

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, 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 sind¹:

- Alter von ≥ 50 Jahren und seit ≥ 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.

¹ 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 Ärztegesellschaften 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