



## (20033) XEOMIN, Merz Pharma (Schweiz) AG

### Änderung/Erweiterung der Limitierung von (20033) XEOMIN per 01. April 2020

#### 1 Zulassung Swissmedic

XEOMIN wurde von Swissmedic per 04. April 2020 mit folgenden Indikationen zugelassen:

„Xeomin wird angewendet zur symptomatischen Behandlung von

- *Blepharospasmus bei Erwachsenen,*
- *zervikaler Dystonie mit überwiegend rotatorischer Komponente (Torticollis spasmodicus) bei Erwachsenen,*
- **Spastik der oberen Extremitäten bei Erwachsenen,**
- *Chronische, beeinträchtigende Sialorrhoe bei Erwachsenen.“*

Neu wird die Vergütung in folgender Indikation beantragt:

„Die Spastik der oberen Extremitäten soll unabhängig von der zugrundeliegenden Ätiologie vergütet werden (Streichung nach Schlaganfall)

- *Maximal 4 Behandlungen pro Jahr bei Spastik der oberen Extremitäten **nach Schlaganfall.***
- *Blepharospasmus bei Erwachsenen*
- *Torticollis spasmodicus bei Erwachsenen.*
- *Sialorrhoe bei Erwachsenen.“*

#### 2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Botulinumtoxin Typ A blockiert die cholinerge Signalübertragung an den neuromuskulären Verbindungen und Speicheldrüsen, indem es die Freisetzung von Acetylcholin hemmt. Dadurch kommt es zur Muskelrelaxation. Ausländische Zulassungsbehörden haben die Behandlung der Spastik (unabhängig von der Ätiologie) auch aus dem Verständnis heraus zugelassen, dass die Behandlung mit Botulinumtoxin Typ A, bedingt durch den Wirkmechanismus (neuromuskuläre Paralyse, die zur Muskelrelaxation führt), eine symptomatische ist, unabhängig von der Ätiologie. Die Behörden (TGA Australien) sind trotzdem der Ansicht, dass die eingereichten Studien die Indikationserweiterung nicht direkt unterstützen. Gegenüber den Zulassungsbehörden argumentierte die ZulassungsinhaberIn, dass Spastik per se keine Indikation sei, sondern als klinische Manifestation einer Upper Motor Neuron (UMN) Lesion. Ursachen für ein UMN Syndrom sind Schlaganfall (die häufigste Ursache), traumabedingte Hirnverletzung, Zerebralparese, Rückenmarksverletzung, multiple Sklerose. Die Überaktivität der Muskelgruppen ist klinisch unabhängig von der Ätiologie. Swissmedic ist dieser Argumentation gefolgt und hat die Erweiterung der Indikation (Spastik der oberen Extremitäten unabhängig von der Ätiologie) zugelassen. Spastik ist charakterisiert als geschwindigkeitsabhängiger Anstieg des Muskeltonus bei passiver Dehnung eines Bewegungssegments. Spastik ist Teil der sogenannten spastischen Bewegungsstörung (auch als Syndrom des 1. Motoneurons, upper motoneuron syndrome) und basiert auf einer Entthemung inhibitorischer Regelkreise, was zur Tonuserhöhung der Muskulatur führt und damit zu einem

verminderten Bewegungsumfang in den betroffenen Gelenken (was wiederum Gewebsumbau und Kontraktionen nach sich zieht). Als lokale Therapie der Wahl hat sich Botulinumtoxin bei fokaler, multifokaler und segmentaler Spastik etabliert. Bisher war XEOMIN (Botulinumtoxin A) für die Behandlung der schlaganfallsbedingten Spastik der oberen Extremität zugelassen und vergütungspflichtig (für 4 Behandlungen pro Jahr).

Neu wird die Vergütung der Spastik der oberen Extremitäten unabhängig von der Ätiologie beantragt. Zusätzlich (basierend auf der entsprechenden Änderung der Fachinformation) soll mit der Erweiterung der Limitierung (Spastik unabhängig von der Ätiologie) auch die Behandlung der Schulter vergütungspflichtig werden, da die Zulassungsinhaberin die Indikationserweiterung in ihrem Zulassungsgesuch mit einer neuen Dosierungsempfehlung für die Behandlung der Schulter in der neuen Indikation verbunden hat. Die mit dem Gesuch um Änderung der Limitation eingereichten Studien können keine Antwort auf die Frage geben, ob XEOMIN gleich gut/besser/weniger gut wirkt zur Behandlung der nicht-schlaganfallsbedingten Spastik im Vergleich zur Behandlung der schlaganfallsbedingten Spastik (siehe Wirksamkeit).

Zur Behandlung der Spastik (Überaktivität des Muskels) der oberen Extremitäten sind neben XEOMIN auch Botox und Dysport wie folgt zugelassen (Wiedergabe nur der gesuchsrelevanten Indikation):

#### BOTOX:

Behandlung von fokalen Spastizitäten, einschliesslich Spastizitäten in den oberen Extremitäten, die mit Schlaganfall einhergehen.

Limitatio: *Maximal 4 Behandlungen pro Jahr bei fokalen Spastizitäten nach Schlaganfall.*

#### DYSPORT:

Symptomatische Behandlung von

- fokaler Spastik der oberen Extremitäten bei Erwachsenen,
- fokaler Spastik der unteren Extremitäten bei Erwachsenen infolge eines Schlaganfalls.

Limitatio: *Armspastik bei Erwachsenen infolge eines Schlaganfalles*

→ keine Begrenzung auf 4 Behandlungen pro Jahr.

Zugelassene Botulinumtoxin-Präparate im Vergleich:

Handelsname	BOTOX	DYSPORT	XEOMIN
Wirkstoff	Onabotulinumtoxin A	Abobotulinumtoxin A	Incobotulinumtoxin A
Aktive Substanz (Molekulargewicht)	Toxin-A-Komplex (900 kDa)	Toxin-A-Komplex (400 kDa)	Toxin-A frei von Komplexproteinen (150 kDa)
Packungsgrößen in Units	100, 200 (in Deutschland auch 50)	300, 500	50, 100 (in Deutschland auch 200)

#### **Studie 1**

Studie MRZ 60201\_3053\_1, TOWER-Study – Wissel J et al, Safety and efficacy of incobotulinumtoxinA doses up to 800 U in limb spasticity, in: Neurology 2017 Apr 4;88(14):1321-1328

In dieser offenen, unkontrollierten, einarmigen (Dosistitrations-) Studie wurde die Sicherheit (primärer Endpunkt) und Wirksamkeit von höheren Dosen (400 E bis 800 E) von Botulinumtoxin A bei Patienten mit chronischer Spastik (Muskeltonus  $\geq 2$  gemäss Ashworth Scale, DAS Score  $\geq 2$ ) der oberen Extremität und unteren Extremität untersucht.

Diese Studie war also primär auf die Untersuchung der Sicherheit aufsteigender Dosierungen (400 E, 600 E, 800 E) von XEOMIN ausgelegt, wobei die im Zyklus 2 und im Zyklus 3 verabreichten höheren Dosen mit Zyklus 1 bezüglich untenstehender Scores (Ashworth, REPAS, DAS) verglichen wurden. Nur 23 Patienten hatten eine andere Ursache der Spastik als Schlaganfall (non-stroke), wovon 11 eine traumabedingte Hirnverletzung hatten, 4 einen Hirntumor, 2 eine zerebrale Lähmung (4 Patienten hatten «other cerebral vascular disorders»).

Im Rahmen der Studie wurden 3 Injektionen in steigenden fixen Dosen (total body doses) von Botulinumtoxin A in dieselben Körperstellen appliziert:

- Zyklus 1: 400 E nur in die oberen Extremitäten, nur in die unteren Extremitäten oder an obere und untere Extremitäten.
- Zyklus 2: 600 E nur in die oberen Extremitäten, nur in die unteren Extremitäten oder an obere und untere Extremitäten.
- Zyklus 3: 800 E in die oberen und unteren Extremitäten, wobei eine max. Dosis von 600 E pro Extremität erlaubt war.

Auf jede Behandlung (Injektion) folgte eine 12-16-wöchige Beobachtungsperiode

Die Wirksamkeitsbeurteilung erfolgte über die Bestimmung des Muskeltonus (gemäss Ashworth Scale AS) und den REPAS Score für alle Muskelgruppen einer Körperseite, sowie über die Disability Assessment Scale (DAS). Die globale Beurteilung der Wirksamkeit wurde mittels einer 4-Punkte-Likert-Skala vorgenommen.

Die Studie hat explorativen Charakter und die Wirksamkeitsvariablen wurden lediglich deskriptiv ausgewertet. Die Studie war nicht dazu angelegt, die Stroke-bedingte Spastik mit Nicht-Stroke-bedingter Spastik zu vergleichen.

#### Resultate:

	N	Stroke Mean ± SD	N	Non-stroke Mean ± SD
<b>Ashword Scale score</b>				
Cycle 1 Control – Study baseline	131	-0.8±0.9	23	-0.7±0.8
Cycle 2 Control – Cycle 2 baseline	129	-0.8±0.8	22	-0.6±0.9
Cycle 3 Control – Cycle 3 baseline	123	-1.0±0.9	11	-0.6±0.9
<b>REPAS (Score von 0-52)</b>				
Cycle 1 Control – Study baseline	132	-4.8±3.7	23	-3.8±4.7
Cycle 2 Control – Cycle 2 baseline	130	-5.8±4.2	22	-5.8±5.2
Cycle 3 Control – Cycle 3 baseline	123	-7.2±4.8	17	-5.2±4.9
<b>DAS</b>				
<i>Single Int. Effect (4 weeks)</i>				
Cycle 1 Control – Study baseline	121	-0.6±0.7	22	-0.5±0.7
Cycle 2 Control – Cycle 2 baseline	123	-0.7±0.7	20	-0.7±0.7
Cycle 3 Control – Cycle 3 baseline	112	-0.7±0.8	16	-0.9±0.7
<i>Single Int. Effect (long-term= 12-16 weeks)</i>				
Cycle 2 Baseline – Study baseline	129	-0.2±0.6	22	-0.2±0.6
Cycle 3 Baseline – Cycle 2 baseline	122	-0.2±0.6	17	-0.1±0.7
End of Cycle 3 – Cycle 3 baseline	111	-0.6±0.8	16	-0.7±0.7

Die globale Beurteilung der Wirksamkeit wurde durch die Prüffärzte sowie den Patienten durchgeführt. Der Anteil an Patienten mit einer Beurteilung von „gut“ oder „sehr gut“ durch die Investigators war im Zyklus 1 55.5%, im Zyklus 2 72.4% und im Zyklus 3 89.3%. Bei der Beurteilung durch die Patienten war der Anteil im Zyklus 1 59.4%, im Zyklus 2 63.8% und im Zyklus 3 76.4%.

#### Studie 2

Studie 607 – Barnes M et al, efficacy and safety of NT 201 for upper limb spasticity of various etiologies – a randomized parallel-group study, in: Acta Neurol Scand. 2010 Oct; 122(4): 295-302

Im Rahmen dieser randomisierten, Beobachter-verblindeten Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von 2 Botulinumtoxin Typ A – Formulierungen (2 unterschiedliche Konzentrationen) bei Patienten mit Spastik der oberen Extremitäten unterschiedlicher Ätiologie verglichen.

Von den 192 in die Studie eingeschlossenen Patienten litten 169 unter einem Schlaganfall, 23 Patienten litten unter einem nicht schlaganfallsbedingten Zustand (u.a. Hirnverletzung, multiple Sklerose, zerebrale Lähmung). Endpunkt war die Veränderung bezüglich funktionale Behinderung (functional disability) und Muskeltonus zwischen Baseline und Woche 4 nach Botulinumtoxin-Injektion (Testung auf Non-inferiority von 20E/ml zu 50E/ml bezüglich DAS, response rate 4 Wochen nach Injektion, non-inferiority-

Margin -25%). Als Ansprechbar wurde eine Verbesserung um mindestens 1 Punkt im Vergleich zu Baseline für DAS und AS gewertet. Eingeschlossen wurden Patienten mit fokaler Spastik von wrist flexors oder von wrist flexors in Kombination mit elbow flexors mit einem Ashworth Scale Score von  $\geq 2$ . Die Behinderung in der primären therapeutischen (Hauptziel-)Domäne musste beim Screening  $\geq 2$  im DAS sein. Die Studie war nicht dazu angelegt, die Wirksamkeit von Botulinumtoxin A bei stroke-bedingter Spastik mit Nicht-Stroke-bedingter Spastik zu vergleichen.

<b>Change in Ashworth Scale Score by etiology</b>	<b>N</b>	<b>Stroke Mean <math>\pm</math> SD</b>	<b>N</b>	<b>Non-stroke Mean <math>\pm</math> SD</b>
<b>Elbow Flexors</b>				
Woche 4	140	-0.7 $\pm$ 0.8	16	-1.0 $\pm$ 0.6
Woche 12	140	-0.5 $\pm$ 0.8	16	-0.9 $\pm$ 0.9
<b>Wrist Flexors</b>				
Woche 4	156	-1.0 $\pm$ 0.8	20	-0.8 $\pm$ 0.7
Woche 12	156	-0.6 $\pm$ 0.8	20	-0.5 $\pm$ 0.7
<b>Finger Flexors</b>				
Woche 4	144	-0.9 $\pm$ 0.9	15	-0.7 $\pm$ 1.1
Woche 12	144	-0.5 $\pm$ 0.9	15	-0.7 $\pm$ 1.0

<b>Response (<math>\geq 1</math>-point Reduction) in Ashworth Scale Score and DAS</b>	<b>N</b>	<b>Stroke Mean <math>\pm</math> SD</b>	<b>N</b>	<b>Non-stroke Mean <math>\pm</math> SD</b>
<b>Subjects with <math>\geq 1</math>-point Reduction in DAS (%)</b>				
Woche 4	91	54.49%	17	77.27%
Woche 12	68	40.72%	16	72.73%
<b>Subjects with <math>\geq 1</math>-point Reduction in Ashworth Scale Score (%)</b>				
<b>Elbow Flexors</b>				
Woche 4	84	60.00	13	81.25
Woche 12	67	47.86	10	62.50
<b>Wrist Flexors</b>				
Woche 4	119	76.28	12	60.00
Woche 12	79	50.64	10	50.00
<b>Finger Flexors</b>				
Woche 4	97	67.36	8	53.33
Woche 12	63	43.75	7	46.67

### Medizinische Leitlinien

Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Leitlinie vom Mai 2019:

*Bei der fokalen Spastik hat in der Regel eine fokale medikamentöse Injektionsbehandlung mit Botulinumtoxin A (BoNT A) ein besseres Nutzen-Risiken-Verhältnis (s.u.) und sollte, soweit umsetzbar, vor dem Gebrauch oraler Antispastika eingesetzt werden (starker Konsens).*

*AbobotulinumtoxinA (Dysport) und OnabotulinumtoxinA (Botox) haben die Zulassung für die Behandlung der oberen und unteren und IncobotulinumtoxinA (Xeomin) die Zulassung für die obere Extremität. Auch sind in der Indikation „Spastizität“ bzgl. der Ätiologie nicht alle Produkte in gleicher Weise zugelassen, so kann Abo- und Incobotulinumtoxin auch bei anderen Ätiologien als nur bei Schlaganfall eingesetzt werden. Internationale Arbeitsgruppen sprechen sich für einen analogen Einsatz der verschiedenen BoNT A-Produkte auch bei anderen spastischen Mustern und Ätiologien aus, wie z.B. die Hüftbeuge- und Adduktorenspastizität (Wirksamkeit placebokontrolliert belegt) und auch sonstige funktionell relevante Beinspastik bei Schlaganfall und nach Schädel-Hirn-Trauma (Wissel et al., 2017) und bei der Multiplen Sklerose (Dressler et al., 2017); dies stellt jedoch eine sogenannte Off-label-Nutzung der Produkte dar und kann ohne explizite Kostenzusage der jeweiligen Kostenträger im ambulanten Bereich auch aktuell noch zu Regressforderungen gegenüber dem anwendenden Arzt führen; zudem bestehen die besonderen haftungsrechtlichen Bedingungen einer Off-label-Behandlung. Die Datenlage aus klinischen Studien (überwiegend offene Anwendungsbeobachtungsstudien) ist gross und zeigt auch funktionelle Verbesserungen bei multifokalem Einsatz, auch im sogenannten Off-label-Bereich (Wissel et al., 2017; Schramm et al., 2014; Safarpour et al., 2017).*

Behandlung der spastischen Tonus- und Funktionsstörung der oberen Extremität

Zahlreiche kontrollierte Studien und mehrere Metaanalysen zeigen eine dosisabhängige effektive Reduktion eines spastischen Muskeltonus und eine Verbesserung der passiven Beweglichkeit (pROM) und Funktion (DAS) von betroffenen Gelenken durch einmalige und wiederholte intramuskuläre Injektionen von BoNT A (AbobotulinumtoxinA (Dysport), OnabotulinumtoxinA (Botox), IncobotulinumtoxinA (Xeomin) in Muskeln der oberen Extremität mit spastisch erhöhtem Muskeltonus im chronischen Stadium nach Schlaganfall und anderen Ätiologien (Bhakta et al., 2000; van Kujik et al., 2002; Turkel et al., 2006; Simpson et al., 2008; Kanovski et al., Gracies et al., 2017).

Die Evidenzqualität für die 11 in einer Metaanalyse eingeschlossenen Studien zur Behandlung der Armspastik war moderat (nach GRADE). Ein signifikantes Ergebnis der BoNT A-Therapie wurde für 4 bis 12 Wochen nach Injektion (SMD 0.80, 95 % KI 0.55–1.06;  $P < 0.0001$ ) und bis zu 6 Monaten anhaltend festgestellt (SMD 0.48, 95 % KI 0.34–0.62;  $P < 0.0001$ ).

Bei einem Teil der Patienten mit Armspastik kann durch gezielte BoNT A-Injektionen eine Verbesserung aktiver Funktionen erreicht werden (Baker und Pereira, 2016). Die Evidenzqualität für die 6 in einer Metaanalyse eingeschlossenen Studien zur Behandlung der Armspastik mit Effekten auf Armaktivitäten war niedrig bis sehr niedrig (nach GRADE). Ein signifikantes Ergebnis der BoNT A-Therapie wurde für 4 bis 12 Wochen nach Injektion (SMD 0.32, 95 % KI 0.01–0.62;  $P = 0.04$ ) und – nur für den Action Research Arm Test, ARAT – bis zu 6 Monaten anhaltend festgestellt (Mittelwertsdifferenz für ARAT-Werte: Mean Difference, MD 1.87, 95 % KI 0.53–3.21,  $P = 0.006$ ).

American Academy of Neurology: Practice guideline update summary: Botulinum neurotoxin for the treatment of blepharospasm, cervical dystonia, adult spasticity, and headache:

Upper Limb spasticity: Level A effective:

- AbobotulinumtoxinA (Dysport)
- OnabotulinumtoxinA (Botox)
- IncobotulinumtoxinA (Xeomin)

ABER: *evidence demonstrates efficacy in reducing spasticity but is inadequate to determine improvement in active function associated with limb spasticity.*

International Consensus Statement (Sheean G et al, Botulinum toxin assessment, intervention and after-care for upper limb hypertonicity in adults, in: European Journal of Neurology 2010, 17 (Suppl. 2): 74-93)

*“There is no clear evidence from literature to guide optimal timing of interventions (e.g. early versus late), frequency of interventions, dilutions, injection sites, or doses. Accurate localization of injected muscles is likely to result in improved benefit and requires a good knowledge of surface anatomy.*

*Recommendation 3*

*In summary, the following is recommended (expert opinion):*

- *Patients most likely to benefit from BoNT-A (Botulinumtoxin Type A) have focal or multifocal UL spasticity*
- *BoNT-A treatment should:*
  - *be viewed as adjunct to a neurorehabilitation programme, programme should be continued after injection*
  - *only be considered in the absence of absolute contraindication*
  - *commence when the spasticity is a significant impediment to therapy or when problem is worsening or plateaus*
- *Muscle localization may be based on surface anatomy, EMG neuromuscular electrical stimulation, ultrasound or other appropriate imaging”*

Nationale Guideline UK 2018: Spasticity in adults: management using botulinum toxin

*All three products [Anm. BAG: gemeint sind Botox, Dysport und Xeomin] covered by these guidelines are licensed for treatment of spasticity in the UK. However, it is evident from the information above that the current UK licensing arrangements vary between products [Anm. BAG: das gilt auch für die Schweiz]. They are quite narrow, being restricted to certain muscle groups and in some cases to certain conditions (eg. stroke). However, there is evidence to indicate that BoNT injection, which is technically outside the defined terms of the licence, may be clinically effective and safe.*

*BoNT-A is useful in the management of focal spasticity, whether of cerebral or spinal origin (Jankovic and Schwartz 1995), but it should be used as part of an integrated multidisciplinary approach and accompanied by a rehabilitation programme.*

### **Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln**

Direktvergleichende Studien hat das BAG nicht gefunden.

### **Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit**

Die eingereichten beiden Studien (3053, 607) können keine Antwort auf die Frage geben, ob XEOMIN bei nicht Schlaganfallsbedingter Spastizität gleich wirksam ist wie bei Schlaganfallsbedingter Spastizität. Das BAG folgt der Argumentation der Zulassungsinhaberin gegenüber den Behörden (dass die Überaktivität der Muskelgruppen klinisch unabhängig von der Ätiologie ist) und bejaht die Wirksamkeit basierend auf dem Wirkmechanismus in vorliegendem Fall (keine Übertragbarkeit auf andere Fälle, bzw. Gesuche).

## **3 Beurteilung der Zweckmässigkeit**

Das Kriterium der Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen erfüllt:

### **Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen**

Es werden Packungsgrössen mit Vials zu 50E und Vials 100E angeboten.

Im Ausland sind zusätzlich Vials zu 200E sowie grössere Packungen verfügbar. Für Botox stehe eine Packung von 2x 100E zur Verfügung.

Das BAG verzichtet darauf, zusätzlich eine andere Packungsgrösse (Vial mit 200 Einheiten) zu fordern.

### **Beurteilung ausländischer Zulassungsbehörden**

#### Europa

Dezentral zugelassen:

*XEOMIN wird angewendet zur symptomatischen Behandlung von Blepharospasmus, zervikaler Dystonie mit überwiegend rotatorischer Komponente (Torticollis spasmodicus), Spastik der oberen Extremitäten und chronischer Sialorrhoe aufgrund neurologischer Erkrankungen bei Erwachsenen.*

#### USA

Zugelassen mit folgenden Indikationen:

*XEOMIN is an acetylcholine release inhibitor and neuromuscular blocking agent indicated for the treatment or improvement of adult patients with:*

- *Chronic sialorrhoea*
- *Upper limb spasticity*
- *Cervical dystonia*
- *Blepharospasm*
- *Temporary improvement in the appearance of moderate to severe glabellar lines with corrugator and/or procerus muscle activity.*

### **Beurteilung ausländischer Institute**

Beurteilung ausländischer Institute

Es liegen keine Beurteilungen zum Einsatz von XEOMIN bei Spasticity after non-stroke conditions.

### **Medizinischer Bedarf**

Bis anhin ist keines der Botulinumtoxin-A-Präparate zur Behandlung der nicht-schlaganfallsbedingten Spastik der oberen Extremitäten zugelassen. Das BAG geht davon aus, dass die nicht Schlaganfallsbedingte Spastik der oberen Extremitäten dennoch mit Botulinumtoxin A behandelt und auch vergütet wird (im Rahmen von Art. 71a KVV). Der medizinische Bedarf ist gegeben, wird aber vermutlich bereits vergütet zu Lasten der OKP.

### **Beurteilung der Zweckmässigkeit**

Das BAG erachtet das Kriterium der Zweckmässigkeit als erfüllt.

#### 4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- mit einer Limitierung:
  - *Maximal 4 Behandlungen pro Jahr bei Spastik der oberen Extremitäten ~~nach Schlaganfall~~.*
  - *Blepharospasmus bei Erwachsenen, Torticollis spasmodicus bei Erwachsenen.*
  - *Chronische beeinträchtigende Sialorrhoe bei Erwachsenen:*
    - *Maximal 4 Behandlungen pro Jahr bei chronischer Sialorrhoe, welche seit mindestens 6 Monaten besteht.*
    - *Der DSFS Summenwert beträgt  $\geq 6$ .*
    - *Der Sialorrhoe liegt eine neurologische Indikation zugrunde und eine medikamentöse Ursache konnte ausgeschlossen werden.*
    - *Einsatz als medikamentöse Monotherapie.*
    - *Die Injektion darf nur nach einer Abklärung durch einen Neurologen und unter Ultraschallführung durch Neurologen oder HNO-Ärzte erfolgen.“*
- ohne Auflagen:
- aufgrund des folgenden therapeutischen Quervergleichs (TQV) in der Hauptindikation „Spastik der oberen Extremitäten“ für (20033) XEOMIN / Trockensubstanz 100 E / 1 Vial:

Präparat (Wirkstoff)	Packungsgrösse / Dosisstärke	FAP	Dosisäquivalenz	Kosten / Äquivalent [Fr.]
DYSPORT	300 E / Vial	209.49	3	209.49
BOTOX	100 E / Vial	237.38	1	237.38
			<b>TQV-Preis (FAP)</b>	<b>223.435</b>

XEOMIN	100 E / Vial	234.78	1	234.78
--------	--------------	--------	---	--------

- ohne Innovationszuschlag,
- unter Berücksichtigung des von der Zulassungsinhaberin eingereichten Auslandpreisvergleichs (APV) mit Datum vom 17. Februar 2020, Preisen aus allen 9 Referenzländern (A, B, D, DK, F, FI, NL, S, UK) und Wechselkursen zu Fr. 1.11/Euro, Fr. 1.27/GBP, Fr. 0.1490/DKK und Fr. 0.1051/SEK. Daraus resultieren für die verschiedenen Packungen folgende Preise/resultiert folgender Preis:

	APV (FAP)
Trockensubstanz 50 E 1 Vial	Fr. 117.98
Trockensubstanz 100 E 1 Vial	Fr. 230.49

- APV und TQV werden je hälftig gewichtet,
- bezüglich der FAP der anderen Dosierungen sind die Richtlinien betreffend Preisrelationen zwischen verschiedenen Packungen gemäss Anhang 5 des Handbuchs betreffend die SL eingehalten,
- zu Preisen von:

	FAP	PP
Trockensubstanz 50 E 1 Vial	Fr. 114.85	Fr. 148.25
Trockensubstanz 100 E 1 Vial	Fr. 226.96	Fr. 276.95