

# Tragende Gründe



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

## **zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage VI - Off-Label-Use Clostridium botulinum Toxin Typ A (OnabotulinumtoxinA, AbobotulinumtoxinA) bei Spasmodischer Dysphonie (Laryngealer Dysphonie)**

Vom 11. September 2012

### Inhalt

1. Rechtsgrundlage .....	2
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	2
3. Verfahrensablauf .....	4
4. Bewertungsverfahren.....	7
4.1 Bewertungsgrundlage .....	7
4.2 Bewertungsentscheidung .....	8

## 1. Rechtsgrundlage

Nach § 35b Abs. 3 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 23. Januar 2012 ist dem G-BA durch die Geschäftsstelle Kommissionen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) eine Bewertung der Expertengruppe Off-Label im Bereich Neurologie nach § 35c Abs. 1 SGB V zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis zur Anwendung von Clostridium botulinum Toxin Typ A bei Spasmodischer Dysphonie (Laryngealer Dysphonie) 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 Clostridium botulinum Toxin Typ A bei Spasmodischer Dysphonie (Laryngealer Dysphonie) überprüft und die Plausibilität festgestellt.

Die Expertengruppe kommt zu folgendem Fazit:

*„Obwohl nur eine Studie [Truong 1991] dem Kriterium „prospektiv“ und „placebokontrolliert mit doppelter Verblindung“ gerecht wird (Sign 1), bleibt festzustellen, dass die große Zahl an Studien, die über einen positiven Effekt der Behandlung mit Botulinumtoxin A bei der spasmodischen Dysphonie berichten, einen „Off-Label-Einsatz“ dieses Toxins rechtfertigen. Eine Übersicht hierzu findet sich unter Punkt 5. Dies gilt sicher für die spasmodische Dysphonie vom Adduktortyp und mit hoher Wahrscheinlichkeit ebenso für alle anderen Formen der laryngealen Dystonie (Spasmodische Dysphonie vom Abduktortyp, Spasmodische Dyspnoe). Eine Differenzierung der Behandlungsaussichten beim Abduktortyp oder bei der Dystonie mit Dyspnoe lässt die Literatur nicht zu.*

*Die applizierten Gesamtdosen bewegen sich in der zitierten Literatur zwischen 1 ME und 30 ME des Toxins (Beispiele für OnabotulinumtoxinA) und die beschriebenen endolaryngealen Applikationsformen sind EMG-kontrolliert, entweder von extralaryngeal über die Membrana cricothyroidea oder transoral [Hussain 2009, Casserly 2008, Jeffcoat 2008, Garcia Ruiz 1998, Garcia Ruiz 1996, Adams 1995, Rhew 1994, Ford 1990]. Nach der aktuellen Literatur sind für das Präparat OnabotulinumtoxinA Dosierungen von 2,5 ME bis 10 ME zu empfehlen [Dressler 2010]. (Eine ME bezeichnet eine „MausEinheit“ und entspricht der Menge an Clostridium botulinum Toxin Typ A, durch die 50% einer Mauspopulation (Swiss-Webster Maus, weiblich, 18g – 20g) getötet werden (LD 50).)*

*Bei transoralen Vorgehen sind sowohl Behandlungen in Oberflächenanästhesie als auch unter Vollnarkose möglich. Die Wahl der Dosierungen und Applikationsformen ist individuell nach Einschätzung des Befundes sowie der Kooperationsfähigkeit der Behandelten zu treffen [Novakovic 2011]. Zudem sind das Verfahren und die Dosierung der Symptomentwicklung unter der Behandlung anzupassen.*

*Hierfür ist die schlussendliche Diagnosesicherung sowie Therapieplanung und Indikationsstellung zur Behandlung einer spasmodischen Dysphonie durch spezialisierte HNO-Ärzte und Phoniater erforderlich. Die interdisziplinäre Diagnostik mit Neurologen und gegebenenfalls anderen Fachkollegen ist hierbei unerlässlich.“*

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

„IX. Clostridium botulinum Toxin Typ A (OnabotulinumtoxinA, AbobotulinumtoxinA) bei Spasmodischer Dysphonie (Laryngealer Dysphonie)“

umzusetzen.

Eine Einschränkung der in Anlage II der Arzneimittel-Richtlinie formulierten Verordnungsausschlüsse für näher spezifizierte Fertigarzneimittel zur Erhöhung der Lebensqualität nach § 34 Abs. 1 Satz 7 SGB V ist vor dem Hintergrund der vorgesehenen Verordnungsfähigkeit des Wirkstoffes Clostridium Botulinum Toxin Typ A in der Off-Label-Indikation „Spasmodische Dysphonie (Laryngeale Dysphonie)“ nicht vorgesehen.

Gemäß § 14 Arzneimittel-Richtlinie steht eine Erhöhung der Lebensqualität insbesondere bei solchen Arzneimitteln im Vordergrund, die aufgrund ihrer Zweckbestimmung nicht oder nicht ausschließlich zur Behandlung von Krankheiten dienen oder zur Behandlung von Befunden

angewandt werden, die lediglich Folge natürlicher Alterungsprozesse sind und deren Behandlung medizinisch nicht notwendig ist. Ausgehend von der gesetzlichen Intention, den Ausschluss der aufgeführten Arzneimittel aus dem Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherung möglichst umfassend sicherzustellen, ist für die Verordnungsfähigkeit solcher Arzneimittel maßgeblich auf die überwiegende Zweckbestimmung abzustellen (BT-Drucks. 15/1525, S. 86 f.). Für die Clostridium Botulinum Toxin Typ A-haltigen Arzneimittel zur vorübergehenden Verbesserung des Aussehens steht die Erhöhung der Lebensqualität mit der Folge im Vordergrund, dass diese Arzneimittel nach § 34 Abs. 1 Satz 7 SGB V von der Versorgung ausgeschlossen sind. Aufgrund der wirkstoffbezogenen Bewertung der Expertengruppe zur Anwendung von Clostridium Botulinum Toxin Typ A bei Spasmodischer Dysphonie (Laryngealer Dysphonie) ist zwar die Verordnung zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung grundsätzlich möglich; diese Anwendungsmöglichkeit lässt jedoch die Lifestyle-Indikation nicht in den Hintergrund treten. Es ist davon auszugehen, dass die überwiegende Zahl der Packungen in den zugelassenen Anwendungsgebieten angewandt werden. Demgegenüber stehen andere Clostridium Botulinum Toxin Typ A-haltige Arzneimittel etwa für die Anwendung bei Blepharospasmus oder zervikaler Dystonie zur Verfügung. Diese Fertigarzneimittel unterfallen aufgrund ihrer Indikationsformulierung nicht dem Verordnungsaußchluss nach § 34 Abs. 1 Satz 7 SGB V und können daher grundsätzlich auch bei Spasmodischer Dysphonie (Laryngealer Dysphonie) ausnahmsweise zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung verordnet werden. Die mit Anlage II der Arzneimittel-Richtlinie bereits vorgenommene Abgrenzung zu Arzneimitteln, bei denen eine medizinisch notwendige therapeutische Wirkung im Vordergrund steht, bleibt daher auch unter Berücksichtigung der Empfehlung zur Anwendung von Clostridium Botulinum Toxin Typ A außerhalb der zugelassenen Indikationen sachgerecht.

### **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 11. September 2012 wurde im Unterausschuss „Arzneimittel“ die Bewertung der Expertengruppe zur Anwendung von Clostridium Botulinumtoxin Typ A bei Spasmodischer Dysphonie (Laryngealer Dysphonie) als Empfehlung angenommen und deren Umsetzung in die Arzneimittel-Richtlinie abschließend beraten und konsentiert.

Der Unterausschuss hat in der Sitzung am 11. September 2012 nach § 10 Abs. 1, 1. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

### Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Übermittlung der Bewertung der Expertengruppe Off-Label mit Schreiben vom 23. Januar 2012		
10. Sitzung AG Off-Label-Use	9.Mai.2012	Annahme und Beratung der Umsetzung der Empfehlung der Expertengruppe zu Clostridium botulinum Toxin Typ A bei Spasmodischer Dysphonie (Laryngealer Dysphonie) in die Arzneimittel-Richtlinie
62. Sitzung Unterausschuss Arzneimittel	11.September 2012	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 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
Deutscher Generikaverband e. V.	Kurfürstendamm 190 - 192	10707 Berlin
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

Darüberhinaus wird die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht.

Berlin, den 11. September 2012

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 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.

### 4.1 Bewertungsgrundlage

Die Expertengruppe Off-Label im Bereich Neurologie kommt in ihrer Bewertung zur Anwendung von Clostridium botulinum Toxin Typ A bei Spasmodischer Dysphonie (Laryngealer Dysphonie) zu folgendem Fazit (Empfehlung an den G-BA); in der Fassung: 13.12.2011.

#### **„12.1 Off-Label Anwendungsgebiet:**

*Spasmodische Dysphonie vom Adduktortyp*

#### **12.2 Angabe des Behandlungsziels:**

*Wiederherstellung der Kommunikationsfähigkeit durch lokale Schwächung der dystonen Muskulatur des Larynx Linderung der klinischen Beschwerdesymptomatik (Dysphonie, Dyspnoe).*

#### **12.3 Welche Wirkstoffe sind für das entsprechende Anwendungsgebiet zugelassen?**

*keine*

#### **12.4 Nennung der speziellen Patientengruppe (z. B. vorbehandelt – nicht vorbehandelt, Voraussetzungen wie guter Allgemeinzustand usw.):**

*Geeignet für die Behandlung mit Botulinumtoxin A sind Patienten mit spasmodischen Dysphonien, bei denen keine Unverträglichkeit gegen Botulinumtoxin A vorliegt. Die Wirksamkeit ist für die spasmodische Dysphonie vom Adduktortyp belegt, für andere Varianten (Abduktortyp oder spasmodische Dyspnoe) wegen der außerordentlichen Seltenheit wenig untersucht. Chirurgische Vorbehandlungen stellen hierbei kein Ausschlusskriterium dar.*

#### **12.5 ggf. Nennung der Patienten, die nicht behandelt werden sollen:**

*Als Einschränkungen wären zentrale neurodegenerative Erkrankungen sowie neuromuskuläre Grunderkrankungen zu nennen, die als Ursache der Dysphonie oder zusätzlich zur Dysphonie bestehen sowie Dysphagien mit Aspirationsneigung, weil sich diese durch die Toxinbehandlung verschlimmern könnten. Wenn Infektionen am Injektionsort vorliegen oder die Patienten an einem Engwinkelglaukom leiden, sollten keine Injektionen erfolgen. Eine gleichzeitige antibiotische Therapie mit Aminoglykosiden und auch die Einnahme anticholinergischer Medikamente (Muskelrelaxantien, Atropin) ist aufgrund möglicher Wirkverstärkungen des Botulinumtoxin A zu vermeiden. Des Weiteren sollten bei den Patienten keine verstärkten Blutungsneigungen bestehen, z. B. auch aufgrund der Einnahme gerinnungshemmender Medikamente (Acetylsalicylsäure, Phenprocoumon, Valproinsäure).*

*Die Patienten müssen aufgrund ihres Allgemeinzustandes entweder zur Kooperation bei der Behandlung in Oberflächenanästhesie fähig oder für eine Therapie in Narkose geeignet sein.*

Schwangere und Stillende sollten aufgrund der unzureichenden Kenntnislage von einer Therapie ausgeschlossen werden. Dies begründet sich aus der möglichen Toxinwirkung auf das Ungeborene bzw. Neugeborene sowie auf muskuläre Organe der Behandelten, die während der Geburt aktiv sind. Hierzu gehört auch der Larynx bei der Erhöhung des intraabdominellen Druckes. Aufgrund der Altersstrukturen dieser beiden Gruppen (Schwangere bzw. Stillende und Patientinnen mit spasmodischer Dysphonie) sind Überschneidungen selten.

#### **12.6 Dosierung (z. B. Mono- oder Kombinationstherapie):**

2,5 ME OnabotulinumtoxinA pro injizierten Kehlkopfmuskel bis zu einer Höchstdosis von 10 ME mit Wiederholungsbehandlungen alle 3 bis 6 Monate als Monotherapie [Dressler 2010]. Die wirksame Dosis für AbobotulinumtoxinA wird mit 3 – 3,75 ME angegeben [Whurr 1993]. Die umfangreichste Erfahrung liegt mit den Techniken zur endoskopischen Injektion vor, eine transcutane Injektion ist ebenfalls wirksam.

#### **12.7 Behandlungsdauer:**

Nicht begrenzt. Auch nach langjährigen, fortlaufenden Behandlungen wurden weder Wirkungsverluste beschrieben, die zu stetig steigenden Toxindosierungen führten, noch Zunahmen oder Neuauftreten von Nebenwirkungen, die durch die Dauerbehandlung entstanden und einen Behandlungsabbruch erforderten [Novakovic 2011, Blitzer 2010, Boutsen 2002].

#### **12.8 Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?**

Bei fehlendem Erfolg, bei Nebenwirkungen wie Dysphagien mit Aspirationsneigung. In beiden Fällen kann zunächst mit einer reduzierten angepassten Dosis reagiert werden.

#### **12.9 Nebenwirkungen/Wechselwirkungen, wenn diese über die zugelassene Fachinformation hinausgehen oder dort nicht erwähnt sind:**

Eine vorübergehende initiale Heiserkeit kommt vor, ist aber Teil des beabsichtigten Wirkungsprofils.

#### **12.10 Weitere Besonderheiten:**

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

„IX. Clostridium botulinum Toxin Typ A (OnabotulinumtoxinA, AbobotulinumtoxinA) bei Spasmodischer Dysphonie (Laryngealer Dysphonie)“

nach Maßgabe der nachfolgend beschriebenen und gegenüber der Empfehlung vorgenommenen Modifikationen.

Das Behandlungsziel wird als Verbesserung der Kommunikationsfähigkeit beschrieben, da die Wiederherstellung der Kommunikationsfähigkeit nicht immer zu erreichen ist.

Bei den Angaben zur speziellen Patientengruppe wird mit Blick auf den Auftragsgegenstand und das der Bewertung zugrundeliegende Erkenntnismaterial allein auf Patienten mit



spasmodischen Dysphonien abgestellt. Für eine dazu erforderliche, sichere Diagnosestellung ist entsprechend der Bewertung der Expertengruppe eine interdisziplinäre Zusammenarbeit auch zur differentialdiagnostischen Abklärung notwendig. Diesem Umstand Rechnung tragend wird ein Hinweis ergänzt, nach dem vor einer Therapie eine interdisziplinäre Abklärung der Diagnose unter Beteiligung von Hals-Nasen-Ohren-Ärzten, Neurologen, Psychiatern und Internisten erforderlich ist.