

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2014-B-022 Extrakt aus Cannabis sativa

Stand: April 2014

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Extrakt aus Cannabis sativa 2014-B-022 zur Symptomverbesserung bei mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von Multipler Sklerose

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Physiotherapie
Thermotherapie

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Off-label-use Gabapentin, Beschluss vom 23.1.2014 (Inkrafttreten nach Veröffentlichung im BAnz): *Spastik bei Multipler Sklerose, wenn mit den dafür zugelassenen Substanzen bei angemessener Dosierung und Anwendungsdauer keine ausreichende Linderung erzielt werden konnte oder Unverträglichkeit vorliegt.)*

Beschluss nach § 35a SGB V: Extrakt aus Cannabis sativa: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen, Befristung des Beschlusses bis zum 21.06.2015

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

[...] vorzugsweise eine Therapie, [...] die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat.

nicht angezeigt

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation):
Extrakt aus Cannabis sativa (Delta-9-THC und Cannabidiol) N02BG10 Sativex®	Sativex® wird angewendet zur Symptomverbesserung bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von Multipler Sklerose (MS), die nicht angemessen auf eine andere anti-spastische Arzneimitteltherapie angesprochen haben und die eine klinisch erhebliche Verbesserung von mit der Spastik verbundenen Symptomen während eines Anfangstherapieversuchs aufzeigen.
Baclofen (oral) M03BX01 z.B. Baclofen AWD	Spastizität der Skelettmuskulatur, die auf einer der folgenden Erkrankungen beruht: –Multiple Sklerose [...]
Dantrolen M03CA01 Dantamacrin®	Spastische Syndrome mit krankhaft gesteigerter Muskelspannung unterschiedlicher Ätiologie.
Tizanidin M03BX02 z.B. Tizanidin-Teva	Behandlung von Spastizität in Zusammenhang mit Multipler Sklerose oder mit Schädigungen des Rückenmarks durch Verletzungen oder krankhafte Prozesse.

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT):

Inhalt

Indikation für die Recherche bei Extrakt aus Cannabis Sativa:	4
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:	4
Systematische Recherche:	5
G-BA Beschlüsse.....	6
Cochrane Reviews.....	9
Systematische Reviews.....	9
Leitlinien	11
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:	13
Literatur:.....	15

Indikation für die Recherche bei Extrakt aus Cannabis Sativa:

Sativex[®] wird angewendet zur Symptomverbesserung bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von Multipler Sklerose (MS), die nicht angemessen auf eine andere anti-spastische Arzneimitteltherapie angesprochen haben und die eine klinisch erhebliche Verbesserung von mit der Spastik verbundenen Symptomen während eines Anfangstherapieversuchs aufzeigen.

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

Für das Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel, s. „Übersicht zVT, Tabelle II.
Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „*Spastik aufgrund von Multiplen Sklerose*“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 20.03.2014 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken), MEDLINE (PubMed), Leitlinien.de (ÄZQ), AWMF, GIN, NGC, TRIP, DAHTA, NIHR HSC, Clinical Evidence. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Bei der Recherche wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab insgesamt 218 Treffer, welche anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Die erste Durchsicht ergab 36 eingeschlossene Quellen, die anschließend im Volltext überprüft wurden. Daraus konnten 4 Referenzen, in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen werden.

Abkürzungen

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
CBD	Cannabidiol
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MS	Multiple Sklerose
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHS CRD	National Health Services Center for Reviews and Dissemination
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIHR HSC	National Institute for Health Research Horizon Scanning Centre
THC	Tetrahydrocannabinol
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

G-BA Beschlüsse

<p>G-BA, 2012 [2]</p> <p>Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V- Extrakt aus Cannabis Sativa (Wirkstoffkombination Delta-9-Tetrahydrocannabinol und Cannabidiol)</p> <p>Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 21.06.2015 befristet.</p>	<p>Zugelassenes Anwendungsgebiet:</p> <p>Sativex[®] wird angewendet zur Symptomverbesserung bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von Multipler Sklerose (MS), die nicht angemessen auf eine andere anti-spastische Arzneimitteltherapie angesprochen haben und die eine klinisch erhebliche Verbesserung von mit der Spastik verbundenen Symptomen während eines Anfangstherapieversuchs aufzeigen.</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <p>Optimierte Standardtherapie mit Baclofen oder Tizanidin oder Wirkstoffen, die zur Behandlung von Spastik bei neurologischer Grunderkrankung zugelassen sind, unter Berücksichtigung der zugelassenen Dosierungen. Es sollen mindestens zwei vorangegangene Therapieversuche erfolgt sein, in denen jeweils verschiedene orale Spasmolytika, davon mindestens ein Arzneimittel mit Baclofen oder Tizanidin, optimiert eingesetzt sind.</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer optimierten Standardtherapie mit Baclofen oder Tizanidin oder Wirkstoffen, die zur Behandlung von Spastik bei neurologischer Grunderkrankung zugelassen sind, unter Berücksichtigung der zugelassenen Dosierungen:</p> <p>Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.</p>
<p>G-BA, 2014 [3]</p> <p>Off-Label-Use Gabapentin zur Behandlung der Spastik im Rahmen der Multiplen Sklerose</p>	<p>Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie wird in Teil A eine Ziffer XX. wie folgt angefügt:</p> <p>Gabapentin zur Behandlung der Spastik im Rahmen der Multiplen Sklerose</p> <p>Hinweise zur Anwendung von Gabapentin zur Behandlung der Spastik bei Multipler Sklerose gemäß § 30 Abs. 2 AM-RL</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 schmerzhaftes 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.

	<p>f) Dosierung: Gabapentin soll einschleichend mit einer Einzeldosis von 100 mg 3 bis 4 x täglich ein-dosiert 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).</p> <p>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.</p> <p>h) Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden? Die Behandlung muss abgebrochen werden bei Unverträglichkeit (siehe aktuelle Fachinformation für die zugelassenen Anwendungsgebiete).</p>
--	--

Cochrane Reviews

Es konnten keine relevanten Cochrane Reviews im Suchzeitraum identifiziert werden.

Systematische Reviews

<p>Nicholas, 2012 [4] Multiple sclerosis - Clinical Evidence</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>What are the effects of interventions aimed at reducing relapse rates and disability in people with multiple sclerosis? What are the effects of interventions to improve symptoms during acute relapse? What are the effects of treatments for fatigue, spasticity, and multidisciplinary care on disability in people with multiple sclerosis?</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Pat. mit Multipler Sklerose Suchzeitraum der syst. Recherche: bis 2011 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 71 systematic reviews, RCTs, and observational studies that met inclusion criteria. A GRADE evaluation of the quality of evidence for interventions was performed.</p> <p>Ergebnisdarstellung (hier nur Darstellung der folgenden Fragestellung) What are the effects of treatments for spasticity in people with multiple sclerosis?</p> <p>Baclofen (intrathecal) compared with intrathecal saline (1 RCT) → We don't know how intrathecal baclofen and intrathecal saline compare at reducing spasticity in non-ambulant people with multiple sclerosis (very low-quality evidence).</p> <p>Baclofen compared with placebo → We don't know whether oral baclofen is more effective at reducing spasticity at 10 weeks in people with multiple sclerosis (low-quality evidence).</p> <p>Oral dantrolene versus placebo (1 syst. Review) We found 1 SR (search date 2003, 39 RCTs of >7 days' duration), which found no RCTs that used a validated outcome measure, such as the Ashworth Scale.</p> <p>Tizanidine versus placebo We found 1 SR (search date 2003, 39 RCTs of >7 days' duration). The review identified two RCTs that used the Ashworth Scale, comparing tizanidine 2 mg to 36 mg daily versus placebo. → We don't know whether oral tizanidine is more effective at improving spasticity at 12 weeks, as assessed by Ashworth scores, in people with multiple sclerosis (low-quality evidence).</p> <p>Oral cannabis versus placebo: We found 1 SR (search date 2003, 39 RCTs of >7 days' duration), which identified no RCTs examining oral cannabis. We found three subsequent RCTs. The first RCT compared three treatments: oral cannabis extract, delta 9-tetrahydrocannabinol, and</p>
--	---

placebo. The second RCT compared cannabis sativa extract for 2 weeks versus placebo for 1 week. The third RCT compared a cannabis oromucosal spray versus placebo for 6 weeks.

- We don't know whether oral cannabis is more effective at reducing spasticity at 15 weeks in people with multiple sclerosis (very low-quality evidence).

Oral diazepam versus placebo:

We found one systematic review (search date 2003, 39 RCTs of >7 days' duration), which found no RCTs comparing diazepam versus placebo.

Oral baclofen versus tizanidine:

We found one systematic review (search date 2003, 39 RCTs of >7 days' duration). The review identified three RCTs comparing baclofen versus tizanidine that used the Ashworth Scale.

- We don't know how oral baclofen and tizanidine compare at improving clonus and muscular resistance or muscle tone in people with multiple sclerosis (low-quality evidence).

Oral diazepam versus baclofen:

We found one systematic review (search date 2003, 39 RCTs of >7 days' duration), which identified no RCTs that met *Clinical Evidence* inclusion criteria.

Oral diazepam versus dantrolene:

We found one systematic review (search date 2003, 39 RCTs of >7 days' duration), which identified one RCT (46 people) that found no significant difference in any outcome measure between diazepam and dantrolene (reported as not significant, no further data reported).

Oral diazepam versus tizanidine:

We found one systematic review (search date 2003, 39 RCTs of >7 days' duration), which identified one small RCT comparing oral diazepam versus tizanidine.

- We don't know how oral diazepam and tizanidine compare at reducing spasticity (low-quality evidence).

3. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Anmerkungen der Autoren sind jeweils hinter " →" vermerkt

Leitlinien

<p>DGN/KKNMS, 2012 [1] Leitlinie zur Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose AWMF-Register Nr. 030/050, Stand: 09.08.2012</p>	<p>DGN = Deutsche Gesellschaft für Neurologie, KKNMS = Kompetenznetz Multiple Sklerose, AWMF = Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.</p> <p>Fragestellung Ziel dieser Leitlinie ist eine Optimierung der Behandlung von Schüben und Symptomen der MS sowie der verlaufsmodifizierenden Sekundärprophylaxe. Die Leitlinie ist evidenzbasiert und eine Fortentwicklung der älteren Leitlinien und Empfehlungen</p> <p>Methodik Grundlage der Leitlinie: Klasse S2e , d.h. eine formale "Evidenz"-Recherche hat stattgefunden (keine weiteren Angaben) Suchzeitraum der Recherche zu Spastik: April 2011 LoE und GoR: k.A.</p> <p>Therapie der Spastik Ziele der Therapie sind die Verbesserung von Mobilität und Geschicklichkeit, das Erreichen physiologischer Bewegungsmuster, eine Reduktion spastikbedingter Schmerzen, die Erleichterung pflegerischer Maßnahmen sowie die Vermeidung von Komplikationen wie Kontrakturen, Deformierungen und Dekubitalulzera und damit eine verbesserte Lebensqualität.</p> <p>Physiotherapie Neben der Ausschaltung, Reduktion und Vermeidung Spastik auslösender Faktoren ist die Physiotherapie mit ihren unterschiedlichen, nicht apparativen (z.B. nach Bobath) und apparativen Behandlungsmethoden (u.a. Laufbandtraining mit Körpergewichtsentlastung, motorgetriebene Bewegungstrainer) grundlegendes Element einer antispastischen Behandlung im Rahmen der multimodalen Rehabilitation (s.o.). <u>Auch wenn nur wenige aussagekräftige Studien vorliegen, sind Wert und Wirksamkeit der Physiotherapie seit Langem unbestritten.</u></p> <p>Medikamentöse Therapie Eine medikamentöse Therapie mit Antispastika ist indiziert, wenn durch physiotherapeutische Maßnahmen keine ausreichende Wirkung zu erzielen ist. Die Wirkung Spastik mindernder Medikamente sollte regelmäßig überprüft werden.</p> <p>Orale Antispastika: Zur Verringerung der Spastik stehen vor allem die folgenden Substanzen zur Verfügung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Baclofen ● Tizanidin ● Gabapentin ● Dantrolen, Tolperison, Benzodiazepine: (nicht zugelassen in D.) <p>Intrathekales Baclofen: Mittels intrathekaler Applikation von Baclofen kann vor allem die spinale Spastik deutlich verringert werden, ebenso nimmt die Häufigkeit spontaner Muskelspasmen ab. Diese Therapie erfordert eine gute Kooperation mit</p>
--	--

	<p>Neurochirurgen und eine gute Nachbetreuung, damit nicht nur Pumpenfüllung und transkutane Programmierung sichergestellt sind, sondern auch Komplikationen wie Muskelschwäche, Kopfschmerzen, Bewusstseinsstörungen, Infektionen oder Katheterdislokationen rasch erkannt und zielgerichtet behandelt werden können.</p>

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Library am 20.03.2014

Suchschritt	Suchfrage
#1	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] explode all trees
#2	ms:ti,ab,kw or multiple next scleros*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#3	MeSH descriptor: [Muscle Spasticity] explode all trees
#4	MeSH descriptor: [Pain] explode all trees
#5	MeSH descriptor: [Tremor] explode all trees
#6	MeSH descriptor: [Spasm] explode all trees
#7	spastic*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#8	antispastic*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#9	spasm*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#10	pain*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#11	tremor*:ti,ab,kw or tremour*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#12	#1 or #2
#13	#3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11
#14	#12 and #13
#15	#12 and #13: 2009 to 2014

MEDLINE (PubMed) am 19.03.2014

Suchschritt	Suchfrage
#1	Search multiple sclerosis[MeSH Terms]
#2	Search (ms[Title/Abstract]) OR multiple scleros*[Title/Abstract]
#3	Search (#1 OR #2)
#4	Search "muscle spasticity"[MeSH Terms]
#5	Search "pain"[MeSH Terms]
#6	Search "tremor"[MeSH Terms]
#7	Search "spasm"[MeSH Terms]
#8	Search spastic*[Title/Abstract]
#9	Search antispastic*[Title/Abstract]
#10	Search spasm*[Title/Abstract]
#11	Search pain*[Title/Abstract]
#12	Search (tremor*[Title/Abstract]) OR tremour*[Title/Abstract]
#13	Search (#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12)
#14	Search (#3 AND #13)
#15	Search (((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR (((((((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND

	overview*[Title/Abstract]) OR meta-analy*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract])) OR (((review*[Title/Abstract] OR overview*[Title/Abstract]) AND (evidence[Title/Abstract] AND based[Title/Abstract])))
#16	Search (#14 AND #15)
#19	Search (#3 AND #13) Filters: Systematic Reviews; Technical Report; Meta-Analysis
#20	Search (#16 OR #19)
#21	Search (#16 OR #19) Filters: published in the last 5 years

MEDLINE (PubMed) nach Leitlinien am 18.03.2014

Suchschritt	Suchfrage
#1	multiple sclerosis[MeSH Terms]
#2	multiple scleros*[Title]
#3	(#1) OR #2
#4	(((Guideline[Publication Type] OR Practice Guideline[Publication Type] OR Consensus Development Conference[Publication Type] OR Consensus Development Conference, NIH[Publication Type] OR guideline*[Title]
#5	(#3) AND #4
#6	(#5) AND Filters activated: published in the last 5 years

MEDLINE (PubMed) nach Leitlinien am 19.03.2014

Suchschritt	Suchfrage
#1	"muscle spasticity"[MeSH Terms]
#2	spastic*[Title]
#3	(#1) OR #2
#4	(((Guideline[Publication Type] OR Practice Guideline[Publication Type] OR Consensus Development Conference[Publication Type] OR Consensus Development Conference, NIH[Publication Type] OR guideline*[Title]
#5	(#3) AND #4
#6	(#5) AND Filters activated: published in the last 5 years

Literatur:

Reference List

1. **Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Kompetenznetz Multiple Sklerose, AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.).** DGN / KKNMS Leitlinie zur Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, AWMF-Register Nr. 030/050, Stand: 09.08.2012. Berlin: DGN, 2012 http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-050I_S2e_Multiple_Sklerose_Diagnostik_Therapie_2012-08.pdf, Zugriff am 29.07.2013.
2. **Gemeinsamer Bundesausschuss.** Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII- Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V- Extrakt aus Cannabis Sativa (Wirkstoffkombination Delta-9-Tetrahydrocannabinol und Cannabidiol). Berlin: GBA, 2012 http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1953/2012-06-21_AM-RL-XII_Extrakte%20aus%20Cannabis_TrG.pdf, Zugriff am 18.10.2013.
3. **Gemeinsamer Bundesausschuss.** Zusammenfassende Dokumentation 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. Berlin: GBA, 2014 https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2666/2014-01-23_AM-RL-VI_Gabapentin_ZD.pdf, Zugriff am 18.03.2014.
4. **Nicholas R, Rashid W.** Multiple sclerosis Clin Evid (Online) 2012; 2012