

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: Gabapentin zur Behandlung der Spastik im Rahmen der Multiplen Sklerose

Vom 9. Juli 2013

Inhalt

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

1. Rechtsgrundlage

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

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

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

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

1. dass die Expertengruppen mit Zustimmung des pharmazeutischen Unternehmers eine positive Bewertung zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis über die Anwendung dieser Arzneimittel in den nicht zugelassenen Indikationen oder Indikationsbereichen als Empfehlung abgegeben haben

und

2. dass der G-BA die Empfehlung in Anlage VI Teil A übernommen hat.

In Teil A der Anlage VI werden somit verordnungsfähige Arzneimittel in zulassungsüberschreitenden Anwendungen (Off-Label-Use) aufgelistet (gemäß § 30 Abs. 1 AM-RL), sowie die Angaben zur ggf. notwendigen Verlaufsdocumentation (gemäß § 30 Abs. 4 AM-RL). Notwendige Voraussetzungen dafür sind die Zustimmung des pharmazeutischen Unternehmers sowie eine positive Empfehlung durch die Expertengruppe. Bei der Umsetzung der Empfehlungen der Expertengruppe prüft der Gemeinsame Bundesausschuss, ob die Anwendung des Wirkstoffes in der Off-Label-Indikation medizinisch notwendig und wirtschaftlich ist.

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Mit Briefdatum vom 6. Februar 2013 ist dem G-BA durch die Geschäftsstelle Kommissionen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) eine aktualisierte Bewertung (Stand: 1. Revision 11.12.2012) der Expertengruppe Off-Label im Bereich Neurologie/Psychiatrie nach § 35c Abs. 1 SGB V zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis zur Anwendung von Gabapentin zur Behandlung der Spastik im Rahmen der Multiplen Sklerose zur Umsetzung in der Arzneimittel-Richtlinie zugeleitet worden.

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

Die vom Unterausschuss Arzneimittel eingesetzte Arbeitsgruppe „Off-Label-Use“ hat die Empfehlung der Expertengruppe zur Anwendung von Gabapentin zur Behandlung der Spastik im Rahmen der Multiplen Sklerose überprüft.

Die Expertengruppe kommt zu folgendem Fazit:

„Der Off-Label-Einsatz von oralem Gabapentin zur Therapie der spastischen Bewegungsstörung (Tetra-, Paraspastik) und nächtlicher schmerzhafter Spasmen bei generalisierter Spastik bei MS des Erwachsenen ist gerechtfertigt, wenn für die Spastik bei MS zugelassene Antispastika wegen Unverträglichkeit, unerwünschter Wirkungen oder fehlender Wirksamkeit nicht angewendet werden können.

Die niedrigste wirksame Dosis scheint nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis um 1200 mg /die zu liegen (Mueller et al. 1997); Dosisfindungsstudien zur Therapie der Spastik bei MS sind nicht veröffentlicht, allerdings wird der wirksame Dosisbereich von Cutter et al.(2000) mit 2700 mg/die angegeben. Formica et al. (2005) geben 2700 - 3600 mg als wirksame Tagesdosis an.

Eine Kombination mit anderen Antispastika (Add-on-Therapie) ist fallindividuell möglich bei sorgfältiger Überwachung der klinischen Wirkung.“

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

„XX. Gabapentin zur Behandlung der Spastik im Rahmen der Multiplen Sklerose“
umzusetzen.

3. Verfahrensablauf

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens sowie zur Auswertung der Stellungnahmen hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt.

In der Sitzung am 9. Juli 2013 wurde im Unterausschuss Arzneimittel die Bewertung der Expertengruppe zur Anwendung von Gabapentin zur Behandlung der Spastik im Rahmen der Multiplen Sklerose als Empfehlung angenommen und deren Umsetzung in die Arzneimittel-Richtlinie abschließend beraten und konsentiert.

Der Unterausschuss hat in der Sitzung am 9. Juli 2013 nach Kapitel 1 § 10 Abs. 1 der Verfahrensordnung des G-BA die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Übermittlung der aktualisierten Bewertung der Expertengruppe Off-Label mit Schreiben vom 6. Februar 2013		
Sitzung der AG Off-Label-Use	10. April 2013	Beratung der Umsetzung der Empfehlung der Expertengruppe zu Gabapentin zur Behandlung der Spastik im Rahmen der Multiplen Sklerose
Sitzung des Unterausschuss Arzneimittel	9. Juli 2013	Annahme der Empfehlung, Konsentierung der Beschlussvorlage und 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 (Kapitel 1 § 10 Abs. 2 Verfahrensordnung G-BA).

Als Frist zur Stellungnahme wird 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.

Gemäß § 92 Abs. 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 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
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e. V.	Reinhardtstraße 37	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e. V. (BAI)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)	Uwierstraße 73	53173 Bonn
Gesellschaft für Phytotherapie e. V.	Postfach 10 08 88	18055 Rostock
Pro Generika e. V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e. V.	Roggenstraße 82	70794 Filderstadt
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Deutsches Apothekerhaus Jägerstraße 49/50	10117 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin

Gemäß § 91 Abs. 5 SGB V i. V. m. 1. Kapitel § 11 Abs. 2 der Verfahrensordnung des G-BA wird zudem der Bundesärztekammer Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben, da ein allgemeiner Hinweis zur Meldung von Nebenwirkungen aufgenommen werden soll.

Darüber hinaus wird die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht.

Berlin, den 9. Juli 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

4. Bewertungsverfahren

4.1 Bewertungsgrundlage

Die Expertengruppe Off-Label im Bereich Neurologie/Psychiatrie kommt in ihrer Bewertung (Empfehlung an den G-BA in der Fassung: 1. Revision 11.12.2012) zur Anwendung von Gabapentin zur Behandlung der Spastik im Rahmen der Multiplen Sklerose zu folgendem Fazit als Empfehlung an den Gemeinsamen Bundesausschuss:

„13.1 Off-Label-Indikation/Anwendungsgebiet

Spastik bei Multipler Sklerose, wenn mit den dafür zugelassenen Substanzen bei angemessener Dosierung und Anwendungsdauer keine ausreichende Linderung erzielt werden konnte oder Unverträglichkeit vorliegt.

13.2 Angabe des Behandlungsziels

Linderung des gesteigerten, spastischen Muskeltonus und Reduktion der Häufigkeit schmerzhafter krampfartiger Muskeltonussteigerungen (Spasmen, Myoklonien).

13.3 Welche Wirkstoffe sind für das entsprechend Anwendungsgebiet zugelassen?

Im Geltungsbereich des AMG sind folgende Arzneimittel zur Behandlung der Spastik bei Multipler Sklerose zugelassen:

13.3.1 Baclofen

Anwendungsgebiete:

Spastizität der Skelettmuskulatur, die auf einer der folgenden Erkrankungen beruht: Multiple Sklerose, Rückenmarkserkrankungen oder -verletzungen, Spastizität zerebralen Ursprungs.

(Fachinformation für Lioresal® 5, 10, 25 Novartis Pharma GmbH, Stand der Information März 2010)

13.3.2. Baclofen (intrathekal)

Anwendungsgebiete:

Schwere chronische Spastizität bei Multipler Sklerose, nach Verletzungen des Rückenmarks oder zerebraler Genese, die mit einer medikamentösen Standardtherapie nicht erfolgreich behandelt werden kann.

Infusionslösungen 10 mg/20ml und 10 mg/5 ml zur Befüllung implantierter Pumpsysteme.

Ein mögliches Ansprechen auf eine intrathekale Baclofen-Anwendung bei schwerer chronischer Spastizität kann durch ein- oder mehrmalige intrathekale Gabe von Baclofen im Rahmen einer therapeutischen Lumbalpunktion mit Applikation von Injektionslösung 0,05 mg/1 ml getestet werden.

(Fachinformation für Lioresal® Intrathekal, Novartis Pharma GmbH, Stand der Information März 2010)

13.3.3 Tizanidinhydrochlorid

Anwendungsgebiete:

Neurogene Muskelspasmen und Spastizität als Folge von: Multipler Sklerose, Schädigungen des Rückenmarks durch degenerative, entzündliche oder traumatische Prozesse, Schädigungen des Gehirns durch Gefäßprozesse, Hirntraumen oder im frühen Kindesalter (infantile Zerebralparese).

(Fachinformation für Sirdalud®, Novartis Pharma GmbH, Stand der Information Juni 2007)

13.3.4 Nabiximols - Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC) + Cannabidiol (CBD) –

Anwendungsgebiet:

Dieses Arzneimittel wird angewendet als Zusatzbehandlung für eine Verbesserung von Symptomen bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von Multipler Sklerose (MS), die nicht angemessen auf eine andere antispastische Arzneimitteltherapie angesprochen haben und die eine klinisch erhebliche Verbesserung von mit der Spastik verbundenen Symptomen während eines Anfangstherapieversuchs aufzeigen.

(Stand: 18.05.2011)

13.4 Nennung der speziellen Patientengruppe

Patienten mit Multipler Sklerose und spastischer Bewegungsstörung (Tetra- oder Paraspastik) und/oder schmerzhafte Spasmen. Einschränkungen hinsichtlich anderer Begleiterkrankungen bestehen nach dem aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisstand (10/2012) nicht bzw. entsprechen der aktuellen Fachinformation für die zugelassenen Anwendungsgebiete.

13.5 ggf. Nennung der Patienten, die nicht behandelt werden sollen

Gegenanzeigen entsprechen denen der aktuellen Fachinformation für die zugelassenen Anwendungsgebiete.

13.6 Dosierung

Gabapentin soll einschleichend mit einer Einzeldosis von 100 mg 3 - 4 x täglich eindosiert werden. Die Aufdosierung erfolgt nach klinischer Wirkung. Die minimale Wirkdosis liegt bei 1200 mg/die (Mueller et al. 1997); eine optimale Wirkung wird für Dosen zwischen 2700 und 3600 mg/die angegeben (Formica et al. 2005).

13.7 Behandlungsdauer

Ein responder-Status kann 1 - 2 Wochen nach Erreichen der Zieldosis von 1200 mg/die beurteilt werden. Die Behandlungsdauer richtet sich nach Erfordernis und klinischer Wirkung auf das Zielsymptom. Die Behandlung ist zu beenden, wenn keine Wirksamkeit erkennbar ist. Gabapentin sollte dabei ausschleichend reduziert werden, da bei plötzlichem Absetzen die Gefahr von Krampfanfällen besteht.

13.8 Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?

Die Behandlung muss abgebrochen werden bei Unverträglichkeit (siehe aktuelle Fachinformation für die zugelassenen Anwendungsgebiete).

13.9 Nebenwirkungen/Wechselwirkungen, wenn diese über die der aktuellen Fachinformation für die zugelassenen Indikationen hinausgehen oder dort nicht erwähnt sind

keine

13.10 Weitere Besonderheiten

Der Zeitraum, nach dessen Ablauf eine Überprüfung neuer Behandlungsdaten erforderlich ist, wird auf 2 Jahre festgelegt.

14. Bemerkungen der Expertengruppe

Keine.“

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

4.2 Bewertungsentscheidung

Die Umsetzung der Empfehlung erfolgt durch Ergänzung der Anlage VI in Teil A um

„XX. Gabapentin zur Behandlung der Spastik im Rahmen der Multiplen Sklerose“.

Änderungen im Vergleich zum ergänzenden Fazit der Expertengruppe ergeben sich hinsichtlich der Angabe zugelassener Wirkstoffe zur Behandlung der Spastik im Rahmen der Multiplen Sklerose sowie der Dosierung von Gabapentin.

Im Einzelnen hierzu:

Bei der Angabe der zugelassenen Wirkstoffe zur Behandlung der Spastik im Rahmen der Multiplen Sklerose entfällt die Ergänzung des Wortlautes der zugelassenen Anwendungsgebiete.

Die Expertengruppe führt im Hinblick auf die Dosierung von Gabapentin aus, dass „die minimale Wirkdosis [...] bei 1200 mg/die (Mueller et al. 1997) [liegt]; eine optimale Wirkung wird für Dosen zwischen 2700 und 3600 mg/die angegeben (Formica et al. 2005)“.

Als zugrundeliegendes Material für die Bewertung wurden klinische Studien, die prospektiv und wenigstens einfach verblindet und randomisiert oder im Über-Kreuz-Design an Patienten mit gesicherter, mindestens klinisch definitiver Multipler Sklerose mit dem Ziel, den Effekt von Gabapentin auf die spastische Muskeltonuserhöhung zu erfassen, durchgeführt worden sind, extrahiert (vgl. Abschnitt 8 Auswahlkriterien für Studien).

In Abschnitt 9 der Bewertung wird ausgeführt, dass zwei plazebokontrollierte doppelblinde Studien mit Gabapentin zur Spastik bei Multipler Sklerose identifiziert (Mueller et al. 1997 und Cutter et al. 2000), „als der Beurteilung zugrunde liegendes Material extrahiert worden [sind]. Auf diesen Studien basiert auch die Bewertung der Substanz als Reservemedikament gegen Spastik bei MS-Patienten der neuen Leitlinien der DGN (www.dgn.org; 2012; s.a. Übersichten von Lapeyre et al. 2010 und Heinzlef et al. 2012).“

Die unter 9.3.1 beschriebene Studie von Formica et al. 2005 wurde von der Bewertung ausgeschlossen. In der Studie wird Wirksamkeit und Sicherheit von Gabapentin in Dosierungen zwischen 2,7 und 3,6 g/Tag in der Behandlung der Spastizität durch eine Läsion des ersten Motoneurons untersucht. Aus dem abstract in Englisch wird für die Expertengruppe nicht klar, ob es sich bei den untersuchten Patienten (auch) um solche mit gesicherter MS gehandelt haben könnte.

Da die Studie von Formica et al. 2005 nicht den definierten Auswahlkriterien entspricht, ist nicht nachvollziehbar, dass diese dennoch zur Begründung einer Dosierung von Gabapentin bis 3600 mg/die herangezogen wird.

Ausgehend von den in die Bewertung einbezogenen Studien von Mueller et al. 1997 und Cutter et al. 2000 lässt sich eine Dosierung zwischen 1200 mg/die bis 2700 mg/die ableiten, wie auch in der DGN / KKNMS Leitlinie zur Diagnose und Therapie der MS angegeben (DGN / KKNMS Leitlinie zur Diagnose und Therapie der MS – Online-Version, Stand: 12.04.2012, http://www.dmsg.de/dokumentearchiv/dgnkknms_msll_20120412_final.pdf).

Hinsichtlich Nebenwirkungen/Wechselwirkungen, wenn diese über die der aktuellen Fachinformation für die zugelassenen Indikationen hinausgehen oder dort nicht erwähnt sind, wird darauf hingewiesen, dass nach der Berufsordnung der Ärzte Verdachtsfälle von Nebenwirkungen, deren Art, Ausmaß oder Ergebnis von den in der Fachinformation

genannten abweichen, der AkdÄ bzw. der zuständigen Bundesoberbehörde zu melden sind und für Patienten die Möglichkeit besteht, Nebenwirkungen direkt an die Bundesoberbehörden zu melden.