



**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>A. Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>2</b>
1. Rechtsgrundlage .....	2
2. Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3. Bürokratiekosten .....	4
4. Verfahrensablauf.....	4
5. Beschluss.....	6
6. Anlagen.....	9
6.1 Prüfung nach § 94 Abs. 1 SGB V .....	9
6.2 Veröffentlichung im Bundesanzeiger .....	10
<b>B. Bewertungsverfahren .....</b>	<b>13</b>
1. Bewertungsgrundlage .....	13
2. Bewertungsentscheidung .....	15
<b>C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens .....</b>	<b>17</b>
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	19
2. Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen .....	38
3. Auswertung der Stellungnahmen.....	38

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **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 in 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 naheliegt.

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

# 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

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 23. Januar 2014 beschlossen, die 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 20.02.2014 (BAnz AT 12.03.2014 B2), wie folgt zu ändern:

- I. Der Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie wird in Teil A eine Ziffer XX. wie folgt angefügt:
  - „XX. Gabapentin zur Behandlung der Spastik im Rahmen der Multiplen Sklerose
  1. Hinweise zur Anwendung von Gabapentin zur Behandlung der Spastik bei Multipler Sklerose gemäß § 30 Abs. 2 AM-RL
    - a) Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation):

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

Linderung des gesteigerten, spastischen Muskeltonus und Reduktion der Häufigkeit schmerzhafter krampfartiger Muskeltonussteigerungen (Spasmen, Myoklonien).
    - c) Folgende Wirkstoffe sind zur Behandlung der Spastik im Rahmen der Multiplen Sklerose zugelassen:

Baclofen (oral), Baclofen (intrathekal),  
Tizanidinhydrochlorid,  
Nabiximols - Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC) + Cannabidiol (CBD)

d) Spezielle Patientengruppe:

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

e) Nennung der Patienten, die nicht behandelt werden sollen:

Gegenanzeigen entsprechen denen der aktuellen Fachinformation für die zugelassenen Anwendungsgebiete.

f) Dosierung:

Gabapentin soll einschleichend mit einer Einzeldosis von 100 mg 3 bis 4 x täglich eindosiert werden. Die Aufdosierung erfolgt nach klinischer Wirkung. Die Wirkdosis liegt zwischen 1200 mg/die (Mueller et al. 1997) und 2700 mg/die (Cutter et al. 2000).

g) Behandlungsdauer:

Ein responder-Status kann 1 bis 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.

h) Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?

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

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

Nach der Berufsordnung der Ärzte sind Verdachtsfälle von Nebenwirkungen, deren Art, Ausmaß oder Ergebnis von den in der Fachinformation genannten abweichen, der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) bzw. der zuständigen Bundesoberbehörde zu melden. Dies gilt auch für Arzneimittel, die im Off-Label-Use eingesetzt werden. Auch für Patienten besteht die Möglichkeit, Nebenwirkungen direkt an die Bundesoberbehörden zu melden.

j) Zustimmung des pharmazeutischen Unternehmers:

Die folgenden pharmazeutischen Unternehmer haben für ihre Gabapentin-haltigen Arzneimittel eine Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs abgegeben (Haftung des pharmazeutischen Unternehmers), sodass ihre Arzneimittel für die vorgenannte Off-Label-Indikation verordnungsfähig sind:

1 A Pharma GmbH, AAA-Pharma GmbH, AbZ-Pharma GmbH, Actavis Deutschland GmbH & Co. KG, Actavis Group PTC ehf, ALIUD PHARMA GmbH, Aristo Pharma GmbH, betapharm Arzneimittel GmbH, CT Arzneimittel GmbH, EurimPharm Arzneimittel GmbH, Heumann Pharma GmbH & Co. Generica KG, Hexal AG, rati-

opharm GmbH, Sandoz Pharmaceuticals GmbH, Stadapharm GmbH, TEVA GmbH und Wörwag Pharma GmbH & Co. KG.

Nicht verordnungsfähig sind in diesem Zusammenhang die Gabapentin-haltigen Arzneimittel der Firmen Accord Healthcare Limited, Aurobindo Pharma GmbH, Basics GmbH, biomo pharma GmbH, Brown & Burk UK Ltd., CC-Pharma GmbH, Desitin Arzneimittel GmbH, EMRAmed Arzneimittel GmbH, Genericon Pharma Ges.m.b.H., Glenmark Generics (Europe) Limited, kohlpharma GmbH, M.R. Pharma GmbH, Mylan dura GmbH, neuraxpharm Arzneimittel GmbH, Pfizer Pharma GmbH, Pharma Gerke Arzneimittelvertriebs GmbH, Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V., SymPhar Sp. z o. o., TAD Pharma GmbH, Temmler Pharma GmbH & Co.KG und Winthrop Arzneimittel GmbH, da keine entsprechende Erklärung vorliegt.

2. Anforderungen an eine Verlaufsdocumentation gemäß § 30 Abs. 4 AM-RL:  
entfällt“

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 Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 23. Januar 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hecken

## 6. Anlagen

### 6.1 Prüfung nach § 94 Abs. 1 SGB V



Bundesministerium  
für Gesundheit

Bundesministerium für Gesundheit, 11055 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Wegelystraße 8  
10623 Berlin

REFERAT 213  
BEARBEITET VON Adina Wiebe  
HAUSANSCHRIFT Friedrichstraße 108, 10117 Berlin  
POSTANSCHRIFT 11055 Berlin  
TEL +49 (0)30 18 441-4242  
FAX +49 (0)30 18 441-3788  
E-MAIL 213@bmg.bund.de  
INTERNET www.bundesgesundheitsministerium.de

Berlin, 28. Februar 2014  
AZ 213 – 21432 – 01

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses gemäß § 91 SGB V vom 23. Januar 2014

hier: Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage VI – Off-Label-Use

Gabapentin zur Behandlung der Spastik im Rahmen der Multiplen Sklerose

Sehr geehrte Damen und Herren,

der von Ihnen gemäß § 94 SGB V vorgelegte o.a. Beschluss vom 23. Januar 2014 über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie wird nicht beanstandet.

Mit freundlichen Grüßen

Im Auftrag

Dr. Josephine Tautz

U-Bahn U 6: Oranienburger Tor  
S-Bahn S1, S2, S3, S7: Friedrichstraße  
Straßenbahn M 1

## **6.2 Veröffentlichung im Bundesanzeiger**



## **Bundesministerium für Gesundheit**

**Bekanntmachung  
eines Beschlusses 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**

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 23. Januar 2014 beschlossen, die 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 20. Februar 2014 (BANZ AT 12.03.2014 B2), wie folgt zu ändern:

**I.**

Der Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie wird in Teil A eine Ziffer XX wie folgt angefügt:

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

1. Hinweise zur Anwendung von Gabapentin zur Behandlung der Spastik bei Multipler Sklerose gemäß § 30 Absatz 2 AM-RL

a) Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation):

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

b) Behandlungsziel:

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

c) Folgende Wirkstoffe sind zur Behandlung der Spastik im Rahmen der Multiplen Sklerose zugelassen:

Baclofen (oral), Baclofen (intrathekal),

Tizanidinhydrochlorid,

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

d) Spezielle 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.

e) Nennung der Patienten, die nicht behandelt werden sollen:

Gegenanzeigen entsprechen denen der aktuellen Fachinformation für die zugelassenen Anwendungsgebiete.

f) Dosierung:

Gabapentin soll einschleichend mit einer Einzeldosis von 100 mg 3 bis 4 x täglich eindosiert werden. Die Aufdosierung erfolgt nach klinischer Wirkung. Die Wirkdosis liegt zwischen 1 200 mg/die (Mueller et al. 1997) und 2 700 mg/die (Cutter et al. 2000).

g) Behandlungsdauer:

Ein responder-Status kann 1 bis 2 Wochen nach Erreichen der Zieldosis von 1 200 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.

h) Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?

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

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

Nach der Berufsordnung der Ärzte sind Verdachtsfälle von Nebenwirkungen, deren Art, Ausmaß oder Ergebnis von den in der Fachinformation genannten abweichen, der Arzneimittelkommission der deutschen



Ärzteschaft (AkdÄ) bzw. der zuständigen Bundesoberbehörde zu melden. Dies gilt auch für Arzneimittel, die im Off-Label-Use eingesetzt werden. Auch für Patienten besteht die Möglichkeit, Nebenwirkungen direkt an die Bundesoberbehörden zu melden.

j) Zustimmung des pharmazeutischen Unternehmers:

Die folgenden pharmazeutischen Unternehmer haben für ihre Gabapentin-haltigen Arzneimittel eine Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs abgegeben (Haftung des pharmazeutischen Unternehmers), sodass ihre Arzneimittel für die vorgenannte Off-Label-Indikation verordnungsfähig sind:

1 A Pharma GmbH, AAA-Pharma GmbH, AbZ-Pharma GmbH, Actavis Deutschland GmbH & Co. KG, Actavis Group PTC ehf, ALIUD PHARMA GmbH, Aristo Pharma GmbH, betapharm Arzneimittel GmbH, CT Arzneimittel GmbH, EurimPharm Arzneimittel GmbH, Heumann Pharma GmbH & Co. Generica KG, Hexal AG, ratiopharm GmbH, Sandoz Pharmaceuticals GmbH, Stadapharm GmbH, TEVA GmbH und Wörwag Pharma GmbH & Co. KG.

Nicht verordnungsfähig sind in diesem Zusammenhang die Gabapentin-haltigen Arzneimittel der Firmen Accord Healthcare Limited, Aurobindo Pharma GmbH, Basics GmbH, biomo pharma GmbH, Brown & Burk UK Ltd., CC-Pharma GmbH, Desitin Arzneimittel GmbH, EMRAmed Arzneimittel GmbH, Genericon Pharma Ges.m.b.H., Glenmark Generics (Europe) Limited, kohIpharma GmbH, M.R. Pharma GmbH, Mylan dura GmbH, neuraxpharm Arzneimittel GmbH, Pfizer Pharma GmbH, Pharma Gerke Arzneimittelvertriebs GmbH, Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V., SymPhar Sp. z o. o., TAD Pharma GmbH, Temmler Pharma GmbH & Co.KG und Winthrop Arzneimittel GmbH, da keine entsprechende Erklärung vorliegt.

2. Anforderungen an eine Verlaufsdokumentation gemäß § 30 Absatz 4 AM-RL:  
entfällt“

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 Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 23. Januar 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende  
Hecken

## **B. Bewertungsverfahren**

### **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](http://www.bfarm.de), veröffentlicht.

### **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 zugrundeliegendes 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](http://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](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.

Aufgrund der im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens eingegangenen Stellungnahmen haben sich keine weiteren Änderungen zum Richtlinienentwurf ergeben.

### C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 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 Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

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
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e.V.	Am Hofgarten 5	53113 Bonn
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 wurde die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht (BAnz AT 30.07.2013 B4).



## **Bundesministerium für Gesundheit**

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

**Vom 9. Juli 2013**

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses hat am 9. Juli 2013 beschlossen, folgendes Stimmnahmeverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie einzuleiten:

Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage VI – Off-Label-Use: Gabapentin zur Behandlung der Spastik im Rahmen der Multiplen Sklerose

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 Arzneimittel-Richtlinie Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Der entsprechende Entwurf zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie wird zu diesem Zweck folgenden Organisationen und Verbänden mit der Bitte um Abgabe sachverständiger Stellungnahmen mit Schreiben vom 25. Juli 2013 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 Arzneimittelhersteller e.V. (BAH), Pro Generika e.V., Bundesverband der Arzneimittelimporteure e.V. (BAI), Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e.V., Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e.V., Gesellschaft für Phytotherapie e.V.

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

28. August 2013

zu richten an:

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Abteilung Arzneimittel  
Wegelystraße 8  
10623 Berlin

E-Mail zu Anlage VI: [off-label-use@g-ba.de](mailto: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 Gemeinsamen Bundesausschusses.

Der Beschluss und die Tragenden Gründe können auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) eingesehen werden.

Berlin, den 9. Juli 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Hecken

## 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

An die  
Stellungnahmeberechtigten  
nach § 92 Abs. 3a SGB V

gemäß § 91 SGB V  
Unterausschuss  
"Arzneimittel"

**Besuchsadresse:**  
Wegelystraße 8  
10623 Berlin

**Ansprechpartner/in:**  
Dr. Petra Nies  
Abteilung Arzneimittel

**Telefon:**  
030 275838210

**Telefax:**  
030 275838205

**E-Mail:**  
arzneimittel@g-ba.de

**Internet:**  
www.g-ba.de

**Unser Zeichen:**  
PN/h

**Datum:**  
25. Juli 2013

**Stellungnahmeverfahren zu der Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage VI, Off-Label-Use: Ergänzung in Teil A: „XX. Gabapentin zur Behandlung der Spastik im Rahmen der Multiplen Sklerose“**

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 9. Juli 2013 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 ergänzt werden:

- **in Teil A um XX. Gabapentin zur Behandlung der Spastik im Rahmen der Multiplen Sklerose**

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

**28. August 2013**

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 eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses 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 · Kassenärztliche 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-Dateien an:

**Gemeinsamer Bundesausschuss  
Unterausschuss „Arzneimittel“  
Wegelystraße 8  
10623 Berlin  
off-label-use@g-ba.de**

Die Abfrage zur Bestätigung der Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauches nach § 84 AMG erfolgt zu einem späteren Zeitpunkt.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gern zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen



i. A. Dr. Petra Nies  
stv. Abteilungsleiterin



## Gemeinsamer Bundesausschuss

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

Bundesärztekammer  
Dezernat III  
Herr Dr. Zorn  
Herbert-Lewin-Platz 1  
10623 Berlin

gemäß § 91 SGB V  
Unterausschuss  
"Arzneimittel"

**Besuchsadresse:**  
Wegeystraße 8  
10623 Berlin

**Ansprechpartner/in:**  
Dr. Petra Nies  
Abteilung Arzneimittel

**Telefon:**  
030 275838210

**Telefax:**  
030 275838205

**E-Mail:**  
arzneimittel@g-ba.de

**Internet:**  
www.g-ba.de

**Unser Zeichen:**  
PN/uh

**Datum:**  
25. Juli 2013

### **Stellungnahmemöglichkeit der Bundesärztekammer nach § 91 Abs. 5 SGB V zu einer Änderung der Arzneimittel-Richtlinie**

Sehr geehrter Herr Dr. Zorn,

gemäß § 91 Absatz 5 SGB V ist bei Beschlüssen des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), deren Gegenstand die Berufsausübung der Ärzte berührt, der Bundesärztekammer Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Der Unterausschuss Arzneimittel des G-BA hat in seiner Sitzung am 9. Juli 2013 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie einzuleiten. Anlage VI der AM-RL soll im Teil A um:

- **XX. Gabapentin zur Behandlung der Spastik im Rahmen der Multiplen Sklerose**

ergänzt werden.

Der Gemeinsame Bundesausschuss soll in der 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.

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

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 Verlaufsdokumentation (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.

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

Im Rahmen Ihres Stellungnahmerechts nach § 91 Abs. 5a SGB V erhalten Sie bis zum

**28. August 2013**

Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme zum beigefügten Beschluss. Später bei uns eingegangene Stellungnahmen können nicht berücksichtigt werden.

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.

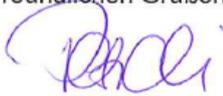
Ihre Stellungnahme richten Sie bitte in elektronischer Form (z. B. per CD/DVD oder per E-Mail) als Word-Datei bzw. die Literatur als PDF-Dateien an:

**Gemeinsamer Bundesausschuss  
Unterausschuss „Arzneimittel“  
Wegelystraße 8  
10623 Berlin  
[off-label-use@g-ba.de](mailto:off-label-use@g-ba.de)**

Bitte begründen Sie Ihre Stellungnahme zum Richtlinienentwurf durch Literatur (z. B. relevante Studien). Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Anbei erhalten Sie das Begleitblatt „Literaturverzeichnis“. Wir weisen darauf hin, dass nur Literatur, die im Volltext vorliegt, berücksichtigt werden kann.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gern zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen



i. A. Dr. Petra Nies  
stv. Abteilungsleiterin

## 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, 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
<i>Zeitschriften- artikel</i>	1	AU:	Bruno MJ
		TI:	Endoscopic ultrasonography
		SO:	Endoscopy; 35 (11); 920-932 /2003/
<i>Zeitschriften- artikel</i>	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/
<i>Buch</i>	3	AU:	Stein J; Jauch KW (Eds)
		TI:	Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie
		SO:	Berlin: Springer. 2003
<i>Internet- dokument</i>	4	AU:	National Kidney Foundation
		TI:	Adult guidelines. Maintenance Dialysis. Nutritional Counseling and Follow-Up
		SO:	<a href="http://www.kidney.org/professionals/dog/dogi/nut_a19.html">http://www.kidney.org/professionals/dog/dogi/nut_a19.html</a>
<i>HTA-Doku- ment</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

Tabellen - Vorlage „Literaturverzeichnis“

**Stellungnahmeverfahren zum Thema „Anlage VI – Off-Label-Use  
Gabapentin zur Behandlung der Spastik im Rahmen der Multiplen Sklerose“**

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:	

# Beschluss



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

## **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

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 9. Juli 2013 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 B [ ], beschlossen:

I. Der Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie wird in Teil A eine Ziffer XX. wie folgt angefügt:

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

a) Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation):

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

b) Behandlungsziel:

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

c) Folgende Wirkstoffe sind zur Behandlung der Spastik im Rahmen der Multiplen Sklerose zugelassen:

Baclofen (oral), Baclofen (intrathekal),

Tizanidinhydrochlorid,

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

d) Spezielle 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.

- e) Nennung der Patienten, die nicht behandelt werden sollen:  
Gegenanzeigen entsprechen denen der aktuellen Fachinformation für die zugelassenen Anwendungsgebiete.
- f) Dosierung:  
Gabapentin soll einschleichend mit einer Einzeldosis von 100 mg 3 - 4 x täglich eindosiert werden. Die Aufdosierung erfolgt nach klinischer Wirkung. Die Wirkdosis liegt zwischen 1200 mg/die (Mueller et al. 1997) und 2700 mg/die (Cutter et al. 2000).
- g) 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.
- h) Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?  
Die Behandlung muss abgebrochen werden bei Unverträglichkeit (siehe aktuelle Fachinformation für die zugelassenen Anwendungsgebiete).
- i) Nebenwirkungen/Wechselwirkungen, wenn diese über die der aktuellen Fachinformation für die zugelassenen Indikationen hinausgehen oder dort nicht erwähnt sind  
Nach der Berufsordnung der Ärzte sind Verdachtsfälle von Nebenwirkungen, deren Art, Ausmaß oder Ergebnis von den in der Fachinformation genannten abweichen, der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) bzw. der zuständigen Bundesoberbehörde zu melden. Dies gilt auch für Arzneimittel, die im Off-Label-Use eingesetzt werden. Auch für Patienten besteht die Möglichkeit, Nebenwirkungen direkt an die Bundesoberbehörden zu melden.
- j) Zustimmung des pharmazeutischen Unternehmers:  
Die folgenden pharmazeutischen Unternehmer haben für ihre Gabapentin-haltigen Arzneimittel eine Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs abgegeben (Haftung des pharmazeutischen Unternehmers), sodass ihre Arzneimittel für die vorgenannte Off-Label-Indikation verordnungsfähig sind:

*wird ergänzt*

Nicht verordnungsfähig sind in diesem Zusammenhang die Gabapentin-haltigen Arzneimittel der Firmen

*wird ergänzt*

, da keine entsprechende Erklärung vorliegt.

2. Anforderungen an eine Verlaufsdokumentation gemäß § 30 Abs. 4 AM-RL:  
entfällt“

II. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 9. Juli 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

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: 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 Verlaufsdokumentation (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.

## 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 Ärztesellschaften 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)	Ubierstraße 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](http://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\\_msl1\\_20120412\\_final.pdf](http://www.dmsg.de/dokumentearchiv/dgnkknms_msl1_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.

## 2. Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Pfizer Deutschland GmbH	23.08.2013
Bundesärztekammer	28.08.2013

## 3. Auswertung der Stellungnahmen

Ausweislich ihrer Stellungnahme vom 28. August 2013 hat die Bundesärztekammer zu der vorgesehenen Änderung der Arzneimittel-Richtlinie keine Ergänzungs- oder Änderungshinweise.

### **Stellungnahme der Firma Pfizer:**

Die Firma Pfizer führt in ihrer Stellungnahme vom 20. August 2013 aus, dass sie „aufgrund der aktuellen medizinischen Datenlage sowie regulatorischer Bedenken [...] dem von der Expertengruppe vorgeschlagenen Off-Label Gebrauch [...] nicht zustimmen“ könne. Diesbezüglich verweist die Firma Pfizer darauf, dass sie bereits eine Anfrage des BfArM zur Bereitschaft einer Anerkennung der Anwendung von Gabapentin zur Behandlung der Spastik im Rahmen der Multiplen Sklerose (MS) ablehnend beantwortet habe. Das entsprechende Antwortschreiben an das BfArM vom 5.10.2009 wurde der Stellungnahme beigelegt. In diesem Schreiben ist ausgeführt, dass die Ergebnisse der Studien von Mueller et al. 1997 und Cutter et al. 2000 nicht beweiskräftig seien und die langfristige Wirksamkeit und Unbedenklichkeit einer Gabapentin-Behandlung bei Patienten mit MS nicht beurteilt hätten. Pfizer verweist diesbezüglich auch auf einen HTA-Bericht (Beard et al. 2003) und den Cochrane-Review von Shakespeare et al. 2008.

Zudem würde es Hinweise darauf geben, dass eine Behandlung mit Gabapentin bei MS-Patienten häufig Nebenwirkungen hervorrufen könnte (Starck et al. 2009). Nach Auffassung der Firma Pfizer wären weitere Untersuchungen erforderlich und die derzeitige Datenlage würde keinen Off-label-Use von Gabapentin bei MS rechtfertigen.

### **Bewertung:**

Die Expertengruppen Off-Label haben nach § 35 c Abs. 1 SGB V die Aufgabe Bewertungen zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse über die Anwendung von Arzneimitteln in nicht zugelassenen Indikationen oder Indikationsbereichen abzugeben. Die Aufbereitung hierzu erfolgt auf der Grundlage von Datenbankrecherchen sowie der vom betroffenen pharmazeutischen Unternehmer und vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte zur Verfügung gestellten Unterlagen.

Anlässlich der Umsetzung der Bewertung haben sich für den G-BA keine Bedenken mit Blick auf die sachgerechte Aufbereitung des Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse zur Anwendung von Gabapentin zur Behandlung der Spastik im Rahmen der Multiplen Sklerose durch die Expertengruppe ergeben.

Insbesondere die von der Firma Pfizer angeführten Studien von Mueller et al. 1997 und Cutter et al. 2000 sowie der Cochrane-Review von Shakespeare et al. 2003 wurden in die Bewertung, 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 von Pfizer 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 naheliegt.

Bei der von Pfizer angeführten 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.

### **Beschlussempfehlung:**

Keine Änderung.