

# Tragende Gründe



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

## **zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage VI - Off-Label-Use: Gabapentin zur Behandlung der Spastik im Rahmen der Multiplen Sklerose**

Vom 23. Januar 2014

### **Inhalt**

<b>1. Rechtsgrundlage .....</b>	<b>2</b>
<b>2. Eckpunkte der Entscheidung .....</b>	<b>3</b>
<b>3. Bürokratiekosten .....</b>	<b>4</b>
<b>4. Verfahrensablauf .....</b>	<b>4</b>

## 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](http://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.

Aus den im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens eingegangenen Stellungnahmen haben sich keine Änderungen zum Richtlinienentwurf ergeben.

Insbesondere die Studien von Mueller et al. 1997 und Cutter et al 2000 sowie der Cochrane-Review von Shakespeare et al. 2003 wurden bereits in die Bewertung durch die Expertengruppe, inwieweit die Datenlage für die Anerkennung eines Off-Label-Use ausreicht, mit einbezogen.

Auch die Aussagen zum Einsatz von Gabapentin bei MS-bedingter Spastik in dem zusätzlich angeführten HTA-Bericht „Treatments for spasticity and pain in multiple sclerosis: a systematic review“ (Beard et al. 2003) basieren auf den Studien von Mueller et al. 1997 und Cutter et al 2000. Demnach wird die aus diesen Studien abgeleitete Evidenz für eine Wirksamkeit von Gabapentin bei MS-bedingter Spastik nicht Frage gestellt, wenngleich zusätzliche Langzeitdaten für erforderlich gehalten werden. („These two studies provide some evidence that gabapentin is effective in alleviating clinical measures of spasticity, at least in the short term. The longer term effect of the drug on spasticity is not established, but on the basis of these findings, warrants further investigation.“ Ausweislich der Bewertung der Expertengruppe weisen Fallbeobachtungen und Fallserien ergänzend darauf hin, dass mit Gabapentin „eine alltagsrelevante Besserung einer Spastik bei einer geringen Nebenwirkungsrate über Wochen bis Monate erreicht werden kann“. Die Expertengruppe

geht deshalb davon aus, dass „ein längerfristiger Nutzen bei dauerhafter Therapie“ durch diese Untersuchungen nahe liegt.

Bei der Studie von Starck et al. 2009 handelt es sich um eine vergleichende Untersuchung der Wirksamkeit von Memantine und Gabapentin an 11 MS-Patienten mit einem erworbenen Pendelnystagmus. Die dabei beobachteten Nebenwirkungen (Muskelschwäche, Zunahme der Ataxie, Ermüdung, gesteigerte Spastik, Schwindel und Ruhelosigkeit) werden in ähnlicher Weise auch im Abschnitt Nebenwirkungen der Fachinformation gelistet. Aufgrund der geringen Zahl untersuchter Patienten, die Gabapentin auch nicht aufgrund einer MS-bedingten Spastik sondern wegen eines Pendelnystagmus erhielten, lassen sich hieraus keine Rückschlüsse zu möglichen Nebenwirkungen von Gabapentin speziell bei der Behandlung der Spastik im Rahmen der Multiplen Sklerose, die über die Fachinformation für die zugelassenen Indikation hinausgehen, ableiten.

### **3. Bürokratiekosten**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine Informationspflichten für Leistungserbringerinnen und Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. 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 dem 1. Kapitel § 10 Abs. 1 der Verfahrensordnung des G-BA die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens sind zwei Stellungnahmen eingegangen. Eine mündliche Anhörung wurde jedoch nicht durchgeführt, da die Stellungnahmeberechtigten von ihrem Recht auf Anhörung keinen Gebrauch gemacht haben.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Beschlussvorlage in der Sitzung am 10. Dezember 2013 ohne weitere Änderungen konsentiert.

### 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
Unterausschuss Arzneimittel	10. September 2013	Beratung über eingegangene Stellungnahmen; Terminierung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. Oktober 2013	Termin der mündlichen Anhörung (entfallen)
Unterausschuss Arzneimittel	10. Dezember 2013	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage VI
Plenum	23. Januar 2014	Beschlussfassung

Berlin, den 23. Januar 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hecken