätzliche restriktive Sichtweise der Medikamente ist zwischen den Neurologen, die, weil sie Kopfschmerzexperten sind, auch Jugendliche und Kinder sehen, bei den Kinderneurologen, die sich um dieses Krankheitsbild kümmern, unisono gleich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Prof. Heinen. – Sehen die anderen das genauso? – Frau Gossrau hat sich gemeldet.

PD Dr. Gossrau (DMKG): Ich möchte unterstützend hinzufügen: Unsere Zentrumserfahrung ist die, dass nach sechs bis zwölf Monaten der überwiegende Teil vom Medikament weg ist.

Bei Kindern und Jugendlichen ergeben sich im Verlauf viele Änderungen. Da muss man spontan reagieren und die Jugendlichen dreimonatlich wiedersehen. Dann sieht man: Es geht besser. Es wird weniger. Wir können uns erlauben, das Medikament schrittweise zu reduzieren, wieder wegzunehmen. Es ist das Ansinnen, die Jugendlichen mit so wenig wie möglich Medikamenten gut durch ihr Leben zu begleiten. Das ist der Sinn, und das soll nur ein Werkzeug darstellen, das wir temporär nutzen können, das wir so lange wie nötig aber so kurz wie möglich benutzen, und dann den Jugendlichen ohne Medikament ins weitere Leben lassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Ebinger, noch ergänzend?

PD Dr. Ebinger (GNP): Ich kann für das sozialpädiatrische Zentrum hier, nicht universitäres Haus, nur bestätigen, dass wir nach einem Vierteljahr schauen, wie wirksam es ist. Spätestens nach einem Jahr sind fast alle Patienten wieder ohne das Medikament. Das gilt allerdings nicht nur für diese Medikamente, sondern das gilt grundsätzlich für eine medikamentöse Prophylaxe, dass wir nach einem Jahr versuchen, herauszugehen und zu schauen, ob es nicht ohne geht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Ebinger. – Ich schaue in Richtung Frau Grell und Herrn Carl. Ist das damit beantwortet? – Herr Carl nickt. Frau Grell?

Frau Dr. Grell: Das ist nur alles ohne Evidenz. Oder gibt es irgendwo Evidenz abseits dieser großen randomisierten Studie von Powers in randomisierten Studien, die bei zyklischem Erbrechen oder bei einer anderen Migräneform belegen, dass es besser als Placebo ist?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Heinen.

Herr Prof. Heinen (GNP): Es gibt mehr als sieben randomized controlled trials, die genau diesen Fragen nachgehen und zum positiven Effekt der grundsätzlichen Wirksamkeit kommen. Diese CHAMP-Studie ist eine Studie. Wenn man sie in der Gewichtung zahlenmäßig zu anderen randomisierten, kontrollierten und verblindeten Studien stellt, ist diese Studie die Minorität und die anderen Studien die Majorität, mit Aktualisierung im Februar und Juli 2020 mit dort hinterlegten Evidenzen mit Größenordnungen von untersuchten Kindern zwischen +/- 50 und Maximum 280. Wenn eine Zusammenstellung und Aktualisierung hilfreich ist, mache ich das gerne, nicht gerade in zehn Minuten, aber das liefern wir sehr gerne.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Grell.

Frau Dr. Grell: Was haben Sie denn in der Anhörung bei der Off-Label-Expertengruppe geliefert? Mir ist nichts erinnerlich. Vielleicht helfen Sie mir da noch einmal.

Herr Prof. Heinen (GNP): Die Kinderneurologie ist bei der Anhörung der Expertengruppe, so es meine Person betrifft, nicht anwesend gewesen, was ich bedauere und was ich für nicht zielführend halte, weil die Kinderneurologie bezogen auf die kindliche Migräne die fachführende Gesellschaft ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Gaul, Sie waren dabei.

PD Dr. Gaul (DMKG): Ja. Ich war mit dem Gutachten, das abgeliefert wurde, nicht glücklich. Wir haben das mit ergänzenden Fragestellungen in die zweite Runde geschickt und darauf hingewiesen, dass es eine Reihe von Studien gibt. Der Gutachtenersteller war der Meinung, dass die Studie von Powers qualitativ alle anderen Studien so stark überragt, dass sie alle in den Schatten stellt und ein viel größeres Gewicht haben muss. Wir haben argumentiert, dass Topiramat in den USA für diese Altersgruppe aufgrund vorhandener Studie sogar zugelassen ist. Aber wir sind mit dem Argument nicht durchgedrungen. In der Off-Label-Gruppe sitzen drei Mitglieder mit Kopfschmerzerfahrung, Frau Prof. Holle-Lee, Herr Diener und ich. Wir haben alle in die gleiche Richtung gezogen, aber wir sind nicht die Mehrheit. Warum die Neuropädiater nicht drin sind, weiß ich nicht. Die Zusammensetzung der Off-Label-Gruppe entsteht nicht aus sich selbst heraus. Wir werden dafür berufen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Grell, dann Frau Müller.

Frau Dr. Grell: Die Off-Label-Expertengruppe macht eine öffentliche Anhörung. Ich hatte eigentlich mehr darauf abgehoben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Heinen.

Herr Prof. Heinen (GNP): Die Kinderneurologie als fachführende Gesellschaft für das Krankheitsbild Kopfschmerzen und Migräne im Kindesalter – Kopfschmerz ist der häufigste Grund, um überhaupt einem Arzt in seinem Leben als Kind vorgestellt zu werden – ist dort nicht eingeladen gewesen. Das bedauere ich nach wie vor. Ich sage nach wie vor auch: Da wir diese Differenzierungen der Fachgesellschaften in Deutschland haben, wäre es klug und meiner Meinung nach auch notwendig, diese bei solchen Anhörungen zu berücksichtigen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich will nicht weiter die Frage der höherwertigen Evidenz oder die Frage verfolgen, ob in der Powers-Studie die Patienten untersucht werden, um die es Ihnen hier speziell geht. Ich würde für uns gern noch einmal zusammenfassen, was ich auf unsere Fragen hin mitgenommen habe. Das eine ist, dass Patienten, für die Propranolol als zugelassene Option nicht geeignet ist, aktive Sportler sind, Patienten mit einer orthostatischen Dysregulation, Astmapatienten. Da sehen Sie eine völlige Kontraindikation, bei Diabetes Typ 1 nur eine partielle Kontraindikation. Die Erkrankung, für die Sie weitere Optionen besonders dringend benötigen, sind die hemiplegische Migräne und das zyklische Erbrechen. Das habe ich so mitgenommen.

Dann habe ich noch die Frage, ob ich die Verordner, danach hat Herr Dr. Carl gefragt, richtig verstanden habe, dass diese Last-Line-Option, wie Sie das beschrieben haben, primär von Kinderärzten mit einer Spezialisierung für Neuropädiatrie und von pädiatrischen Neurologen verordnet wird. Ist das soweit vollständig oder habe ich etwas falsch verstanden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Gaul, bitte.

PD Dr. Gaul (DMKG): Natürlich gibt es auch in der Erwachsenenneurologie Kopfschmerzsprechstunden, die Kinder mitbehandeln, wie Frau Gossrau, ich und einige andere das tun. Das sind in der Regel Kollegen, die über viele Jahre Kinder mitbehandeln, und wir verordnen das auch. Ich sehe an den Zuweisungen durchaus, dass Kinder aus

neuropädiatrischen Sprechstunden oder von niedergelassenen Neuropädiatern zu uns geschickt werden, die ihren Schwerpunkt klinisch oder wissenschaftlich auf der Epilepsie oder anderen Erkrankungen sehen. Das ist sicherlich ein Fach wie jedes andere, in dem es eine Schwerpunktbildung gibt. Das normale Kind mit Kopfschmerzen ist sicherlich in der hausärztlichen oder kinderärztlichen Versorgung. Die speziellen werden dann uns zugewiesen. Das mag in jeder Region unterschiedlich sein, wer die am Ende sieht.

Frau Dr. Müller: Darf ich dazu nachfragen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte.

Frau Dr. Müller: Ich habe die Erwachsenenneurologen mit einer Spezialisierung für Migräne. Das haben Sie gerade gesagt.

PD Dr. Gaul (DMKG): Kopfschmerz.

Frau Dr. Müller: Für Kopfschmerzen allgemein. Gibt es eine spezielle Spezialisierungsbezeichnung? Einen Facharzt gibt es dafür nicht. Oder geschieht das im Rahmen von Ambulanzen oder gibt es da etwas, was man – – Sonst wären alle Neurologen drin, die nicht alle auf Kopfschmerzen spezialisiert sind. Gibt es einen Bereich, das einzugrenzen?

PD Dr. Gaul (DMKG): Der normale Neurologe ist froh, wenn er keine Kinder sieht, weil er sich an sie nicht herantraut und sagt, unter 16 nehme ich in der Regel keinen. Die werden höchsten von ihren – – Die Mutter hat zum Beispiel Migräne und schleppt das Kind zu dem Neurologen mit, bei dem sie in Betreuung ist. Wenn es nur um Akuttherapie geht, dann wird das mitgemacht. Ansonsten werden die nicht dauerhaft in der Erwachsenenneurologie betreut werden. Das sind einzelne Sprechstunden und einzelne Leute, die da jahrelang Erfahrung haben.

Die Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft bietet eine Zertifizierung zum Kopfschmerzexperten an. Darin kommen auch die Kinderkopfschmerzen vor. Auf den Kongressen gibt es dazu immer schwerpunktmäßig Vorträge. Aber Leute, die wirklich viele sehen, sind wenige. Frau Gossrau sieht sicherlich viele. Wir sehen regelmäßig Kinder und einige andere auch. Aber das sind ausgewählte Leute. Das basiert auf klinischer Erfahrung, nicht auf irgendeiner Zusatzbezeichnung, die die Ärztekammer vergibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Also müsste man es umschreiben, Frau Müller, wenn Sie in die Richtung denken. Noch einmal die Nachfrage: Frau Müller hat eine Reihe von Kontraindikationen und Krankheitsbildern genannt, in denen wir das als Last-Line-Therapieoption in Betracht ziehen müssten. War das korrekt, was Frau Müller gesagt hat – bei Diabetes teilweise kontraindiziert, bei Sportlern, bei Asthma etc. pp. und die Krankheitsbilder, weil das zur Entscheidungsvorbereitung aus Sicht dessen, was Frau Müller im Augenblick denkt, wichtig sein könnte. Frau Müller, ich weiß nicht, was Sie denken, aber ich ahne es. War das korrekt? Diese Frage geht noch einmal die klinischen Experten. – Ich sehe Herrn Heinen, der nickt. Frau Gossrau und Herr Ebinger haben sich noch gemeldet. Danach würde ich einen Cut machen. Wir haben heute noch etwa 184 Tagesordnungspunkte. Frau Gossrau.

PD Dr. Gossrau (DMKG): Diese erste Frage, die Sie stellten, würde ich unterstützen. Das ist, denke ich, richtig angekommen. Noch einmal zu der Frage, ob es weitere Spezialisierungen gibt: Eine kleine Hilfestellung könnte sein, dass diejenigen Neurologen, die sich mit Kinderkopfschmerz beschäftigen, häufig die Zusatzbezeichnung „spezielle Schmerztherapie“ haben, was wiederum für Neurologen etwas Seltenes ist. So könnte man diese Gruppe der Behandelnden vielleicht formal etwas eingrenzen, wenn man dort einen Zusatzabschluss mit hineinnehmen möchte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Gossrau. – Herr Ebinger.

PD Dr. Ebinger (GNP): Was die Kontraindikation für Betablocker angeht, haben Sie das richtig erfasst. Als Indikationsgruppe wäre nur zyklisches Erbrechen und hemiplegische Migräne zu nennen. Das ist aus meiner Sicht zu eng. Es müssten Fälle von sehr großem Leidensdruck und häufigen Kopfschmerzen mit dabei sein, weil wir da oft mit dem Rücken an der Wand stehen und das probieren müssen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich schaue in die Runde. Gibt es noch Fragen, seitens der Bänke? – Ich sehe keine Wortmeldungen mehr. Dann können wir die Anhörung an der Stelle beenden. Herzlichen Dank, Frau Gossrau, Herr Gaul, Herr Heinen und Herr Ebinger, dass Sie uns doch sehr lange Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das, was hier erörtert worden ist, über Ihre schriftlichen Stellungnahmen hinaus, die selbstverständlich auch Gegenstand des Verfahrens sind, noch einmal erörtern, bevor wir so oder so eine Entscheidung treffen. Danke, dass Sie uns Ihre Zeit und vor allen Dingen Ihre Expertise geschenkt haben.

Damit beende ich an dieser Stelle diese Anhörung. Ich sage einmal, bis zum nächsten Mal, wir sehen uns nicht so häufig. Wir machen jetzt im normalen Unterausschuss weiter. Danke.

Schluss der Anhörung: 10:54 Uhr