

**zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung
der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI - Off-Label-Use
Clostridium botulinum Toxin Typ A (OnabotulinumtoxinA, Abobotulinumto-
xinA) bei Spasmodischer Dysphonie (Laryngealer Dystonie)**

Vom 21. März 2013

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	2
1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
3. Bürokratiekosten	4
4. Verfahrensablauf	5
5. Beschluss	7
6. Anhang	10
6.1 Prüfung nach § 94 Abs. 1 SGB V	10
6.2 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	11
B. Bewertungsverfahren	13
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	14
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	16
1.1 Schriftliches Stellungnahmeverfahren	16
1.2 Mündliche Anhörung (Einladung)	31
2. Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen	33
3. Auswertung der Stellungnahmen	33

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 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 Dystonie) zur Umsetzung in der Arzneimittel-Richtlinie zugeleitet worden.

Die entsprechende Bewertung ist auch auf den Internetseiten des BfArM, 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 Dystonie) 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 Dysphonie). Eine Differenzierung der Behandlungsaussichten beim Abduktortyp oder bei der Dystonie mit Dysphonie 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

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

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 Dystonie)“ nicht vorzusehen.

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 Dystonie) 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 (Botox®, Dysport®) unterfallen aufgrund ihrer Indikationsformulierung nicht dem Verordnungsaußchluss nach § 34 Abs. 1 Satz 7 SGB V und können daher grundsätzlich auch bei Spasmodischer Dysphonie (Laryngealer Dystonie) 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.

Aus dem Stellungnahmeverfahren haben sich keine Änderungen ergeben.

Da sich die Empfehlung der Expertengruppe auf OnabotulinumtoxinA- und AbobotulinumtoxinA-haltige Arzneimittel beschränkt, werden zur Erleichterung der Umsetzung der Regelung in der Praxis die entsprechenden Bezeichnungen der Fertigarzneimittel unter f) Dosierung ergänzt.

3. Bürokratiekosten

Durch die im Beschluss enthaltenen Regelungen entstehen keine Informationspflichten für Leistungserbringerinnen und Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo. Daher entstehen auch 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.

Die vom Unterausschuss „Arzneimittel“ eingesetzte Arbeitsgruppe „Off-Label-Use“ hat die Bewertung der Expertengruppe zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse über die Anwendung von „Clostridium botulinum Toxin Typ A bei Spasmodischer Dysphonie (Laryngealer Dystonie)“ überprüft und die Plausibilität festgestellt.

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 Dystonie) 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.

In den Sitzungen des Unterausschusses am 11. Dezember 2012 und 8. Januar 2013 wurde über die Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen beraten.

Gemäß 1. Kapitel § 12 Abs. 2 der Verfahrensordnung hat der Unterausschuss entschieden, eine mündliche Anhörung ausnahmsweise nicht durchzuführen, da die Stellungnahmen zum Beschlussentwurf mit allein zustimmenden Äußerungen keine umsetzbaren Änderungsvorschläge enthielten und ein weiterer Anhörungsberechtigter auf sein Recht zur mündlichen Stellungnahme verzichtet hat.

Die Beschlussvorlage für das Plenum wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 12. März 2013 konsentiert.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Übermittlung der Bewertung der Expertengruppe Off-Label mit Schreiben vom 23. Januar 2012		
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 Dystonie) in die Arzneimittel-Richtlinie
Unterausschuss Arzneimittel	11. September 2012	Konsentierung der Beschlussvorlage und Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage VI
AG Off-Label-Use	26. November 2012	Beratung der eingegangenen Stellungnahmen
Unterausschuss Arzneimittel	11. Dezember 2012 8. Januar 2013	Auswertung der Stellungnahmen
Unterausschuss Arzneimittel	12. März 2013	Konsentierung der Beschlussvorlage zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage VI
Plenum	21. März 2013	Beschlussfassung

Berlin, den 21. März 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

Beschluss



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage VI – Off-Label-Use

Clostridium botulinum Toxin Typ A (Onabotulinum- toxinA, AbobotulinumtoxinA) bei Spasmodischer Dysphonie (Laryngealer Dystonie)

Vom 21. März 2013

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 21. März 2013 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie – AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 2. Mai 2013 (BAnz AT 29.05.2013 B6), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie wird im Teil A eine Ziffer X. wie folgt eingefügt:

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

1. Hinweise zur Anwendung von Clostridium botulinum Toxin Typ A bei Spasmodischer Dysphonie (Laryngealer Dystonie) gemäß § 30 Abs. 2 AM-RL
 - a) Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation):
Spasmodische Dysphonie vom Adduktortyp
 - b) Behandlungsziel:

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

- c) Folgende Wirkstoffe sind zugelassen:

keine

- d) Spezielle Patientengruppe:

Geeignet für die Behandlung mit Clostridium botulinum Toxin Typ A sind Patienten mit spasmodischen Dysphonien, bei denen keine Unverträglichkeit gegen Botulinumtoxin A vorliegt. Die Wirksamkeit ist für die spasmodische Dysphonie vom Adduktortyp belegt.

Vor einer Therapie ist eine interdisziplinäre Abklärung der Diagnose unter Beteiligung von Hals-Nasen-Ohren-Ärzten, Neurologen, Psychiatern und Internisten erforderlich. Chirurgische Vorbehandlungen stellen hierbei kein Ausschlusskriterium dar.

- e) Patienten, die nicht behandelt werden sollten:

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 Clostridium botulinum Toxin Typ 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.

- f) Dosierung:

2,5 ME OnabotulinumtoxinA (Botox®) 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 (Dysport®) 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.

- g) 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].

- h) 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.

- i) 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.

- j) Zustimmung des pharmazeutischen Unternehmers:

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

Allergan Pharmaceuticals Ireland, EMRAmed Arzneimittel GmbH, EurimPharm Arzneimittel GmbH, IPSEN PHARMA GmbH und VERON PHARMA Vertriebs GmbH.

Nicht verordnungsfähig sind in diesem Zusammenhang die OnabotulinumtoxinA- und AbobotulinumtoxinA-haltigen Arzneimittel der Firmen AASTON HEALTHCARE GmbH, AxiCorp Pharma GmbH, A.C.A. Müller ADAG Pharma AG, BERAGENA Arzneimittel GmbH, CC Pharma GmbH, HAEMATO PHARMA AG, Kohlpharma GmbH, Medicopharm AG und Pharma Westen GmbH, da keine entsprechende Erklärung vorliegt.

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

- 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 veröffentlicht.

Berlin, den 21. März 2013

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, 17. Mai 2013
AZ 213 - 21432 - 01

Beschlüsse des Gemeinsamen Bundesausschusses gemäß § 91 SGB V vom 21. März 2013

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

1. Anlage I - (OTC-Übersicht): Nummer 2 (Acetylsalicylsäure)
2. Anlage VI - Off-Label-Use Clostridium botulinum Toxin Typ A (OnabotulinumtoxinA, AbobotulinumtoxinA) bei Spasmodischer Dysphonie (Laryngealer Dysphonie)
3. Anlage VII - Hinweise zur Austauschbarkeit von Darreichungsformen (aut idem) gemäß § 129 Abs. 1a SGB V: Redaktionelle Anpassung der Bezeichnung der Darreichungsform Dragees an die "Standard Terms"

Sehr geehrte Damen und Herren,

die von Ihnen gemäß § 94 SGB V vorgelegten o.a. Beschlüsse vom 21. März 2013 über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie werden nicht beanstandet.

Das Bundesministerium für Gesundheit regt vor dem Hintergrund des Informationsbriefs zur Off-Label-Behandlung von Botulinumtoxin Typ B vom 25. Februar 2013 an, die Sachlage für Botulinumtoxin Typ A weiterhin zu beobachten und ggfs. nachträglich einen entsprechenden Hinweis im Beschluss aufzunehmen.

Mit freundlichen Grüßen

Im Auftrag

Dr. Josephine Tautz

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



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage VI – Off-Label-Use
Clostridium botulinum Toxin Typ A (OnabotulinumtoxinA, AbobotulinumtoxinA)
bei Spasmodischer Dysphonie (Laryngealer Dystonie)**

Vom 21. März 2013

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 21. März 2013 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie – AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 2. Mai 2013 (BAnz AT 29.05.2013 B6), wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie wird im Teil A eine Ziffer X. wie folgt eingefügt:

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

1. Hinweise zur Anwendung von Clostridium botulinum Toxin Typ A bei Spasmodischer Dysphonie (Laryngealer Dystonie) gemäß § 30 Absatz 2 AM-RL

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

Spasmodische Dysphonie vom Adduktortyp

b) Behandlungsziel:

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

c) Folgende Wirkstoffe sind zugelassen:

keine

d) Spezielle Patientengruppe:

Geeignet für die Behandlung mit Clostridium botulinum Toxin Typ A sind Patienten mit spasmodischen Dysphonien, bei denen keine Unverträglichkeit gegen Botulinumtoxin A vorliegt. Die Wirksamkeit ist für die spasmodische Dysphonie vom Adduktortyp belegt.

Vor einer Therapie ist eine interdisziplinäre Abklärung der Diagnose unter Beteiligung von Hals-Nasen-Ohren-Ärzten, Neurologen, Psychiatern und Internisten erforderlich.

Chirurgische Vorbehandlungen stellen hierbei kein Ausschlusskriterium dar.

e) Patienten, die nicht behandelt werden sollten:

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 Clostridium botulinum Toxin Typ 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.



f) Dosierung:

2,5 ME OnabotulinumtoxinA (Botox[®]) 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 (Dysport[®]) 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.

g) 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].

h) 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.

i) 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.

j) Zustimmung des pharmazeutischen Unternehmers:

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

Allergan Pharmaceuticals Ireland, EMRAmed Arzneimittel GmbH, EurimPharm Arzneimittel GmbH, IPSEN PHARMA GmbH und VERON PHARMA Vertriebs GmbH.

Nicht verordnungsfähig sind in diesem Zusammenhang die OnabotulinumtoxinA- und AbobotulinumtoxinA-haltigen Arzneimittel der Firmen AASTON HEALTHCARE GmbH, AxiCorp Pharma GmbH, A.C.A. Müller ADAG Pharma AG, BERAGENA Arzneimittel GmbH, CC Pharma GmbH, HAEMATO PHARMA AG, Kohlpharma GmbH, Medicopharm AG und Pharma Westen GmbH, da keine entsprechende Erklärung vorliegt.

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

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 veröffentlicht.

Berlin, den 21. März 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Hecken

B. Bewertungsverfahren

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.

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 Dystonie) zur Umsetzung in der Arzneimittel-Richtlinie zugeleitet worden.

Die entsprechende Bewertung ist auch auf den Internetseiten des BfArM, www.bfarm.de, veröffentlicht.

Die Umsetzung der Empfehlung erfolgt durch Ergänzung der Anlage VI in Teil A um

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

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.

Aus dem Stellungnahmeverfahren haben sich keine Änderungen ergeben.

Da sich die Empfehlung der Expertengruppe auf OnabotulinumtoxinA- und AbobotulinumtoxinA-haltige Arzneimittel beschränkt werden zur Erleichterung der Umsetzung der Regelung in der Praxis die entsprechenden Bezeichnungen der Fertigarzneimittel unter f) Dosierung ergänzt.

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 Ärztesellschaften 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.	Reinhardtstraße 37	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e. V. (BAI)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)	Ublerstraße 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

Darüber hinaus wurde die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht (BAnz AT 05.10.2012 B1).



Bundesministerium für Gesundheit

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

Vom 11. September 2012

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses hat am 11. September 2012 beschlossen, folgende Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie einzuleiten:

1. Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage I – OTC:
Änderung der Nummer 11 (Calciumverbindungen und Vitamin D)
2. Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage VI – Off-Label-Use:
Clostridium botulinum Toxin Typ A bei Spasmodischer Dysphonie (Laryngealer Dysphonie)
3. Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage VI – Off-Label-Use:
Intravenöse Immunglobuline (IVIG) bei Polymyositis (Add-on-Behandlung bei therapieresistentem Verlauf) und bei Dermatomyositis (Add-on-Behandlung bei therapieresistentem Verlauf)

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 Ärztesgesellschaften 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 2. Oktober 2012 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), Deutscher Generikaverband e.V., 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

5. November 2012

zu richten an:

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Arzneimittel
Wegelystraße 8
10623 Berlin

1. E-Mail zu Anlage I: otc@g-ba.de
2. + 3. E-Mail zu Anlage VI: off-label-use@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 der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de eingesehen werden.

Berlin, den 11. September 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende
Hecken

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

1.1 Schriftliches Stellungnahmeverfahren



**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:
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:
02. Oktober 2012

Stellungnahmeverfahren zu der Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage VI, Off-Label-Use: Ergänzung in Teil A: „IX. Clostridium botulinum Toxin Typ A (OnabotulinumtoxinA, AbobotulinumtoxinA) bei Spasmodischer Dysphonie (Laryngealer Dysphonie)“

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss „Arzneimittel“ des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 11. September 2012 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Anlage VI einzuleiten. Anlage VI der AM-RL soll wie folgt ergänzt werden:

- **in Teil A um IX. Clostridium botulinum Toxin Typ A (OnabotulinumtoxinA, AbobotulinumtoxinA) bei Spasmodischer Dysphonie (Laryngealer Dysphonie).**

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

5. November 2012

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 · Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung, Köln

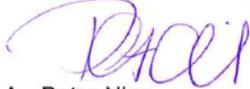


Ihre Stellungnahme einschließlich Literatur sowie Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis richten Sie bitte in elektronischer Form (z. B. per CD/DVD oder per E-Mail) als Word-Datei bzw. die Literatur als PDF-Dateien an:

**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. 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.

Muster	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
Zeitschriften- artikel	1	AU:	Bruno MJ
		TI:	Endoscopic ultrasonography
		SO:	Endoscopy; 35 (11); 920-932 /2003/
Zeitschriften- artikel	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/
Buch	3	AU:	Stein J; Jauch KW (Eds)
		TI:	Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie
		SO:	Berlin: Springer. 2003
Internet- dokument	4	AU:	National Kidney Foundation
		TI:	Adult guidelines. Maintenance Dialysis. Nutritional Counseling and Follow-Up
		SO:	http://www.kidney.org/professionals/doqi/doqi/nut_a19.html
HTA-Doku- ment	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 Clostridium botulinum Toxin Typ A (OnabotulinumtoxinA, AbobotulinumtoxinA) bei Spasmodischer Dysphonie (Laryngealer Dysphonie)

Vom 11. September 2012

Der Unterausschuss „Arzneimittel“ des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 11. September 2012 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-Nr. XX S. XX XXX), beschlossen:

- I. In Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie wird im Teil A eine Ziffer IX. wie folgt eingefügt:

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

1. Hinweise zur Anwendung von Clostridium botulinum Toxin Typ A bei Spasmodischer Dysphonie (Laryngealer Dysphonie) gemäß § 30 Abs. 2 AM-RL
 - a) Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation):
Spasmodische Dysphonie vom Adduktortyp
 - b) Behandlungsziel:
Verbesserung der Kommunikationsfähigkeit durch lokale Schwächung der dystonen Muskulatur des Larynx
Linderung der klinischen Beschwerdesymptomatik (Dysphonie, Dyspnoe).
 - c) Folgende Wirkstoffe sind zugelassen:
keine
 - d) Spezielle Patientengruppe:
Geeignet für die Behandlung mit Clostridium botulinum Toxin Typ A sind Patienten mit spasmodischen Dysphonien, bei denen keine Unverträglichkeit gegen Botulinumtoxin A vorliegt. Die Wirksamkeit ist für die spasmodische Dysphonie vom

Adduktortyp belegt.

Vor einer Therapie ist eine interdisziplinäre Abklärung der Diagnose unter Beteiligung von Hals-Nasen-Ohren-Ärzten, Neurologen, Psychiatern und Internisten erforderlich.

Chirurgische Vorbehandlungen stellen hierbei kein Ausschlusskriterium dar.

e) Patienten, die nicht behandelt werden sollten:

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 Clostridium botulinum Toxin Typ 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.

f) Dosierung:

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.

g) 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].

h) 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.

i) 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.

j) Zustimmung des pharmazeutischen Unternehmers:

Die folgenden pharmazeutischen Unternehmer haben für ihre OnabotulinumtoxinA- und AbobotulinumtoxinA-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 OnabotulinumtoxinA- und AbobotulinumtoxinA-haltigen Arzneimittel der Firmen

wird ergänzt

, da keine entsprechende Erklärung vorliegt.

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

Keine.“

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 veröffentlicht.

Berlin, den 11. September 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

Tragende Gründe



**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 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 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, 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 Clostridiumbotulinum 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)	Uwierstraße 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 anticholinergere 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, 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.

1.2 Mündliche Anhörung (Einladung)



Gemeinsamer Bundesausschuss

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

IPSEN PHARMA GmbH
Herrn Joachim Koops
Herrn Martin Richter
Willy-Brandt-Straße 3
76275 Ettlingen

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:
28. Januar 2013

Sachverständigen-Anhörung gemäß § 91 Abs. 9 S. 1 SGB V zur Änderung der Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie

Sehr geehrter Herr Koops,
sehr geehrter Herr Richter,

nach § 91 Abs. 9 S. 1 SGB V i. V. m. 1. Kapitel § 12 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses ist vor einer Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie jedem, der berechtigt ist, zu einem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses Stellung zu nehmen und eine schriftliche Stellungnahme abgegeben hat, in der Regel auch Gelegenheit zu einer mündlichen Stellungnahme zu geben.

Der Vorsitzende des zuständigen Unterausschusses Arzneimittel hat demzufolge zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage VI bezüglich der

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

eine mündliche Anhörung anberaunt.

Die Anhörung findet statt:

**am 11. Februar 2013
um 17:30 Uhr
im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses
Wegelystraße 8
10623 Berlin**

Zu dieser Anhörung laden wir Sie hiermit herzlich ein.
An der Anhörung können höchstens zwei Sachverständige der nach § 92 Abs. 3a SGB V
Stellungnahmeberechtigten teilnehmen.

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

Bitte teilen Sie uns bis zum 4. Februar 2013 per E-Mail (off-label-use@g-ba.de) mit, ob Sie an der mündlichen Anhörung teilnehmen werden und benennen Sie in dem Fall bitte auch die teilnehmenden Personen.

Es steht Ihnen frei, auf Ihr mündliches Stellungnahmerecht zu verzichten.

Die mündliche Anhörung dient in erster Linie dazu, die sich aus der schriftlichen Stellungnahme ergebenden Fragen zu klären und neuere Erkenntnisse, die sich zeitlich nach Abschluss des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens ergeben haben, einzubringen. Power-Point-Präsentationen sind jedoch leider nicht möglich. Bitte beachten Sie, dass die mündliche Anhörung in deutscher Sprache stattfindet. Ausführungen in anderen Sprachen werden nicht protokolliert.

Eine Wegbeschreibung zum Gemeinsamen Bundesausschuss ist als Anlage beigefügt.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen



i. A. Dr. Petra Nies
stv. Abteilungsleiterin

2. Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Pharm-Allergan GmbH (keine umsetzbaren Änderungsvorschläge)	17. Oktober 2012
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH) (keine umsetzbaren Änderungsvorschläge)	31. Oktober 2012
IPSEN PHARMA GmbH	5. November 2012

Die Firma IPSEN PHARMA GmbH hat mit Schreiben vom 30. Januar 2013 auf ihr Recht zur mündlichen Stellungnahme nach § 91 Abs. 9 Satz 1 SGB V verzichtet.

3. Auswertung der Stellungnahmen

Die Firma Pharm-Allergan GmbH hat selbst und durch den BAH ihr Einverständnis mit der Umsetzung der Bewertung der Expertengruppe zur Anwendung von Clostridium botulinum Toxin Typ A bei Spasmodischer Dysphonie (Laryngealer Dystonie) in Teil A der Anlage VI der AM-RL erklärt.

Die Stellungnahmen enthalten insoweit keine umsetzbaren Änderungsvorschläge.

Einwand

Die Firma Ipsen Pharma GmbH hat folgende ergänzende Informationen mitgeteilt:

„Als Dosierung für Dysport gibt die Expertengruppe 3 - 3,75 ME (Mauseinheiten) vor. Es ist jedoch zu unterscheiden, ob es sich um eine unilaterale oder bilaterale Injektion bei spasmodischer Dysphonie handelt. Elmiyeh et al. geben die Dosierung bei unilateraler Injektion mit 3,5 U, bei bilateraler Injektion mit 6,5 U Dysport an, Upile et al. verwenden 3,6 U bei unilateraler, und 6,6 U Dysport bei bilateraler Injektion.“

Bewertung:

Die Expertengruppe führt in ihrem Fazit folgende Dosierungsangabe auf:

„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.“

Nach Auffassung des G-BA ist aufgrund des Sachzusammenhanges die Angabe zur Dosierung von 3 – 3,75 ME AbobotulinumtoxinA so zu verstehen, dass es sich auch hierbei um die Dosis pro injizierten Kehlkopfmuskel handelt.

Dies entspricht auch den Angaben in der Studie von Whurr 1993 („Injections of 3.00 – 3.75 units of botulinumtoxin were performed bilaterally into the thyroarytenoid muscle.“).

Aus der Empfehlung der Expertengruppe ergibt sich demnach, dass die Gesamtdosis für AbobotulinumtoxinA bei bilateraler Anwendung zwischen 6,00 und 7,5 ME liegt.

Die zitierten Dosierungen bei Elmiyeh et al. und Upile et al. liegen somit innerhalb der Empfehlung der Expertengruppe zur Dosierung von AbobotulinumtoxinA wie in Dysport. Zudem werden die von der Firma Ipsen zitierten Studien in der Literaturliste der Bewertung von Clostridium botulinum Toxin Typ A bei Spasmodischer Dysphonie (Laryngealer Dystonie) durch die Expertengruppe aufgeführt. Insofern ist also davon auszugehen, dass diese dementsprechend auch Eingang in das Bewertungsverfahren der Expertengruppe gefunden haben.

Beschlussempfehlung:

Keine Änderung.