

# Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über  
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:  
Anlage VI (Off-Label-Use) – Valproinsäure bei der  
Migräneprophylaxe im Erwachsenenalter

Vom 18. August 2022

## Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage .....</b>	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung .....</b>	<b>2</b>
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung.....</b>	<b>4</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf .....</b>	<b>4</b>
<b>5.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....</b>	<b>6</b>
<b>5.1</b>	<b>Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....</b>	<b>9</b>
<b>5.2</b>	<b>Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen .....</b>	<b>21</b>

## **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35c Absatz 1 SGB V werden dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) die Empfehlungen der vom BMG berufenen Expertengruppen zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse über die Anwendung von zugelassenen Arzneimitteln für Indikationen oder Indikationsbereiche, für die sie nach dem Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz/AMG) nicht zugelassen sind, zur Beschlussfassung zugeleitet.

Der Gemeinsame Bundesausschuss soll in der Richtlinie nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V (Arzneimittel-Richtlinie) festlegen, welche zugelassenen Arzneimittel in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten verordnungsfähig sind.

Die Regelungen der Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use) sind in Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) aufgeführt. Zum Zwecke der Konkretisierung dieses Abschnittes K ist eine Anlage VI angefügt.

In § 30 Absatz 1 des Abschnittes K der AM-RL sind die Voraussetzungen für eine Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln im Off-Label-Use aufgeführt. Voraussetzungen sind, dass

1. die Expertengruppen mit Zustimmung des pharmazeutischen Unternehmers eine positive Bewertung zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis über die Anwendung dieser Arzneimittel in den nicht zugelassenen Indikationen oder Indikationsbereichen als Empfehlung abgegeben haben,
2. der G-BA die Empfehlung in Anlage VI Teil A übernommen hat und
3. das pharmazeutische Unternehmen den bestimmungsgemäßen Gebrauch für die zulassungsüberschreitende Anwendung seines Arzneimittels anerkannt hat und dieses pharmazeutische Unternehmen in Anlage VI Teil A wirkstoff- und indikationsbezogen aufgeführt ist.

In Teil A der Anlage VI werden somit verordnungsfähige Arzneimittel in zulassungsüberschreitenden Anwendungen (Off-Label-Use) aufgelistet (gemäß § 30 Absatz 1 AM-RL), sowie die Angaben zur ggf. notwendigen Verlaufsdokumentation (gemäß § 30 Absatz 4 AM-RL). Bei der Umsetzung der Empfehlungen der Expertengruppe prüft der Gemeinsame Bundesausschuss, ob die Anwendung des Wirkstoffes in der Off-Label-Indikation medizinisch notwendig und wirtschaftlich ist.

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

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Mit E-Mail vom 9. Dezember 2021 wurde dem G-BA durch die Geschäftsstelle Kommissionen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) eine Überarbeitung der Bewertung der Expertengruppe Off-Label-Use nach § 35c Abs. 1 SGB V zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis in der Anwendung von Valproinsäure zur Migräneprophylaxe von Erwachsenen – Addendum 3 (Stand 8.11.2021) zugeleitet. Die entsprechende Bewertung und die Überarbeitung sind auch auf den Internetseiten des BfArM, [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de),

veröffentlicht. Infolge der Veröffentlichung dieser Überarbeitung hat das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) auch eine erneute Abfrage bei den betroffenen pharmazeutischen Unternehmen hinsichtlich einer Erklärung zur Anerkennung der betreffenden Anwendung als bestimmungsgemäßer Gebrauch (§ 84 AMG) vorgenommen.

Die Expertengruppe kommt in der Überarbeitung ihrer Bewertung zu folgendem Fazit:

*„Es gibt keine neuen Evidenzen, die Wirksamkeit von Valproinsäure in der Migräneprophylaxe Erwachsener bleibt also unangefochten. Vor dem Hintergrund der teratogenen Wirkungen und Entwicklungsstörungen nach Exposition gegen Valproinsäure in der Schwangerschaft, der – nachvollziehbaren - Unmöglichkeit auf Seiten des G-BA, die im Addendum 2 vorgeschlagenen Restriktionen bzgl. Verordnern umzusetzen, und des epidemiologischen Befundes, dass in Deutschland 14,8 % der Frauen (gegenüber 6,0 % der Männer) die kompletten Kriterien für Migräne erfüllen und dies insbesondere im empfängnisfähigen Alter (Porst et al. 2020), empfiehlt die Expertengruppe, den Off-Label-Use von Valproinsäure in der Migräneprophylaxe bei Frauen im empfängnisfähigen Alter auszuschließen. Ansonsten hat die Empfehlung der Expertengruppe aus dem Jahr 2008 Bestand.“*

Der Unterausschuss Arzneimittel ist nach Würdigung der Bewertung der Expertengruppe und der Beratungen der Arbeitsgruppe Off-Label-Use zu dem Ergebnis gekommen, die aktualisierte Empfehlung der Expertengruppe mit Änderungen im Teil A Abschnitt V der Anlage VI sowie einer neuen Regelung in Teil B umzusetzen. Von der bestehenden Regelung in Teil A Abschnitt V werden gebärfähige Patientinnen aufgrund der teratogenen Wirkungen von Valproinsäure ausgenommen. Insofern wird für diese Patientinnen die Verordnungsfähigkeit von Valproinsäure für die Migräneprophylaxe in Teil B der Anlage VI ausgeschlossen.

Es ergibt sich eine Abweichung von der Empfehlung der Expertengruppe dahingehend, dass der G-BA nicht allein auf das Kriterium des empfängnisfähigen Alters abstellt, sondern auch medizinische und genetische Gründe berücksichtigt, die eine Gebärfähigkeit ausschließen. Kriterien für nicht gebärfähige Patientinnen sind<sup>1</sup>:

- Alter von  $\geq 50$  Jahren und seit  $\geq 1$  Jahr auf natürliche Weise amenorrhöisch (eine Amenorrhö nach einer Krebstherapie oder während der Stillzeit schließt eine Gebärfähigkeit nicht aus),
- vorzeitige Ovarialinsuffizienz, die durch eine Fachärztin oder einen Facharzt für Gynäkologie bestätigt wurde,
- vorherige bilaterale Salpingo-Oophorektomie oder Hysterektomie,
- XY-Genotyp, Turner-Syndrom, Uterusagenesie.

Mit den Anpassungen in den Buchstaben a, d, e und h wird dem geänderten Fazit der Expertengruppe Rechnung getragen.

Da erneut kein pharmazeutischer Unternehmer eine Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs nach § 84 AMG abgegeben hat, bleibt die Nummer 3 der Regelung bestehen. Danach ist die Ziffer V erst ab dem Zeitpunkt anzuwenden, an dem ein Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Aktualisierung der Nummer 1 Buchstabe j infolge der Erklärung eines pharmazeutischen Unternehmers zur Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs in Kraft tritt. Für die Verordnungsfähigkeit des Off-Label-Use im Einzelfall bleibt die entsprechende Rechtsprechung des Bundessozialgerichts unberührt.

---

1 vgl. Fachinformationen für Arzneimittel mit den Wirkstoffen Thalidomid, Lenalidomid, Pomalidomid

### 3. Bürokratiekostenermittlung

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

### 4. Verfahrensablauf

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

Die AG Off-Label-Use hat am 8. Februar 2022 über Änderung der AM-RL in Anlage VI (Off-Label-Use) – Valproinsäure zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen beraten und die Beschlussvorlage zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens vorbereitet.

Der Unterausschuss hat in der Sitzung am 9. März 2022 nach 1. Kapitel § 10 Absatz 1 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO) die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens ist eine zustimmende Stellungnahme eingegangen, aus der sich kein Änderungsbedarf ergibt. Demzufolge wurde eine mündliche Anhörung nach § 91 Absatz 9 Satz 1 SGB V i. V. m. 1. Kapitel § 12 Absatz 2 Satz 2, 3. Spiegelstrich der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses nicht durchgeführt.

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

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Beschlussvorlage in der Sitzung am 12. Juli 2022 konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 18. August 2022 die Änderung der AM-RL in Anlage VI Teil A und B beschlossen.

#### Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Schreiben des BfArM vom 08.12.2021 und Übermittlung der Überarbeitung der Bewertung zur Off-Label-Anwendung von Valproinsäure zur Migräneprophylaxe (Addendum 3 vom 08.11.2021)		
AG Off-Label-Use	8. Februar 2022	Beratung zur Änderung der AM-RL; Anlage VI Teil A und B
Unterausschuss Arzneimittel	9. März 2022	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage zur Änderung der Anlage VI Teil A und B; Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	12. Juli 2022	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage VI Teil A in Abschnitt V und Teil B mit Ergänzung um eine Ziffer XVII.
Plenum	18. August 2022	Beschlussfassung

Berlin, den 18. August 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 5. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Absatz 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Der maßgeblichen Spitzenorganisation der Medizinprodukte-Hersteller wird beschränkt auf Richtlinienänderungen bezogen auf sonstige in die Arzneimittelversorgung einbezogene Leistungen nach § 31 SGB V 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.)	Schützenstraße 6a	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
Bundesverband Medizintechnologie e. V. (BVMed)	Reinhardtstraße 29b	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 e. V. (ABDA)	Heidestr. 7	10557 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e. V.	Axel-Springer-Str. 54b	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e. V.	Herzog-Heinrich-Str. 18	80336 München

<b>Organisation</b>	<b>Straße</b>	<b>Ort</b>
Gesellschaft für Phytotherapie e. V.	Postfach 10 08 88	18055 Rostock

Darüber hinaus wurde die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht. (BAnz AT 31.03.2022 B1).



## Bundesministerium für Gesundheit

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

Vom 9. März 2022

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hat am 9. März 2022 beschlossen, folgendes Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) einzuleiten:

Anlage VI (Off-Label-Use) – Valproinsäure zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen

Gemäß § 92 Absatz 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene zu den beabsichtigten Änderungen der AM-RL Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Den entsprechenden Entwurf zur Änderung der AM-RL wird zu diesem Zweck folgenden Organisationen und Verbänden mit der Bitte um Abgabe sachverständiger Stellungnahmen mit Schreiben vom 29. März 2022 zugeleitet:

Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI), Verband Forschender Arzneimittelhersteller (VFA), Bundesverband der Arzneimittelimporteure e. V. (BAI), Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH), Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e. V. (BIO Deutschland e. V.), Verband der Arzneimittelimporteure Deutschlands e. V. (VAD), Pro Generika e. V., Bundesverband Medizintechnologie e. V. (BVMed), Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z), Bundesvereinigung deutscher Apothekerverbände (ABDA), Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e. V., Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e. V., Gesellschaft für Phytotherapie e. V.

Das Stellungnahmerecht des BVMed ist beschränkt auf Änderungen der AM-RL, die sonstige in die Arzneimittelversorgung nach § 31 SGB V einbezogene Leistungen betreffen.

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

bis zum 2. Mai 2022

zu richten an:

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

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

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

Berlin, den 9. März 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

## 5.1 Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

An die  
Stellungnahmeberechtigten  
nach § 92 Abs. 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/uh

Datum:  
29. März 2022

Stellungnahmeverfahren über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL)  
Anlage VI (Off Label Use) – Valproinsäure zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 9. März 2022 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung einzuleiten. Anlage VI der AM-RL soll wie folgt geändert werden:

– Valproinsäure zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen

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

**2. Mai 2022**

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.

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**

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gern zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

## Erläuterungen zur Erstellung von Literaturlisten als Anlage Ihrer Stellungnahme

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur die beigefügte Tabellen-Vorlage „Literaturverzeichnis“.

Für jede Literaturstelle sind immer 3 Felder (Zeilen) vorgegeben. Bitte tragen Sie Autoren, Titel und Quellenangabe in die dafür vorgesehenen Zeilen entsprechend des u.a. Musters ein.

<i>Muster</i>	Nr.	Feldbezeichnung	Text
	1.	AU:	(Autoren, Körperschaft, Herausgeber: getrennt durch Semikolon)
		TI:	(Titel)
		SO:	(Quelle: Zeitschrift, Internetadresse, 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*] Niereninsuffizienz

	Nr.	Feldbezeichnung	Text
<i>Beispiel für Zeitschriftenartikel</i>	1	AU:	National Guideline Clearinghouse; National Kidney Foundation
		TI:	Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure
		SO:	Am J Kidney Dis / 35/6 Suppl 2 ( S1-140) /2000/
<i>Beispiel für Buchkapitel</i>	2	AU:	Druml W
		TI:	Ernährung bei Krankheiten der Niere. In: <b>Stein J, Jauch KW (Ed)</b> . Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie
		SO:	Berlin: Springer. 2003. S. 521-38
<i>Beispiel für Buch</i>	3	AU:	Stein J; Jauch KW (Eds)
		TI:	Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie
		SO:	Berlin: Springer. 2003
<i>Beispiel für Internetdokument</i>	4	AU:	National Kidney Foundation
		TI:	Adult guidelines. Maintenance Dialysis. Nutritional Counseling and Follow-Up
		SO:	<a href="http://www.kidney.org/professionals/doqi/doqi/nut_a19.html">http://www.kidney.org/professionals/doqi/doqi/nut_a19.html</a>
<i>Beispiel für HTA-Dokument</i>	5	AU:	Cummins C; Marshall T; Burls A
		TI:	Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) feeding in the enteral nutrition of dysphagic stroke patients
		SO:	Birmingham: WMHTAC.2000



# Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung  
eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der  
Arzneimittel-Richtlinie (AM RL):  
Anlage VI (Off-Label-Use) – Valproinsäure zur  
Migräneprophylaxe bei Erwachsenen

Vom 9. März 2022

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hat in seiner Sitzung am 9. März 2022 die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom T. Monat JJJJ (BAnz AT TT.MM.JJJJ B) geändert worden ist, beschlossen:

I. Abschnitt V der Anlage VI Teil A zur AM-RL wird wie folgt geändert:

1. Nummer 1 wird wie folgt geändert:

- a) In Buchstabe a „Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation)“ wird der erste Satz wie folgt gefasst: „Migräneprophylaxe von Erwachsenen ab 18 Jahren, ausgenommen gebärfähige Patientinnen, wenn eine Behandlung mit anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist.“
- b) Buchstabe d „Spezielle Patientengruppe“ wird wie folgt geändert:
  - aa. In Satz 1 wird das Wort „allen“ gestrichen.
  - bb. Nach Satz 1 wird folgender Satz eingefügt: „Ausgenommen sind gebärfähige Patientinnen (siehe Buchstabe e).“
  - cc. Sätze 1 und 2 werden zu einem Absatz zusammengefasst.
  - dd. Im letzten Absatz wird nach der Angabe „Für diese spezielle Patientengruppe“ die Angabe „mit Epilepsie oder bipolarer Störung“ eingefügt.
- c) Buchstabe e „Patientinnen und Patienten, die nicht behandelt werden sollten:“ wird wie folgt geändert:
  - aa. Der erste Spiegelstrich wird wie folgt gefasst:

„- Gebärfähige Patientinnen, schwangere und stillende Frauen sind in jedem Fall von der Behandlung auszunehmen.“
  - bb. Der zweite Spiegelstrich wird gestrichen.
- d) In Buchstabe h wird der letzte Satz gestrichen.

- II. Der Anlage VI wird im Teil B folgender Abschnitt angefügt:  
„XVII. Valproinsäure für die Migräneprophylaxe bei gebärfähigen Patientinnen“
- III. Die Änderungen der Richtlinie treten am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

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

Berlin, den 9. März 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

# Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über  
die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung  
der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL):  
Anlage VI (Off-Label-Use) – Valproinsäure zur  
Migräneprophylaxe bei Erwachsenen

Vom 9. März 2022

## Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
3.	Verfahrensablauf .....	4
3.1	Stellungnahmeberechtigte .....	5

## 1. Rechtsgrundlage

Nach § 35c Absatz 1 SGB V werden dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) die Empfehlungen der vom BMG berufenen Expertengruppen zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse über die Anwendung von zugelassenen Arzneimitteln für Indikationen oder Indikationsbereiche, für die sie nach dem Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz/AMG) nicht zugelassen sind, zur Beschlussfassung zugeleitet.

Der Gemeinsame Bundesausschuss soll in der Richtlinie nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V (Arzneimittel-Richtlinie) festlegen, welche zugelassenen Arzneimittel in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten verordnungsfähig sind.

Die Regelungen der Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use) sind in Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) aufgeführt. Zum Zwecke der Konkretisierung dieses Abschnittes K ist eine Anlage VI angefügt.

In § 30 Absatz 1 des Abschnittes K der AM-RL sind die Voraussetzungen für eine Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln im Off-Label-Use aufgeführt. Voraussetzungen sind, dass

1. die Expertengruppen mit Zustimmung des pharmazeutischen Unternehmers eine positive Bewertung zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis über die Anwendung dieser Arzneimittel in den nicht zugelassenen Indikationen oder Indikationsbereichen als Empfehlung abgegeben haben,
2. der G-BA die Empfehlung in Anlage VI Teil A übernommen hat und
3. das pharmazeutische Unternehmen den bestimmungsgemäßen Gebrauch für die zulassungsüberschreitende Anwendung seines Arzneimittels anerkannt hat und dieses pharmazeutische Unternehmen in Anlage VI Teil A wirkstoff- und indikationsbezogen aufgeführt ist.

In Teil A der Anlage VI werden somit verordnungsfähige Arzneimittel in zulassungsüberschreitenden Anwendungen (Off-Label-Use) aufgelistet (gemäß § 30 Absatz 1 AM-RL), sowie die Angaben zur ggf. notwendigen Verlaufsdokumentation (gemäß § 30 Absatz 4 AM-RL). Bei der Umsetzung der Empfehlungen der Expertengruppe prüft der Gemeinsame Bundesausschuss, ob die Anwendung des Wirkstoffes in der Off-Label-Indikation medizinisch notwendig und wirtschaftlich ist.

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

## 2. Eckpunkte der Entscheidung

Mit E-Mail vom 9. Dezember 2021 wurde dem G-BA durch die Geschäftsstelle Kommissionen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) eine Überarbeitung der Bewertung der Expertengruppe Off-Label-Use nach § 35c Abs. 1 SGB V zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis in der Anwendung von Valproinsäure zur Migräneprophylaxe von Erwachsenen - Addendum 3 (Stand 8.11.2021) zugeleitet. Die entsprechende Bewertung

und die Überarbeitung sind auch auf den Internetseiten des BfArM, [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de), veröffentlicht.

Die Expertengruppe kommt in der Überarbeitung ihrer Bewertung zu folgendem Fazit:

*„Es gibt keine neuen Evidenzen, die Wirksamkeit von Valproinsäure in der Migräneprophylaxe Erwachsener bleibt also unangefochten. Vor dem Hintergrund der teratogenen Wirkungen und Entwicklungsstörungen nach Exposition gegen Valproinsäure in der Schwangerschaft, der – nachvollziehbaren - Unmöglichkeit auf Seiten des G-BA, die im Addendum 2 vorgeschlagenen Restriktionen bzgl. Verordnern umzusetzen, und des epidemiologischen Befundes, dass in Deutschland 14,8 % der Frauen (gegenüber 6,0 % der Männer) die kompletten Kriterien für Migräne erfüllen und dies insbesondere im empfängnisfähigen Alter (Porst et al. 2020), empfiehlt die Expertengruppe, den Off-Label-Use von Valproinsäure in der Migräneprophylaxe bei Frauen im empfängnisfähigen Alter auszuschließen. Ansonsten hat die Empfehlung der Expertengruppe aus dem Jahr 2008 Bestand.“*

Der Unterausschuss Arzneimittel ist nach Würdigung der Überarbeitung der Bewertung der Expertengruppe und der Beratungen der Arbeitsgruppe Off-Label-Use zu dem Ergebnis gekommen, die aktualisierte Empfehlung der Expertengruppe mit Änderungen im Teil A Abschnitt V der Anlage VI sowie einer neuen Regelung in Teil B umzusetzen. Von der bestehenden Regelung in Teil A Abschnitt V werden gebärfähige Patientinnen aufgrund der teratogenen Wirkungen von Valproinsäure ausgenommen. Insofern wird für diese Patientinnen die Verordnungsfähigkeit von Valproinsäure für die Migräneprophylaxe in Teil B der Anlage VI ausgeschlossen.

Es ergibt sich eine Abweichung von der Empfehlung der Expertengruppe dahingehend, dass der G-BA nicht allein auf das Kriterium des empfängnisfähigen Alters abstellt, sondern auch medizinische und genetische Gründe berücksichtigt, die eine Gebärfähigkeit ausschließen. Kriterien für nicht gebärfähige Patientinnen sind<sup>1</sup>:

- Alter von  $\geq 50$  Jahren und seit  $\geq 1$  Jahr auf natürliche Weise amenorrhöisch (eine Amenorrhö nach einer Krebstherapie oder während der Stillzeit schließt eine Gebärfähigkeit nicht aus),
- vorzeitige Ovarialinsuffizienz, die durch eine Fachärztin oder einen Facharzt für Gynäkologie bestätigt wurde,
- vorherige bilaterale Salpingo-Oophorektomie oder Hysterektomie,
- XY-Genotyp, Turner-Syndrom, Uterusagenesie.

Mit den Anpassungen in den Buchstaben a, d, e und h wird dem geänderten Fazit der Expertengruppe Rechnung getragen.

Abschnitt j) „Zustimmung des pharmazeutischen Unternehmers“ wird mit abschließender Beschlussfassung um die pharmazeutischen Unternehmer ergänzt werden, die eine zustimmende Erklärung zum bestimmungsgemäßen Gebrauch ihrer Valproinsäure-haltigen Arzneimittel abgegeben haben. Unter der Voraussetzung des Vorliegens entsprechender Erklärungen wird die Nummer 3 der derzeit bestehenden Regelung aufgehoben werden.

---

<sup>1</sup> vgl. Fachinformationen für Arzneimittel mit den Wirkstoffen Thalidomid, Lenalidomid, Pomalidomid

### 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, den vom GKV-Spitzenverband benannten Mitgliedern sowie den Vertretern/Vertreterinnen der Patientenorganisationen zusammensetzt.

Die AG Off-Label-Use hat am 8. Februar 2022 über Änderung der AM RL in Anlage VI (Off-Label-Use) – Valproinsäure zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen beraten und die Beschlussvorlage zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens vorbereitet.

Der Unterausschuss hat in der Sitzung am 9. März 2022 nach 1. Kapitel § 10 Absatz 1 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO) die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

#### Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Schreiben des BfArM vom 08.12.2021 und Übermittlung der Überarbeitung der Off-Label-Anwendung von Valproinsäure zur Migräneprophylaxe (Addendum 3 vom 08.11.2021)		
AG Off-Label-Use	8. Februar 2022	Beratung zur Änderung der AM-RL; Anlage VI Teil A und B
Unterausschuss Arzneimittel	9. März 2022	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage zur Änderung der Anlage VI Teil A und B Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage VI

Zum Zeitpunkt der Einleitung des Stellungnahmeverfahrens stellen die vorliegenden Tragenden Gründe den aktuellen Stand der Zusammenfassenden Dokumentation dar, welche den stellungnahmeberechtigten Organisationen zur Verfügung zu stellen sind (1. Kapitel § 10 Abs. 2 VerfO).

Als Frist zur Stellungnahme ist ein Zeitraum von 4 Wochen vorgesehen.

Eine Stellungnahme zur Richtlinienänderung ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive einem standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, kann berücksichtigt werden.

Mit Abgabe einer Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in den Tragenden Gründen bzw. in der Zusammenfassenden Dokumentation wiedergegeben werden kann. Diese Dokumente werden jeweils mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

### 3.1 Stellungnahmeberechtigte

Gemäß § 92 Absatz 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Der maßgeblichen Spitzenorganisation der Medizinprodukte-Hersteller wird beschränkt auf Richtlinienänderungen bezogen auf sonstige in die Arzneimittelversorgung einbezogene Leistungen nach § 31 SGB V Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben.

Folgende Organisationen werden angeschrieben:

Organisation	Straße	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
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.)	Schützenstraße 6a	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
Bundesverband Medizintechnologie e. V. (BVMed)	Reinhardtstraße 29b	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 e. V. (ABDA)	Heidestr. 7	10557 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e. V.	Axel-Springer-Str. 54b	10117 Berlin

Organisation	Straße	Ort
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 9. März 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 5.2 Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen

<b>Organisation</b>	<b>Eingangsdatum</b>
Novartis Pharma GmbH	26.04.2022

Es handelt sich um eine zustimmende Stellungnahme, aus der sich kein Änderungsbedarf ergibt. Demzufolge ist eine mündliche Anhörung nach § 91 Absatz 9 Satz 1 SGB V i. V. m. 1. Kapitel § 12 Absatz 2 Satz 2, 3. Spiegelstrich der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses nicht durchzuführen.