

# Tragende Gründe



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

## zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI (Off-Label-Use) - Clostridium botulinum Toxin Typ A bei aufgabenspezifischer fokaler Dystonie

Vom 9. Juni 2020

### Inhalt

|     |  |   |
|-----|--|---|
| 1.  | Rechtsgrundlage .....                                    | 2 |
| 2.  | Eckpunkte der Entscheidung.....                          | 2 |
| 3.  | Verfahrensablauf .....                                   | 3 |
| 3.1 | Stellungnahmeberechtigte nach § 92 Absatz 3a SGB V ..... | 4 |
| 4.  | Bewertungsverfahren .....                                | 5 |
| 4.1 | Bewertungsgrundlage .....                                | 6 |
| 4.2 | Bewertungsentscheidung .....                             | 7 |

## 1. Rechtsgrundlage

Nach § 35c Absatz 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 Absatz 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 Absatz 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 Absatz 1 AM-RL) sowie die Angaben zur ggf. notwendigen Verlaufsdokumentation (gemäß § 30 Absatz 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 Absatz 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 26. März 2020 wurde dem G-BA durch die Geschäftsstelle Kommissionen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) eine Bewertung der Expertengruppe Off-Label im Fachbereich Innere Medizin nach § 35c Absatz 1 SGB V vom 21.01.2020 zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis zur Anwendung von „Clostridium Botulinum Toxin Typ A bei aktionsspezifischer fokaler Dystonie wie Graphospasmus“ zugeleitet.

Die Expertengruppe kommt zu folgendem Fazit:

*„Auf Basis von 4 randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden Studien unter Würdigung ihrer methodischen Schwächen und der Wertung weiterer einarmiger Studien im Sinne unterstützender Evidenz kann die Behandlung fokaler*

*aufgabenspezifischer Dystonien mit Clostridium Botulinum Toxin Typ A als wirksam und sicher angesehen werden, sofern sie durch einen Arzt/eine Ärztin mit spezifischer Kompetenz in dieser Behandlungsform durchgeführt wird. Der Off-Label-Einsatz ist also gerechtfertigt.“*

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

Infolge der Veröffentlichung der Bewertung von „Clostridium Botulinum Toxin Typ A bei aktionsspezifischer fokaler Dystonie wie Graphospasmus“ hat das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) die betroffenen pharmazeutischen Unternehmer gebeten, eine Erklärung zur Anerkennung der betreffenden Anwendung als bestimmungsgemäßen Gebrauch (§ 84 AMG) abzugeben.

Die vom Unterausschuss Arzneimittel eingesetzte Arbeitsgruppe Off-Label-Use hat die Bewertung der Expertengruppe zur Anwendung von „Clostridium Botulinum Toxin Typ A bei aktionsspezifischer fokaler Dystonie wie Graphospasmus“ überprüft.

Der Unterausschuss Arzneimittel ist nach Würdigung der Bewertung der Expertengruppe und der Beratungen der Arbeitsgruppe Off-Label-Use zu dem Ergebnis gekommen, die Empfehlung der Expertengruppe für den Wirkstoff Clostridium Botulinum Toxin Typ A durch Ergänzung der Anlage VI in Teil A um eine Ziffer XXXI umzusetzen. Entsprechend der von der Expertengruppe empfohlenen aktuelleren Begriffsdefinition wird statt der aktionsspezifischen fokalen Dystonie die Klassifikation der aufgabenspezifischen fokalen Dystonie zugrunde gelegt. Folgende Änderungen haben sich im Vergleich zum ergänzenden Fazit der Expertengruppe (siehe 4.1 Bewertungsgrundlage) ergeben:

1. Der Titel der neuen Ziffer XXXI wird ohne die beispielhafte Angabe „wie Graphospasmus“ gefasst, da sich ausweislich der Bewertung der Expertengruppe die Off-Label-Indikation allgemein auf aufgabenspezifische fokale Dystonien bezieht. In Abschnitt a) „Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation)“ wird diese beispielhafte Angabe dafür ergänzt.
2. In Abschnitt e) „Patienten, die nicht behandelt werden sollen“ wird auf die in der gültigen Fachinformation genannten Gegenanzeigen und Warnhinweise verwiesen. Der Verweis in Buchstabe d) „Spezielle Patientengruppe“ auf die Ausführungen im Abschnitt e) ist entbehrlich und wird daher gestrichen.
3. Im Abschnitt i) „Nebenwirkungen/Wechselwirkungen, wenn diese über die zugelassene Fachinformation hinausgehen oder dort nicht erwähnt sind“ wird ein Hinweis zur Meldung von Nebenwirkungen ergänzt.
4. In Abschnitt j) „Weitere Besonderheiten“ werden die Angaben aus Abschnitt 14 „Bemerkungen“ der Bewertung der Expertengruppe aufgenommen. Diese werden dahingehend konkretisiert, dass die entsprechenden Facharztgruppen mit neurologischer Qualifikation benannt werden und sowohl Diagnostik als auch Therapie durch diese Fachärztinnen und Fachärzte vorgenommen werden müssen.

### **3. Verfahrensablauf**

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

In der Sitzung am 5. Mai 2020 wurde in der Arbeitsgruppe die Bewertung der Expertengruppe zur Anwendung von „Clostridium Botulinum Toxin Typ A bei aktionsspezifischer fokaler

Dystonie wie Graphospasmus“ und deren Umsetzung in die Arzneimittel-Richtlinie abschließend beraten.

In der Sitzung des Unterausschusses Arzneimittel am 9. Juni 2020 wurde die Bewertung der Expertengruppe zur Anwendung von „Clostridium Botulinum Toxin Typ A bei aktionsspezifischer fokaler Dystonie wie Graphospasmus“ als Empfehlung angenommen und deren Umsetzung in die Arzneimittel-Richtlinie abschließend beraten und konsentiert.

Der Unterausschuss hat in der Sitzung am 9. Juni 2020 nach § 10 Absatz 1, 1. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

| <b>Sitzung</b>  | <b>Datum</b> | <b>Beratungsgegenstand</b>   |
|---|--------------|--|
| Schreiben des BfArM vom 26. März 2020 und Übermittlung der Bewertung der Off-Label-Anwendung von „Clostridium Botulinum Toxin Typ A bei aktionsspezifischer fokaler Dystonie wie Graphospasmus“ |              |  |
| AG Off-Label-Use  | 5. Mai 2020  | Beratung über die Bewertung der Expertengruppe von „Clostridium Botulinum Toxin Typ A bei aktionsspezifischer fokaler Dystonie wie Graphospasmus“                          |
| Unterausschuss Arzneimittel   | 9. Juni 2020 | Annahme der Empfehlung, Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage zur Einleitung eines 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 (1. Kapitel § 10 Absatz 2 VerfO).

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

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

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

### **3.1 Stellungnahmeberechtigte nach § 92 Absatz 3a SGB V**

Gemäß § 92 Absatz 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Folgende Organisationen werden angeschrieben:

| <b>Organisation</b>  | <b>Straße</b>            | <b>Ort</b>             |
|--|--------------------------|------------------------|
| Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)                                 | Friedrichstr. 148        | 10117 Berlin           |
| Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)                                   | Hausvogteiplatz 13       | 10117 Berlin           |
| Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e. V. (BAI)                                    | EurimPark 8              | 83416 Saaldorf-Surheim |
| Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)                                    | Friedrichstr. 134        | 10117 Berlin           |
| Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e. V. (BIO Deutschland e. V.)          | Am Weidendamm 1a         | 10117 Berlin           |
| Verband der Arzneimittelimporteure Deutschlands e. V. (VAD)                              | Im Holzhau 8             | 66663 Merzig           |
| Pro Generika e. V.   | Unter den Linden 32 - 34 | 10117 Berlin           |
| Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)                                  | Herbert-Lewin-Platz 1    | 10623 Berlin           |
| Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z)<br>c/o Bundeszahnärztekammer | Chausseestr. 13          | 10115 Berlin           |
| Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e.V. (ABDA)                                | Heidestr. 7              | 10557 Berlin           |
| Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e. V.                                      | Axel-Springer-Str. 54b   | 10117 Berlin           |
| Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e. V.  | Herzog-Heinrich-Str. 18  | 80336 München          |
| Gesellschaft für Phytotherapie e. V.   | Postfach 10 08 88        | 18055 Rostock          |

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

Darüber hinaus wird die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht.

#### **4. Bewertungsverfahren**

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

Expertengruppen Off-Label zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis über die Anwendung von zugelassenen Arzneimitteln für Indikationen oder Indikationsbereiche, für die sie nach dem Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz/AMG) nicht zugelassen sind, zur Beschlussfassung zugeleitet.

#### **4.1 Bewertungsgrundlage**

Die Expertengruppe Off-Label im Fachbereich Neurologie/Psychiatrie kommt in ihrer Bewertung zur Anwendung von „Clostridium Botulinum Toxin Typ A bei aktionsspezifischer fokaler Dystonie wie Graphospasmus“ in der Fassung vom 21.01.2020 zu folgendem Fazit als Empfehlung an den Gemeinsamen Bundesausschuss:

##### **„13. Empfehlung an den G-BA**

###### *13.1 Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation)*

*Aufgabenspezifische fokale Dystonien*

###### *13.2 Angabe des Behandlungsziels*

*Verbesserung der Durchführung der von der Dystonie betroffenen spezifischen Aufgabe durch lokale Schwächung der dystonen Muskulatur an der Extremität. Linderung der klinischen Beschwerdesymptomatik (z. B. Schreibkrampf, Musikerdystonie, Tastaturkrampf, Golferskrampf und andere fokale aufgabenspezifische Tätigkeiten)*

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

*keine*

###### *13.4 Spezielle Patientengruppe (z.B. vorbehandelt - nicht vorbehandelt) und Voraussetzungen der Anwendung (z.B. guter Allgemeinzustand)*

*Geeignet zur Botulinumtoxin A Behandlung sind alle Patienten mit einer aufgabenspezifischen fokalen Dystonie, die keine Überempfindlichkeit gegen Botulinumtoxin A oder eine Infektion an der Injektionsstelle haben. Die allgemeinen Kontraindikationen aus den Fachinformationen (13.5) sind zu beachten.*

###### *13.5 ggf. Nennung der Patienten, die nicht behandelt werden sollten*

*Gemäß Fachinformation*

### 13.6 Dosierung

*Botulinumtoxin-Einheiten sind nicht von einem Präparat auf andere übertragbar. Die therapeutischen Dosierungen sind bei den genannten Präparaten unterschiedlich zu wählen, um vergleichbare Behandlungsergebnisse zu erzielen. Daher sind unbedingt die Vorgaben der jeweiligen Fachinformationen zu beachten.*

### 13.7 Behandlungsdauer

*Die Angaben der Fachinformationen für die jeweiligen Präparate sind unbedingt zu beachten.*

### 13.8 Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?

*Bei fehlendem Erfolg oder zu starken Paresen, die die Aktivitäten mehr einschränken als die eigentliche Dystonie, weil dann eine Behandlung nicht mehr zielführend ist. Tritt eine zu starke Parese auf, dann sollte zuerst die Dosis reduziert werden.*

*13.9 Nebenwirkungen/Wechselwirkungen, wenn diese über die zugelassene Fachinformation hinausgehen oder dort nicht erwähnt sind.*

*keine*

### 13.10 Weitere Besonderheiten

*keine*

## **14. Bemerkungen**

*Die Diagnose muss klinisch gesichert werden. Die Injektion mit Botulinum Neurotoxin muss von einem in der Botulinumtoxin Therapie erfahrenen Ärztin/Arzt mit einer neurologischen Qualifikation durchgeführt werden und sollte unter Ultraschallkontrolle erfolgen.“*

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 „XXXI. Clostridium botulinum Toxin Typ A bei aufgabenspezifischer fokaler Dystonie“

Vorgenommene Änderungen im Vergleich zum ergänzenden Fazit der Expertengruppe werden unter „2. Eckpunkte der Entscheidung“ dargestellt.

Berlin, den 9. Juni 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken