

**zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung  
der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage VI (Off-Label-Use)**

**Venlafaxin bei neuropathischen Schmerzen**

Vom 19. Juni 2014

**Inhalt**

<b>A. Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>2</b>
1. Rechtsgrundlage .....	2
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	2
3. Bürokratiekostenermittlung .....	4
4. Verfahrensablauf .....	4
5. Beschluss .....	6
6. Anhang .....	7
6.1 Prüfung nach § 94 Abs. 1 SGB V .....	7
6.2 Veröffentlichung im Bundesanzeiger .....	8
<b>B. Bewertungsverfahren .....</b>	<b>9</b>
<b>C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens .....</b>	<b>10</b>
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens .....	12
2. Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen .....	22
3. Auswertung der Stellungnahmen .....	22

## **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 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 9. Oktober 2013 ist dem G-BA durch die Geschäftsstelle Kommissionen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) eine Bewertung der Expertengruppe Off-Label im Fachbereich Neurologie/Psychiatrie nach § 35c Abs. 1 SGB V zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis zur Anwendung von Venlafaxin im Anwendungsge-

biet „neuropathischer Schmerz“ 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 Bewertung der Expertengruppe zur Anwendung von Venlafaxin im Anwendungsgebiet „neuropathischer Schmerz“ überprüft.

Die Expertengruppe kommt zu folgendem Fazit:

*„Der Off-Label Einsatz von Venlafaxin ist nicht gerechtfertigt.*

*Die Wirksamkeit bei der schmerzhaften diabetischen Neuropathie ist nur durch eine ausreichend große Studie belegt (Rowbotham 2004), und ist hier nur in einer einzigen Woche der 6-wöchigen Studie gezeigt. Auch sind zur schmerzhaften diabetischen Neuropathie zugelassene Medikamente verfügbar. Zur eventuellen Wirksamkeit bei anderen schmerzhaften Neuropathien oder zentralen neuropathischen Schmerzen, oder auch bei Patienten, die auf zugelassene Medikamente nicht respondieren, liegen keine ausreichenden Daten vor. Die wenigen vorliegenden Daten (Sindrup 2003, Yucel 2005) zeigen teilweise negative Studienergebnisse.*

*Die Daten zur Prophylaxe der schmerzhaften Neuropathie nach Oxaliplatin-haltiger Chemotherapie sind interessant, jedoch ist eine einzige Studie mit 42 Teilnehmern nicht ausreichend, darauf einen Off-Label Einsatz zu begründen. Weitere Studien sind nötig, um diesen Effekt zu bestätigen.*

*Die drei publizierten Studien zum Postmastektomieschmerz haben beträchtliche Mängel und hatten nur in Teilaspekten positive Ergebnisse. Es gibt zudem drei Studien, die auf eine mögliche Wirksamkeit von Pregabalin und Gabapentin beim akuten Postmastektomieschmerz hinweisen (Dirks 2002, Grover 2009, Kim 2011). Die Präparate haben allerdings hierfür keine explizite Zulassung, es sei denn, man interpretiert auch den akuten Postmastektomieschmerz als neuropathisch.*

*Für chronischen neuropathischen (also mit Nervenläsion einhergehenden) Postmastektomieschmerz stehen Amitriptylin (Kalso 1996), ggf. die perioperative Anwendung von EMLA-Salbe (Fassoulaki 2000) und prinzipiell alle generell in der Indikation neuropathische Schmerzen zugelassenen Medikamente zur Verfügung, auch wenn letztere nicht explizit beim Postmastektomieschmerz getestet wurden. Somit ist ein Off-Label Einsatz von Venlafaxin auch in der Prophylaxe des Schmerzes nach Brustkrebsoperation nicht angezeigt.“*

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 B

„XV. Venlafaxin bei neuropathischen Schmerzen“

umzusetzen.

Aufgrund der im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens eingegangenen Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) haben sich keine Änderungen zum Richtlinienentwurf ergeben. Auch die AkdÄ hält den Off-Label-Einsatz von Venlafaxin für nicht gerechtfertigt.

### **3. Bürokratiekostenermittlung**

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

### **4. Verfahrensablauf**

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

In der Sitzung am 11. Februar 2014 wurde im Unterausschuss Arzneimittel die Bewertung der Expertengruppe zur Anwendung von Venlafaxin im Anwendungsgebiet „neuropathischer Schmerz“ als Empfehlung angenommen und deren Umsetzung in die Arzneimittel-Richtlinie abschließend beraten und konsentiert.

Der Unterausschuss hat in der Sitzung am 11. Februar 2014 nach § 10 Abs. 1, 1. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Der Unterausschuss wurde in seiner Sitzung am 8. April 2014 über den Eingang der Stellungnahme AkdÄ informiert. Da ausweislich ihrer Stellungnahmen auch die AkdÄ den Off-Label-Einsatz von Venlafaxin für nicht gerechtfertigt hält und keine Ergänzungs- oder Änderungshinweise zur geplanten Umsetzung der Empfehlung der Expertengruppe in die Arzneimittel-Richtlinie hatte, konnte von der Durchführung eines mündlichen Anhörungsverfahrens ausnahmsweise abgesehen werden.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Beschlussvorlage in der Sitzung am 13. Mai 2014 ohne weitere Änderungen konsentiert.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung der AG/ UA	Datum	Beratungsgegenstand
Übermittlung der Bewertung der Expertengruppe Off-Label mit Schreiben vom 9. Oktober 2013		
AG Off-Label-Use	4. Dezember 2013	Beratung der Umsetzung der Empfehlung der Expertengruppe zur Anwendung von Venlafaxin im Anwendungsgebiet „neuropathischer Schmerz“
UA Arzneimittel	14. Februar 2014	Annahme der Empfehlung, Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage und Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage VI
UA Arzneimittel	8. April 2014	Beratung der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen
UA Arzneimittel	13. Mai 2014	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage VI
Plenum	19. Juni 2014	Beschlussfassung

Berlin, den 19. Juni 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 Venlafaxin bei neuropathischen Schmerzen**

Vom 19. Juni 2014

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 19. Juni 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 22. Mai 2014 BAnz AT 21.08.2014 B 5, wie folgt zu ändern:

I. Der Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie wird im Teil B eine Ziffer XV wie folgt angefügt:

„XV. Venlafaxin bei neuropathischen Schmerzen“

II. Die Änderung tritt am Tag nach ihrer 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 19. Juni 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hecken

## 6. Anhang

### 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, 25. August 2014  
AZ 213 – 21432 – 01

vorab per Fax: 030/ 275838-105

Beschlüsse des Gemeinsamen Bundesausschusses gemäß § 91 SGB V vom 19. Juni 2014

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

1. Anlage VI – Off-Label-Use  
Venlafaxin bei neurophatischen Schmerzen
2. Anlage VII – Hinweise zur Austauschbarkeit von Darreichungsformen (aut idem)  
gemäß § 129 Abs. 1a SGB V:  
Ergänzung neuer Gruppen austauschbarer Darreichungsformen mit den  
Wirkstoffen Irbesartan und Telmisartan

Sehr geehrte Damen und Herren,

die von Ihnen gemäß § 94 SGB V vorgelegten o.a. Beschlüsse vom 19. Juni 2014 über Änderungen der Arzneimittel-Richtlinie werden nicht beanstandet.

Mit freundlichen Grüßen

Im Auftrag

Dr. Josephine Tautz

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

Oranienburger Tor  
Friedrichstraße

## 6.2 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



**Bundesanzeiger**

Herausgegeben vom  
Bundesministerium der Justiz  
und für Verbraucherschutz  
[www.bundesanzeiger.de](http://www.bundesanzeiger.de)

**Bekanntmachung**

Veröffentlicht am Dienstag, 9. September 2014  
BANz AT 09.09.2014 B2  
Seite 1 von 1

---

### **Bundesministerium für Gesundheit**

**Bekanntmachung  
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage VI – Off-Label-Use  
Venlafaxin bei neuropathischen Schmerzen**

**Vom 19. Juni 2014**

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 19. Juni 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 22. Mai 2014 (BANz AT 21.08.2014 B5), wie folgt zu ändern:

I.

Der Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie wird im Teil B eine Ziffer XV wie folgt angefügt:

„XV. Venlafaxin bei neuropathischen Schmerzen“

II.

Die Änderung tritt am Tag nach ihrer 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 19. Juni 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende  
Hecken



## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlage**

Die Expertengruppe Off-Label im Fachbereich Neurologie/Psychiatrie kommt in ihrer Bewertung zur Anwendung von Venlafaxin im Anwendungsgebiet „neuropathischer Schmerz“ zu folgendem Fazit (Empfehlung an den G-BA); in der Fassung: 22.07.2013.

*„Der Off-Label Einsatz von Venlafaxin ist nicht gerechtfertigt.“*

Die vollständige Bewertung ist auch auf den Internetseiten des BfArM, [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de), veröffentlicht.

### **2. Bewertungsentscheidung**

Notwendige Voraussetzung für die Aufnahme eines Arzneimittels in zulassungsüberschreitender Anwendung in Teil A der Anlage VI ist eine positive Empfehlung durch die Expertengruppe. Die Expertengruppe hat aber aufgrund der Bewertung der aktuellen Evidenzlage entschieden, dass kein positives Votum zur Anwendung von Venlafaxin im Anwendungsgebiet „neuropathischer Schmerz“ begründet werden kann.

Deshalb erfolgt eine Umsetzung der Empfehlung durch Ergänzung der Anlage VI in Teil B um

„XV. Venlafaxin bei neuropathischen Schmerzen“

Aufgrund der im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens eingegangenen Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) haben sich keine Änderungen zum Richtlinienentwurf ergeben. Auch die AkdÄ hält den Off-Label-Einsatz von Venlafaxin für nicht gerechtfertigt.

### 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

Darüber hinaus wurde die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht (BAnz AT 06.03.2014 B1).



## **Bundesministerium für Gesundheit**

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

**Vom 11. Februar 2014**

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses hat am 11. Februar 2014 beschlossen, folgende Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie einzuleiten:

1. Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage III  
Nummer 19 – „traditionell angewendete“ Arzneimittel
2. Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage VI – Off-Label-Use  
Venlafaxin bei neuropathischen Schmerzen
3. Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage VII – aut idem

Ergänzung neuer Gruppen austauschbarer Darreichungsformen mit den Wirkstoffen Irbesartan und Telmisartan

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.

Die entsprechenden Entwürfe zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie werden zu diesem Zweck folgenden Organisationen und Verbänden mit der Bitte um Abgabe sachverständiger Stellungnahmen mit Schreiben vom 4. März 2014 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 diesen Entwürfen 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

3. April 2014

zu richten an:

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Abteilung Arzneimittel  
Wegelystraße 8  
10623 Berlin

1. E-Mail zu Anlage III: [nutzenbewertung@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung@g-ba.de)
2. E-Mail zu Anlage VI: [off-label-use@g-ba.de](mailto:off-label-use@g-ba.de)
3. E-Mail zu Anlage VII: [aut-idem@g-ba.de](mailto:aut-idem@g-ba.de)

Betroffene pharmazeutische Unternehmen, die nicht Mitglieder der oben genannten Verbände sind, erhalten die Entwürfe sowie die Tragenden Gründe bei der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die Beschlüsse und die Tragenden Gründe können auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) eingesehen werden.

Berlin, den 11. Februar 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Hecken

## 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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/uh

**Datum:**  
04. März 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

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

### **Stellungnahmeverfahren zu der Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage VI, Off-Label-Use: Ergänzung in Teil B: „XV. Venlafaxin bei neuropathischen Schmerzen“**

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 11. Februar 2014 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 B um XV. Venlafaxin bei neuropathischen Schmerzen**

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

**3. April 2014**

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**

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 beigegefügte 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/doqi/doqi/nut_a19.html">http://www.kidney.org/professionals/doqi/doqi/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

# Beschluss



## **des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI – Off- Label-Use Venlafaxin bei neuropathischen Schmerzen**

Vom 11. Februar 2014

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 11. Februar 2014 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 V [X], beschlossen:

I. Der Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie wird im Teil B eine Ziffer XV wie folgt angefügt:

„XV. Venlafaxin bei neuropathischen Schmerzen“

II. Die Änderung tritt am Tag nach ihrer 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 11. Februar 2014

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 Venlafaxin bei neuropathischen Schmerzen**

Vom 11. Februar 2014

### Inhalt

1. Rechtsgrundlage .....	2
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	2
3. Verfahrensablauf .....	3
4. Bewertungsverfahren.....	6
4.1 Bewertungsgrundlage.....	6
4.2 Bewertungsentscheidung.....	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 9. Oktober 2013 ist dem G-BA durch die Geschäftsstelle Kommissionen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) eine Bewertung der Expertengruppe Off-Label im Fachbereich Neurologie/Psychiatrie nach § 35c Abs. 1 SGB V zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis zur Anwendung von Venlafaxin im Anwendungsgebiet „neuropathischer Schmerz“ 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 Bewertung der Expertengruppe zur Anwendung von Venlafaxin im Anwendungsgebiet „neuropathischer Schmerz“ überprüft.

Die Expertengruppe kommt zu folgendem Fazit:

*„Der Off-Label Einsatz von Venlafaxin ist nicht gerechtfertigt.*

*Die Wirksamkeit bei der schmerzhaften diabetischen Neuropathie ist nur durch eine ausreichend große Studie belegt (Rowbotham 2004), und ist hier nur in einer einzigen Woche der 6-wöchigen Studie gezeigt. Auch sind zur schmerzhaften diabetischen Neuropathie zugelassene Medikamente verfügbar. Zur eventuellen Wirksamkeit bei anderen schmerzhaften Neuropathien oder zentralen neuropathischen Schmerzen, oder auch bei Patienten, die auf zugelassene Medikamente nicht respondieren, liegen keine ausreichenden Daten vor. Die wenigen vorliegenden Daten (Sindrup 2003, Yucel 2005) zeigen teilweise negative Studienergebnisse.*

*Die Daten zur Prophylaxe der schmerzhaften Neuropathie nach Oxaliplatin-haltiger Chemotherapie sind interessant, jedoch ist eine einzige Studie mit 42 Teilnehmern nicht ausreichend, darauf einen Off-Label Einsatz zu begründen. Weitere Studien sind nötig, um diesen Effekt zu bestätigen.*

*Die drei publizierten Studien zum Postmastektomieschmerz haben beträchtliche Mängel und hatten nur in Teilaspekten positive Ergebnisse. Es gibt zudem drei Studien, die auf eine mögliche Wirksamkeit von Pregabalin und Gabapentin beim akuten Postmastektomieschmerz hinweisen (Dirks 2002, Grover 2009, Kim 2011). Die Präparate haben allerdings hierfür keine explizite Zulassung, es sei denn, man interpretiert auch den akuten Postmastektomieschmerz als neuropathisch.*

*Für chronischen neuropathischen (also mit Nervenläsion einhergehenden) Postmastektomieschmerz stehen Amitriptylin (Kalso 1996), ggf. die perioperative Anwendung von EMLA-Salbe (Fassoulaki 2000) und prinzipiell alle generell in der Indikation neuropathische Schmerzen zugelassenen Medikamente zur Verfügung, auch wenn letztere nicht explizit beim Postmastektomieschmerz getestet wurden. Somit ist ein Off-Label Einsatz von Venlafaxin auch in der Prophylaxe des Schmerzes nach Brustkrebsoperation nicht angezeigt.“*

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 B

„XV. Venlafaxin bei neuropathischen Schmerzen“

umzusetzen.

### **3. Verfahrensablauf**

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

In der Sitzung am 11. Februar 2014 wurde im Unterausschuss Arzneimittel die Bewertung der Expertengruppe zur Anwendung von Venlafaxin im Anwendungsgebiet „neuropathischer Schmerz“ als Empfehlung angenommen und deren Umsetzung in die Arzneimittel-Richtlinie abschließend beraten und konsentiert.

Der Unterausschuss hat in der Sitzung am 11. Februar 2014 nach § 10 Abs. 1, 1. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

#### Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung der AG/ UA	Datum	Beratungsgegenstand
Übermittlung der Bewertung der Expertengruppe Off-Label mit Schreiben vom 09. Oktober 2013		
AG Off-Label-Use	04. Dezember 2013	Beratung der Umsetzung der Empfehlung der Expertengruppe zur Anwendung von Venlafaxin im Anwendungsgebiet „neuropathischer Schmerz“
UA Arzneimittel	14. Februar 2014	Annahme der Empfehlung, Beratung und 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 (§ 10 Abs. 2, 1. Kapitel Verfahrensordnung G-BA).

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

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

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

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.	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

Darüber hinaus wird die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht.

Berlin, den 11. Februar 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hecken

#### **4. Bewertungsverfahren**

Der Gemeinsame Bundesausschuss soll in der Arzneimittel-Richtlinie festlegen, welche zugelassenen Arzneimittel in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten verordnungsfähig sind. Hierzu werden dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) die Empfehlungen der Expertengruppen Off-Label zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis 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.

##### **4.1 Bewertungsgrundlage**

Die Expertengruppe Off-Label im Fachbereich Neurologie/Psychiatrie kommt in ihrer Bewertung zur Anwendung von Venlafaxin im Anwendungsgebiet „neuropathischer Schmerz“ zu folgendem Fazit (Empfehlung an den G-BA); in der Fassung: 22.07.2013.

*„Der Off-Label Einsatz von Venlafaxin ist nicht gerechtfertigt.“*

Die vollständige Bewertung ist auch auf den Internetseiten des BfArM, [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de), veröffentlicht.

##### **4.2 Bewertungsentscheidung**

Notwendige Voraussetzung für die Aufnahme eines Arzneimittels in zulassungsüberschreitender Anwendung in Teil A der Anlage VI ist eine positive Empfehlung durch die Expertengruppe. Die Expertengruppe hat aber aufgrund der Bewertung der aktuellen Evidenzlage entschieden, dass kein positives Votum zur Anwendung von Venlafaxin im Anwendungsgebiet „neuropathischer Schmerz“ begründet werden kann.

Deshalb erfolgt eine Umsetzung der Empfehlung durch Ergänzung der Anlage VI in Teil B um

„XV. Venlafaxin bei neuropathischen Schmerzen“

## 2. Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
AkdÄ	02.04.2014

## 3. Auswertung der Stellungnahmen

Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schließt sich in ihrer Stellungnahme der Einschätzung der Expertengruppe, dass der Off-Label-Einsatz von Venlafaxin nicht gerechtfertigt ist, an und macht hierfür folgende Gründe geltend:

1. Die wissenschaftliche Evidenz für die Wirksamkeit von Venlafaxin in der Indikation neuropathischer Schmerz sei unzureichend. Zwar würden mehrere doppelblinde, randomisierte Studien zu verschiedenen Formen des neuropathischen Schmerzes vorliegen, welche aber überwiegend klein seien bzw. andere methodische Schwächen aufwiesen. Die nur teilweise positiven Ergebnisse sind daher mit Vorsicht zu interpretieren.
2. In Deutschland seien therapeutische Alternativen für verschiedene Formen des neuropathischen Schmerzes verfügbar (Carbamazepin, Gabapentin, Pregabalin, Duloxetin, Amitriptylin, Clomipramin und Imipramin sowie Lidocain-Pflaster und Capsaicin-Pflaster; zudem wären Opioide allgemein zur Schmerzbehandlung zugelassen).
3. Die Deutsche Gesellschaft für Neurologie würde in ihrer Leitlinie, die den (klinischen) Stellenwert auch nicht zugelassener Arzneimittel für die Indikation neuropathischer Schmerz zusammenfasse, Venlafaxin nicht als Mittel der Wahl empfehlen und in der nationalen Versorgungsleitlinie „Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter“ würde explizit von der Anwendung von Venlafaxin bei diabetischer Polyneuropathie abgeraten.

Die AkdÄ kommt zusammenfassend in ihrer Stellungnahme zu dem Fazit, dass insgesamt die Beleglage für Venlafaxin in der sehr heterogenen Indikation „neuropathischer Schmerz“ unzureichend sei und bei verfügbaren zugelassenen therapeutischen Alternativen der Off-Label-Einsatz von Venlafaxin in dieser Indikation nicht gerechtfertigt erscheine.

### **Beschlussempfehlung:**

Keine Änderung.