

**Beschluss**  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**  
**über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur**  
**Änderung der Arzneimittel-Richtlinie / AMR:**  
**Verordnung besonderer Arzneimittel**

Vom 15. Mai 2008

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 15. Mai 2008 die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 31. August 1993 (BAnz. S. 11 155), zuletzt geändert am [ ] (BAnz. [ ] [ ]) beschlossen:

- I. Nach dem Abschnitt zur „Aktualisierung von Vergleichsgrößen nach § 35 Abs. 1 Satz 1 SGB V“ wird folgender Abschnitt Q eingefügt:

**Q. Verordnung besonderer Arzneimittel**

49. Besondere Arzneimittel

Besondere Arzneimittel sind die in Anlage 13 aufgeführten Arzneimittel, bei denen aufgrund ihrer besonderen Wirkungsweise zur Verbesserung der Qualität ihrer Anwendung, insbesondere hinsichtlich der Patientensicherheit, des Therapieerfolges sowie der Wirtschaftlichkeit, besondere Fachkenntnisse erforderlich sind, die über das Übliche hinausgehen.

50. Voraussetzungen zur Verordnung besonderer Arzneimittel

- 50.1. Die Verordnung eines in Anlage 13 aufgeführten besonderen Arzneimittels durch den behandelnden Arzt ist zulässig, wenn

- a. der Patient über den Ablauf des Verfahrens aufgeklärt wurde und
- b. eine Abstimmung zwischen dem behandelnden Arzt und dem Arzt für besondere Arzneimitteltherapie nach Maßgabe der Regelungen in Nr. 51 erfolgt ist.

50.2. Bei Erst- und Folgeanträgen ist jeweils nur ein Abstimmungsverfahren zum gleichen Sachverhalt möglich.

50.3. Die Verordnung eines in Anlage 13 aufgeführten Arzneimittels ist nur innerhalb der arzneimittelgesetzlichen Zulassung möglich.

50.4. Bei der Verordnung eines in Anlage 13 aufgeführten Arzneimittels sind die darin gegebenen Hinweise zu den Anwendungsgebieten, zu den Patientengruppen und zur qualitätsgesicherten Anwendung zu beachten.

## 51. Verfahren der Abstimmung zur Verordnung besonderer Arzneimittel

51.1. Vor der erstmaligen Verordnung eines in Anlage 13 aufgeführten Arzneimittels sind die in Anlage 13 arzneimittelbezogenen Dokumentationsbögen zu verwenden und mit vollständigen Angaben auszufüllen. Bei längerfristigen Behandlungen sind die in Anlage 13 arzneimittelbezogen festgelegten Fristen zu beachten und die Dokumentationsbögen zur Weiterverordnung zu verwenden.

51.2. Die vollständig ausgefüllten Dokumentationsbögen sind dem jeweils zuständigen Arzt für besondere Arzneimitteltherapie zuzuleiten. Fehlen dem Arzt für besondere Arzneimitteltherapie zur Beurteilung notwendige Angaben, teilt er dies dem behandelnden Arzt unverzüglich mit. Über ausreichend begründete Antragsunterlagen entscheidet der Arzt für besondere Arzneimitteltherapie innerhalb von 14 Tagen.

Das Ergebnis hat der Arzt für besondere Arzneimitteltherapie dem behandelnden Arzt und der Krankenkasse unter Verwendung der in An-

lage 13 dafür vorgesehenen Antwortbögen mitzuteilen. Von der Zweitmeinung kann der behandelnde Arzt nur in Ausnahmefällen mit besonderer Begründung abweichen.

51.3. Bei der erstmaligen Behandlung in einem Krankenhaus und/ oder zugelassenen Krankenhäusern nach § 116b Abs. 2 SGB V mit einem in Anlage 13 aufgeführten besonderen Arzneimittel, ist das Abstimmungsverfahren vom zuständigen Arzt unverzüglich einzuleiten. Ist das Abstimmungsverfahren bei Entlassung nicht abgeschlossen, ist die Versorgung des Patienten mit dem besonderen Arzneimittel für längstens 14 Tage im Rahmen der nachstationären Behandlung nach § 115a Abs. 1 Nr. 2 SGB V zu gewährleisten.

51.4. In seltenen, besonderen Notfällen ist eine Verordnung ohne vorherige Abstimmung mit dem Arzt für besondere Arzneimitteltherapie ausnahmsweise möglich. Das Abstimmungsverfahren ist durch den behandelnden Arzt unverzüglich einzuleiten.

51.5. Ist ein Versicherter bereits auf ein in Anlage 13 aufgeführtes besonderes Arzneimittel vor Inkrafttreten dieser Anlage eingestellt, ist bei der nächsten Verordnung das Abstimmungsverfahren entsprechend einer Erstverordnung einzuleiten.

## 52. Qualifikation des Arztes für besondere Arzneimitteltherapie

Die erforderliche Qualifikation eines Arztes für besondere Arzneimitteltherapie wird arzneimittelbezogen in Anlage 13 festgelegt.

## 53. Diagnostika

Die Nummern 49 bis 52 gelten für Diagnostika entsprechend.

- II. Der Arzneimittel-Richtlinie wird zum Zwecke der Konkretisierung von Abschnitt Q eine Anlage 13 angefügt:

### **Anlage 13 zum Abschnitt Verordnung besonderer Arzneimittel**

Inhaltsverzeichnis:

<b>1.</b>	<b>Bosentan (z.B. Tracleer®)</b>	<b>5</b>
<b>2.</b>	<b>Cetuximab (z.B. Erbitux)</b>	<b>14</b>
<b>3.</b>	<b>Iloprost zur Inhalation (z.B. Ventavis)</b>	<b>22</b>
<b>4.</b>	<b>Panitumumab (z.B. Vectibix)</b>	<b>30</b>
<b>5.</b>	<b>Sildenafil (z.B. Revatio®)</b>	<b>38</b>
<b>6.</b>	<b>Sitaxentan (z.B. Thelin™)</b>	<b>46</b>
<b>7.</b>	<b>Abkürzungen</b>	<b>54</b>

## 1. Bosentan (z.B. Tracleer®)

Beschluss vom:

In Kraft getreten am:

BAnz. ( ), Nr. ( ) vom 00. Monat Jahr, S. ( )

### **☒ Anwendungsgebiet**

Behandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) zur Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und Symptome bei Patienten mit der funktionellen WHO-/ NYHA-Klasse III bei:

- primärer (idiopathischer und familiärer) PAH
- sekundärer PAH in Assoziation mit Sklerodermie ohne signifikante interstielle Lungenerkrankung
- PAH in Assoziation mit kongenitalen Herzfehlern und Eisenmenger-Physiologie

### **☒ Hinweise zu Patientengruppen und zur qualitätsgesicherten Anwendung**

Patienten der WHO-Funktionsklasse III (schwer) sind definiert als Patienten mit pulmonaler Hypertonie mit deutlicher Einschränkung der körperlichen Aktivität; keine Beschwerden in Ruhe. Bereits leichtere als normale Belastungen führen zu Dyspnoe oder Müdigkeit, thorakalen Schmerzen oder Schwächeanfällen.

Patienten der WHO-Funktionsklasse III (schwer) weisen eine deutlich eingeschränkte rechts-ventrikuläre Funktion (Echokardiographie), eine  $SvO_2 < 60\%$  und eine  $PAR > 1000 \text{ dyn} \times \text{s/cm}^2$  auf.

Eine vorteilhafte Wirkung von Bosentan auf Mortalität und kardiovaskuläre Morbidität ist derzeit nicht bekannt.

Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten unter 12 Jahren wurde bisher noch nicht hinreichend untersucht. Für Kinder unter 3 Jahren liegen keine Erfahrungen vor.

Der Zulassung lagen zwei randomisierte doppelblinde, multizentrische placebo-kontrollierte Studien, durchgeführt bei 32 (Studie AC-052-351) und 213 (Studie AC-052-352, BREATHE-1) erwachsenen Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie mit funktioneller WHO-/NYHA-Klasse III-IV (idiopathische/familiäre PAH oder PAH überwiegend in Assoziation mit Sklerodermie) zugrunde. Nach 4-wöchiger Behandlung mit 2x täglich 62,5 mg Bosentan wurden in diesen Studien die Erhaltungsdosen von 2x täglich 125 mg (in AC-052-351) und 2x täglich 125 mg und 250 mg (in AC-052-352) untersucht.

Der primäre Endpunkt jeder Studie war die Veränderung der 6-Minuten-Gehstrecke nach 12 Wochen bei der ersten Studie und nach 16 Wochen bei der zweiten Studie. In beiden Studien führte die Behandlung mit Bosentan zu signifikanten Steigerungen der körperlichen Belastbarkeit. Die placebo-korrigierten Steigerungen der Gehstrecke im Vergleich zum Ausgangswert bei Studienbeginn betrugen 76 m ( $p = 0,02$ ; t-Test) bzw. 44 m ( $p = 0,0002$ ; Mann-Whitney U-Test), gemessen zum Zeitpunkt des primären Endpunktes der jeweiligen Studie. Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen mit 2x täglich 125 mg und 2x täglich 250 mg waren statistisch nicht signifikant.

Die Verbesserung der Gehstrecke war nach 4-wöchiger Behandlung erkennbar, nach 8-wöchiger Behandlung deutlich ausgeprägt und blieb bei einer bis zu 28 Wochen dauernden doppelblinden Behandlung erhalten, die bei einem Teil der Patienten durchgeführt wurde.

In einer prospektiven, multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten Studie (BREATHE-5) wurden Patienten in der funktionellen WHO-/NYHA-Klasse III mit PAH in Assoziation mit angeborenen Herzfehlern und mit Eisenmenger-Physiologie 4 Wochen lang mit 2x täglich 62,5 mg Bosentan, dann weitere 12 Wochen mit 2x täglich 125 mg Bosentan ( $n = 37$ ) oder Placebo ( $n = 17$ ) behandelt. Der primäre Endpunkt der Studie bestand darin zu zeigen,

dass Bosentan die bestehende Hypoxämie nicht verschlechtert. Nach 16 Wochen verbesserte sich die mittlere Sauerstoffsättigung in der Bosentan-Gruppe um 1,0 % (95% KI – 0,7%; 2,8%) im Vergleich zur Placebo-Gruppe, was zeigt, dass Bosentan die Hypoxämie nicht negativ beeinflusste. In der Bosentan-Gruppe kam es zu einer signifikanten Abnahme des mittleren pulmonalen vaskulären Widerstandes (am ausgeprägtesten war dieser Effekt in der Subgruppe der Patienten mit bidirektionalem intrakardialen Shunt). Nach 16 Wochen betrug die mittlere placebo-korrigierte Steigerung der 6-Minuten-Gehstrecke 53 m ( $p = 0,0079$ ), was eine Verbesserung der Belastbarkeit widerspiegelt.

Bei Kindern mit pulmonal arterieller Hypertonie wurde Bosentan in einer offenen, nicht-kontrollierten Studie untersucht (AC-052-356, BREATHE-2): 10 Patienten mit idiopathischer/familiärer pulmonal arterieller Hypertonie, 9 Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie aufgrund angeborener Herzfehler. Die Patienten wurden in drei Körpergewichtsgruppen eingeteilt und über 12 Wochen entsprechend dosiert, der Altersbereich betrug 3 – 15 Jahre. Alle Patienten hatten bei Studienbeginn entweder funktionellen Schweregrad WHO-/NYHA-Klasse II ( $n = 15$  Patienten, 79%) oder Klasse III ( $n = 4$  Patienten, 21%). Hämodynamische Parameter wurden bei 17 Patienten erfasst. Der Herzindex stieg in Bezug auf den Ausgangswert im Mittel um  $0,5 \text{ l/min/m}^2$  an, der mittlere pulmonal arterielle Druck nahm um 8 mmHg, der pulmonale Gefäßwiderstand nahm um  $389 \text{ dyn s cm}^{-5}$  ab. Die Veränderungen der Belastungstest-Parameter in Woche 12 waren in Bezug auf den Ausgangswert sehr variabel und erreichten keine statistische Signifikanz.

Dosierung: Gemäß Fachinformation sollte die Behandlung mit Bosentan mit einer Dosierung von 2 x täglich 62,5 mg über einen Zeitraum von 4 Wochen begonnen werden und anschließend auf eine Erhaltungsdosis von 2x täglich 125 mg erhöht werden.

Einige Patienten, die nicht ausreichend auf die Bosentan Dosis von 2x täglich 125 mg ansprechen, können möglicherweise ihre körperliche Belastbarkeit leicht verbessern, wenn die Dosis auf 2x täglich 250 mg erhöht wird.

Das folgende Dosierungsschema wurde in der Studie AC-052-356 (BREATHE-3) angewendet:

Körpergewicht (kg)	Anfangsdosis (4 Wochen)	Erhaltungsdosis
$10 \leq x \leq 20$	1 x tgl.: 31,25 mg	2 x tgl.: 31,25 mg
$20 < x \leq 40$	2 x tgl.: 31,25 mg	2 x tgl.: 62,5 mg
$> 40$	2 x tgl.: 62,5 mg	2 x tgl.: 125 mg

Wirkstoff	Arzneimittel	Packungsgröße	AVK (€)	Tagestherapiekosten (€)	Jahrestherapiekosten (€)
<b>Bosentan</b>	<b>Tracleer<sup>®</sup></b>	<b>56 FT, 62,5 mg</b>	<b>3.289,89 €</b>	<b>(2 * 62,5 mg): 117,5 €</b>	<b>42.887,5 €</b>
		<b>56 FT, 125 mg</b>	<b>3.289,89 €</b>	<b>(2 * 125 mg): 117,5 €</b> <b>(2 * 250 mg): 235 €</b>	<b>(2 * 125 mg): 42.887,5 €</b> <b>(2 * 250 mg): 85.775 €</b>
Iloprost	Ventavis	30 Amp.	769,39 €	(6-9 Ampullen): 153,9 – 230,8 €	56.173,5 - 84.242 €
		168 Amp.	3.877,76 €	(6-9 Ampullen): 138,5 – 207,7 €	50.552,5 - 75.810,5 €
		300 Amp.	10.173,14€	(6-9 Ampullen): 203,5 – 305,2 €	74.277,5 - 111.398 €
Sildenafil	Revatio <sup>®</sup>	90 FT	823,66 €	(3 * 20 mg): 27,5 €	10.037,5 €
Sitaxentan-Natrium	Thelin <sup>™</sup>	28 FT	3.289,89 €	117,50 €	42.887,50 €

gemäß Lauer-Taxe (Stand 5. Mai 2008)

### ☒ Anforderungen an den Arzt für besondere Arzneimitteltherapie

- Facharzt für Innere Medizin und Pneumologie (ehemals Internist und Pneumologe)
- Facharzt für Innerer Medizin und Kardiologie (ehemals Internist und Kardiologe)
- Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin mit dem Schwerpunkt Kinder-Kardiologie

### ☒ Abstimmung des behandelnden Arztes mit einem Arzt für besondere Arzneimitteltherapie

#### 1. Fristen für die Abstimmung

Erstmalige Verordnung      Innerhalb von 14 Tagen

Folgeverordnung              Kontrolle des Therapieerfolges 6, 12 und 24 Wochen nach Therapiebeginn; Abstimmung erfolgt dann innerhalb von 30 Tagen

Notfälle                              Es handelt sich nicht um eine Notfallbehandlung

2. Abstimmung des behandelnden Arztes mit einem Arzt für besondere Arzneimitteltherapie (Erstantrag)

Anschrift      Arzt für besondere Arzneimitteltherapie      Datum

Betreff          Verordnung von Bosentan-haltigen Arzneimitteln

Patient          Vor- und Nachname

                    Anschrift

                    Geschlecht

                    Geburtsdatum

Anschrift      Behandelnder Arzt

Liegt das Einverständnis des Patienten vor?

1. Welche Diagnose der PAH liegt vor und wie ist sie gesichert?
2. Seit wann besteht die PAH?
3. Welche Medikation wurde in den letzten Jahren für die PAH verordnet? Warum wurde die Therapie geändert?
  - Wurde schon Iloprost (Ventavis) verordnet? Dosis? Zeitraum? Wirksamkeit?
  - Wurde schon Sildenafil (Revatio®) verordnet? Dosis? Zeitraum? Wirksamkeit?
  - Wurde schon Sixtasentan (Thelin™) verordnet? Dosis? Zeitraum? Wirksamkeit?
4. Wie ist die derzeitige Medikation (bezüglich der PAH und weiteren Erkrankungen)?
5. Wie schwer ist die PAH ausgeprägt? (SvO<sub>2</sub>, pulmonalarterielle Hämodynamik (z.B. PAR, PAP), Echokardiographie, Klinik (6-MWD))
6. Welche weiteren Erkrankungen liegen vor?
7. Besteht derzeit eine Schwangerschaft?
8. Größe und Gewicht des Patienten.
9. Ist der Patient zur Lungentransplantation vorgesehen?

3. Abstimmung des behandelnden Arztes mit einem Arzt für besondere Arzneimitteltherapie (Weiterverordnung/ Folgeantrag)

Anschrift      Arzt für besondere Arzneimitteltherapie      Datum

Betreff      Verordnung von Bosentan-haltigen Arzneimitteln

Patient      Vor- und Nachname

Anschrift

Geschlecht

Geburtsdatum

Anschrift      Behandelnder Arzt

- a)      Wie haben sich Klinik (6-MWD), echokardiographische Befunde sowie ggf. SvO<sub>2</sub> und pulmonalarterielle Hämodynamik (z.B. PAR / PAP) seit der letzten Abstimmung entwickelt? (Befunde in Kopie beilegen)
- b)      Welche Medikamente in welcher Dosierung nimmt der Patient derzeit ein? (Therapieänderungen bitte begründen)
- c)      Sind unerwünschte Wirkungen eingetreten? (welche, wann, Ausprägung)
- d)      Sind in der Zwischenzeit weitere Erkrankungen oder andere klinische Auffälligkeiten aufgetreten? (welche, wann, Ausprägung)
- e)      Ist der Patient zur Lungentransplantation vorgesehen?

4.

Antwort des Arztes für besondere Arzneimitteltherapie

Anschrift      Behandelnder Arzt      Datum

Betreff:      Verordnung von Bosentan-haltigen Arzneimitteln

Patient      Vor- und Nachname

                Anschrift

                Geschlecht

                Geburtsdatum

Erstantrag                       vom \_\_\_\_\_

Folgeantrag                      vom \_\_\_\_\_

Erstmalige Verordnung      am                      \_\_\_\_\_

Die Verordnung von Bosentan-haltigen Arzneimitteln ist zweckmäßig und wirtschaftlich. (positive Zweitmeinung)

Die Verordnung von Bosentan-haltigen Arzneimitteln ist nicht zweckmäßig. (negative Zweitmeinung)

Die Verordnung von Bosentan-haltigen Arzneimitteln ist zweckmäßig, aber nicht wirtschaftlich. (negative Zweitmeinung; Angabe von wirtschaftlichen Therapiealternativen in der Begründung)

Die Verordnung von Bosentan-haltigen Arzneimitteln erfolgt nicht gemäß der Fachinformation. Das Zweitmeinungsverfahren ist für die Off-Label-Anwendung nicht vorgesehen.

Begründung:

Hinweise:

5. Antwort des Arztes für besondere Arzneimitteltherapie zur Übersendung an die Krankenkasse des Patienten

Anschrift     Behandelnder Arzt     Datum

Anschrift     Arzt für besondere Arzneimitteltherapie

Betreff:     Verordnung von Bosentan-haltigen Arzneimittel

Patient     Vor- und Nachname  
              Geschlecht  
              Geburtsdatum

Erstantrag    

Folgeantrag    

Positive Zweitmeinung

Negative Zweitmeinung

## 2. Cetuximab (z.B. Erbitux)

Beschluss vom:

In Kraft getreten am

BAnz. ( ), Nr. ( ) vom 00. Monat Jahr, S. ( )

### ☒ Anwendungsgebiet

Cetuximab in Kombination mit Irinotecan zur Behandlung von Patienten mit EGFR (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor)- exprimierendem metastasierendem Kolorektalkarzinom, wenn eine Chemotherapie mit Irinotecan als Komponente versagt hat.

### ☒ Hinweise zu Patientengruppen und zur qualitätsgesicherten Anwendung

Der Stellenwert der Kombinationstherapie von Cetuximab in Kombination mit Irinotecan ist zurzeit unklar. Eine vergleichende Studie der Phase III in der zugelassenen Indikation und Anwendungsmodalität gegen andere etablierte Chemotherapien oder best supportive care fehlt. Es konnte kein Zusammenhang zwischen Expression von EGFR (Anzahl positiver Zellen oder Ausprägung der Anfärbung) und Tumor-Response gefunden werden.

Cetuximab ist ein chimärer monoklonaler IgG1-Antikörper, der spezifisch gegen den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR) gerichtet ist. EGFR-Signalwege sind an der Steuerung der Überlebensfähigkeit von Zellen, des Ablaufs des Zellzyklus, der Angiogenese, Zellmigration sowie der zellulären Invasion bzw. Metastasierung beteiligt.

Cetuximab wurde beim metastasierten Kolonkarzinom in der Kombination mit Irinotecan nur in einer randomisierten vergleichenden Hauptstudie gegen die Monotherapie des Antikörpers der Phase II geprüft. Zirka 96 % der Patienten waren mit Irinotecan und über 60 % mit Oxaliplatin vorbehandelt. In dieser randomisierten Studie wurde kein Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit nachgewiesen (8,6 Monate versus 6,9 Monate).

Die Kombination aus Cetuximab und Irinotecan erwies sich bei der objektiven Ansprech- bzw. Remissionsrate (ORR 22,9 % versus 10,8 %) sowie bei der Disease-Control-Rate (DCR 55,5 % versus 32,4 %) und der progressionsfreien Überlebenszeit (PFS 4,1 Monate versus 1,5 Monate) gegenüber der Cetuximab-Monotherapie als überlegen.

Die häufigsten Nebenwirkungen waren Asthenie, Akne, Fieber und Hautausschlag. Nebenwirkungen des Grads 3 oder 4 wurde bei 71,7 % der Patienten beobachtet.

Hautreaktionen traten bei 87 % aller Patienten in der Kombinationsbehandlung auf, 14 % waren Grad 3 oder 4. Eine Korrelation zwischen Hautreaktion und Ansprechen wurde beobachtet, die EMEA hält aber einen Bias für möglich und fordert weitere Untersuchungen zu diesem Aspekt.

Hypersensitivitätsreaktionen traten mehrheitlich im Zusammenhang mit der ersten Infusion auf, bei 40 % nach zehn Wochen (jedoch bei einem Patienten auch erst nach der 33. Infusion), davon 2,5 % Grad 3 oder 4.

Cetuximab wird einmal wöchentlich verabreicht. Die erste Dosis beträgt 400 mg Cetuximab/m<sup>2</sup> Körperoberfläche. Danach werden einmal wöchentlich 250 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche verabreicht. 500 mg kosten 1302,38 Euro.

Wirkstoff (Arzneimittel)	Packungs- größe	Kosten in Euro		
		Erste Dosis	Wöchentliche Folgedosis	12 Wochen
Cituximab (Erbix)	5 mg/ml Inf- Lsg. 100 m	(400 mg/ m <sup>2</sup> ): 2.604,8 €	(250 mg/ m <sup>2</sup> ): 1.302,4 e	16.931,2 €
Irinotecan (Campto®)	100 mg/5 ml Inf.-Lsg.Konz.	(180 mg/ m <sup>2</sup> ): 1.132,6	(alle 2 Wo- chen)	6.795,6 €
Gesamt				23.726,8 €

FOLFOX4		1.357,3 €		8.143,8 €
FOLFOX4 + Bevacizumab (Avastin®)		2.245,6 e		13.473,72 €

Gemäß Lauer-Taxe (1. April und 5. Mai 2008); Berechnung erfolgte mit der größten Abpackung für Patienten bis 2 m<sup>2</sup>. Berechnung erfolgte für Irinotecan auf der Grundlage der Fachinformationen von Erbitux bzw Campto®.



### ☒ Anforderungen an den Arzt für besondere Arzneimitteltherapie

- Facharzt für Innere Medizin und Gastroenterologie (ehemals Internist und Gastroenterologe mit der Zusatz-Weiterbildung „Medikamentöse Tumortherapie“)
- Facharzt für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie (ehemals Internist und Hämatologe und Onkologe)

Die Verabreichung von Cetuximab muss stets unter Aufsicht eines in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Arztes erfolgen. Während der Infusion und mindestens eine Stunde über deren Ende hinaus ist der Patient engmaschig zu überwachen. Die notwendige Ausrüstung zur Durchführung von Notfallmaßnahmen muss einsatzbereit sein.

### ☒ Abstimmung des behandelnden Arztes mit einem Arzt für besondere Arzneimitteltherapie

#### 1. Fristen für die Abstimmung

Erstmalige Verordnung      Innerhalb von 7 Tagen

Folgeverordnung            3 Monate nach Therapiebeginn, Abstimmung erfolgt dann innerhalb von 14 Tagen.

Notfälle                      Es handelt sich nicht um eine Notfallbehandlung.

#### 2. Abstimmung des behandelnden Arztes mit einem Arzt für besondere Arzneimitteltherapie (Erstantrag)

Anschrift      Arzt für besondere Arzneimitteltherapie                      Datum

Betreff            Verordnung von Cetuximab-haltigen Arzneimitteln in Kombination mit Irinotecan

Patient            Vor- und Nachname

Anschrift  
Geschlecht  
Geburtsdatum

Anschrift     behandelnder Arzt

Liegt das Einverständnis des Patienten vor?

- 1) Wie ist die Diagnose des EGFR exprimierenden kolorektalen Karzinoms gesichert?
- 2) Erfolgte eine adäquate Vorbehandlung mit fluoropyrimidin-, oxaliplatin- und irinotecanhaltigen Chemotherapieregimen? Wann wurde sie durchgeführt und mit welchen Dosen und welchen Effekten? (Anlagen)
- 3) Erfolgte bereits eine Behandlung mit EGFR-Modulatoren?
- 4) Wie ist die Progression und damit das Versagen der Therapien nachgewiesen? (Anlagen)
- 5) Wie ist die derzeitige Medikation (bezüglich des Kolonkarzinoms und weiterer Erkrankungen)?
- 6) Bei weiblichen Patientinnen: Besteht derzeit eine Schwangerschaft oder stillt die Patientin?
- 7) Größe und aktuelles Gewicht des Patienten?
- 8) Wie sieht das beantragte Therapieregime aus?
- 9) WHO Performance Status > 2?
- 10) Besteht eine chronisch-entzündliche Darmerkrankungen und/oder Darmverschluss?
- 11) Liegen die Bilirubinwerte über dem 3-fachen des oberen Normalwertes?
- 12) Wurde der Patient/Patientin aufgeklärt, dass er/sie nicht gleichzeitig Johanniskrautpräparate anwenden darf?
- 13) Liegt eine schwere Störung der Knochenmarkfunktion vor (bitte relevante Blutwerte übermitteln)?

3. Abstimmung des behandelnden Arztes mit einem Arzt für besondere Arzneimitteltherapie (Weiterverordnung/ Folgeantrag)

Anschrift     Arzt für besondere Arzneimitteltherapie                     Datum

Betreff:       Verordnung von Cetuximab-haltigen Arzneimitteln in Kombination  
mit Irinotecan

Patient        Vor- und Nachname  
               Anschrift  
               Geschlecht  
               Geburtsdatum

Anschrift     behandelnder Arzt

- a) Wann erfolgte das letzte Staging?
- b) Welche Untersuchungen wurden durchgeführt und welche Befunde erhoben? (Anlage)
- c) Gibt es Hinweise auf Progression des Kolonkarzinoms?
- d) Welche Dosierungen von Cetuximab und Irinotecan wurden verabreicht?
- e) Welche Medikamente in welcher Dosierung nimmt der Patient derzeit ein (bezüglich des Kolonkarzinoms und weiterer Erkrankungen)?
  - o Sind unerwünschte Wirkungen eingetreten?
  - o Sind Nebenwirkungen aufgetreten? Falls ja, detaillierte Angaben mit Aussagen zum Schweregrad.

4.

Antwort des Arztes für besondere Arzneimitteltherapie

Anschrift      Behandelnder Arzt      Datum

Betreff      Verordnung von Cetuximab-haltigen Arzneimitteln in Kombination mit Irinotecan

Patient      Vor- und Nachname  
                  Anschrift  
                  Geschlecht  
                  Geburtsdatum

Erstantrag                     

Wiederholungsantrag       

Erstmalige Verordnung      am \_\_\_\_\_

- Die Verordnung von Cetuximab-haltigen Arzneimitteln in Kombination mit Irinotecan ist zweckmäßig und wirtschaftlich. (positive Zweitmeinung)
- Die Verordnung von Cetuximab-haltigen Arzneimitteln in Kombination mit Irinotecan ist nicht zweckmäßig. (negative Zweitmeinung)
- Die Verordnung von Cetuximab-haltigen Arzneimitteln in Kombination mit Irinotecan ist zweckmäßig, aber nicht wirtschaftlich. (negative Zweitmeinung; Angabe von wirtschaftlichen Therapiealternativen in der Begründung)
- Die Verordnung von Cetuximab-haltigen Arzneimitteln in Kombination mit Irinotecan erfolgt nicht gemäß der Fachinformation. Das Zweitmeinungsverfahren ist für die Off-Label-Anwendung nicht vorgesehen.

Begründung

Weitere Hinweise:

5. Antwort des Arztes für besondere Arzneimitteltherapie zur Übersendung an die Krankenkasse des Patienten

Anschrift	Behandelnder Arzt	Datum
Anschrift	Arzt für besondere Arzneimitteltherapie	
Betreff	Verordnung von Cetuximab-haltigen Arzneimitteln in Kombination mit Irinotecan	
Patient	Vor- und Nachname Geschlecht Geburtsdatum	
Erstantrag	<input type="checkbox"/>	
Wiederholungsantrag	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	Positive Zweitmeinung	
<input type="checkbox"/>	Negative Zweitmeinung	

### 3. Iloprost zur Inhalation (z.B. Ventavis)

Beschluss vom:

In Kraft getreten am:

BAnz. ( ), Nr. ( ) vom 00. Monat Jahr, S. ( )

#### **☒ Anwendungsgebiet**

Behandlung von Patienten mit primärer pulmonaler Hypertonie im funktionellen Schweregrad NYHA III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit und der Symptomatik.

#### **☒ Hinweise zu Patientengruppen und zur qualitätsgesicherten Anwendung**

Patienten der WHO-Funktionsklasse III (schwer) sind definiert als Patienten mit pulmonaler Hypertonie mit deutlicher Einschränkung der körperlichen Aktivität. Keine Beschwerden in Ruhe. Bereits leichtere als normale Belastungen führen zu Dyspnoe oder Müdigkeit, thorakalen Schmerzen oder Schwächeanfällen.

Patienten der WHO-Funktionsklasse III (schwer) weisen eine deutlich eingeschränkte rechts-ventrikuläre Funktion (Echokardiographie), eine  $SvO_2 < 60\%$  und eine  $PAR > 1000 \text{ dyn} \times \text{s/cm}^2$  auf.

Eine signifikante Verlängerung des Überlebens oder der Lebensqualität ist nicht belegt. Patienten mit schwerer primärer pulmonaler Hypertonie des NYHA-Stadium IV profitieren nicht.

Die Zulassung beruht auf der präspezifizierten Subgruppenanalyse einer Hauptstudie. Unter Iloprost ( $n = 49$ ) zeigte sich eine Verbesserung des 6-Minuten-Gehstrecken-Test bei Patienten mit primärer pulmonaler Hypertonie im Vergleich zu Placebo ( $n = 46$ ) von 52,1 m. Die Verbesserung in der Iloprost-Gruppe betrug 44,7 m und  $- 7,4$  m in der Placebogruppe.

Für Patienten mit sekundärer pulmonaler Hypertonie fanden sich keine signifikanten Ergebnisse.

Der Zulassung zugrundeliegend lag eine Studie (randomisiert, doppelblind, multizentrisch, placebo-kontrolliert; RRA 02997) bei 203 Patienten mit stabiler pulmonaler Hypertonie (inhalierteres Iloprost: n = 101; Placebo: n = 102).

Inhalierteres Iloprost (oder Placebo) wurde zusätzlich zu der aktuellen Behandlung des Patienten gegeben, welche die Kombination von Antikoagulanzen, Vasodilatoren (z. B. Calciumantagonisten), Diuretika, Sauerstofftherapie und Digitalis einschließen konnte, jedoch nicht PGI<sub>2</sub> (Prostacyclin oder seine Analoga).

Von den Patienten hatten 108 eine primäre pulmonale Hypertonie, 95 eine sekundäre pulmonale Hypertonie von denen 56 auf eine chronisch thromboembolische Erkrankung zurückzuführen waren, 34 auf Bindegewebserkrankungen beruhten (einschließlich CREST und Sklerodermie) und 4 mit der Einnahme von Appetitzüglern assoziiert waren. Die Ausgangswerte des 6-Minuten-Gehstrecken-Tests spiegelten eine mittelschwere Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit wider: In der Iloprost-Gruppe war der Mittelwert 332 m (Median: 340 m) und in der Placebo-Gruppe 315 m (Median: 321 m). Die mediane täglich inhalierte Dosis betrug in der Iloprost-Gruppe 30 µg (12,5 bis 45 µg/Tag).

Nach 12 Wochen Behandlung betrug die mittlere Verbesserung der Gehstrecke bestimmt im 6-Minuten-Gehstrecken-Test im Vergleich zum Ausgangswert in der Iloprost-Gesamtgruppe 22 m (mittlere Verschlechterung um – 3,3 m in der Placebo-Gruppe, ohne Bereinigung der Daten für Tod oder fehlende Werte).

In der Iloprost-Gruppe verbesserte sich das NYHA-Stadium bei 26% der Patienten (Placebo: 15%) (p = 0,032), blieb bei 67,7% der Patienten unverändert (Placebo: 76%) und verschlechterte sich bei 6,3% der Patienten (Placebo: 9%).

Dosierung: Die empfohlene Dosis beträgt 2,5 µg oder 5,0 µg inhalierteres Iloprost. 6 - 9 x 2,5 µg oder 5,0 µg täglich; Inhalation (= 6 - 9 x 1 Ampulle)

Wirkstoff	Arzneimittel	Packungsgröße	AVK (€)	Tagestherapiekosten (€)	Jahrestherapiekosten (€)
Bosentan	Tracleer®	56 FT, 62,5 mg	3.289,89 €	(2 * 62,5 mg): 117,5 €	42.887,5 €
		56 FT, 125 mg	3.289,89 €	(2 * 125 mg): 117,5 €  (2 * 250 mg): 235 €	(2 * 125 mg): 42.887,5 €  (2 * 250 mg): 85.775 €
<b>Iloprost</b>	<b>Ventavis</b>	<b>30 Amp.</b>	<b>769,39 €</b>	<b>(6-9 Ampullen): 153,9 – 230,8 €</b>	<b>56.173,5 - 84.242 €</b>
		<b>168 Amp.</b>	<b>3.877,76 €</b>	<b>(6-9 Ampullen): 138,5 – 207,7 €</b>	<b>50.552,5 - 75.810,5 €</b>
		<b>300 Amp.</b>	<b>10.173,14€</b>	<b>(6-9 Ampullen): 203,5 – 305,2 €</b>	<b>74.277,5 - 111.398 €</b>
Sildenafil	Revatio®	90 FT	823,66 €	(3 * 20 mg): 27,5 €	10037,5 €
Sitaxentan-Natrium	Thelin™	28 FT	3.289,89 €	117,50 €	42.887,50 €

gemäß Lauer-Taxe 5. Mai 2008



**☒ Anforderungen an den Arzt für besondere Arzneimitteltherapie**

- Facharzt für Innere Medizin und Pneumologie (ehemals Internist und Pneumologe)
- Facharzt für Innerer Medizin und Kardiologie (ehemals Internist und Kardiologe)

**☒ Abstimmung des behandelnden Arztes mit einem Arzt für besondere Arzneimitteltherapie**

1. Fristen für die Abstimmung

Erstmalige Verordnung      Innerhalb von 14 Tagen

Folgeverordnung              Kontrolle des Therapieerfolges 12 und 24 Wochen nach Therapiebeginn; Abstimmung erfolgt dann innerhalb von 30 Tagen

Notfälle                          Es handelt sich nicht um eine Notfallbehandlung

2. Abstimmung des behandelnden Arztes mit einem Arzt für besondere Arzneimitteltherapie (Erstantrag)

Anschrift      Arzt für besondere Arzneimitteltherapie      Datum

Betreff:      Verordnung von Iloprost-haltigen Arzneimitteln

Patient      Vor- und Nachname

                  Anschrift

                  Geschlecht

                  Geburtsdatum

Anschrift      Behandelnder Arzt

Liegt das Einverständnis des Patienten vor?

1. Welche Diagnose der PAH liegt vor und wie ist sie gesichert?
2. Seit wann besteht die PAH?
3. Welche Medikation wurde in den letzten Jahren für PAH verordnet? Warum wurde die Therapie geändert?
  - Wurde schon Bosentan (Tracleer<sup>®</sup>) verordnet? Dosis? Zeitraum? Wirksamkeit?
  - Wurde schon Sixtasentan (Thelin<sup>™</sup>) verordnet? Dosis? Zeitraum? Wirksamkeit?
  - Wurde schon Sildenafil (Revatio<sup>®</sup>) verordnet? Dosis? Zeitraum? Wirksamkeit?
4. Wie ist die derzeitige Medikation (bezüglich der PAH und weiteren Erkrankungen)?
5. Wie schwer ist die PAH ausgeprägt? (SvO<sub>2</sub> , pulmonalarterielle Hämodynamik (z.B. PAR, PAP), Echokardiographie, Klinik (6-MWD))? (Anlage Befunde in Kopie)
6. Welche weiteren Erkrankungen liegen vor?
7. Besteht derzeit eine Schwangerschaft?
8. Größe und Gewicht des Patienten?
9. Ist der Patient zur Lungentransplantation vorgesehen?

3. Abstimmung des behandelnden Arztes mit einem Arzt für besondere Arzneimitteltherapie (Weiterverordnung/ Folgeantrag)

Anschrift	Arzt für besondere Arzneimitteltherapie	Datum
Betreff	Verordnung von Iloprost-haltigen Arzneimitteln	
Patient	Vor- und Nachname Anschrift Geschlecht Geburtsdatum	
Anschrift	Behandelnder Arzt	

- a) Wie haben sich Klinik (6-MWD), echokardiographische Befunde sowie ggf. SvO<sub>2</sub> und pulmonalarterielle Hämodynamik (z.B. PAR / PAP) seit der letzten Abstimmung entwickelt? (Anlage Befunde in Kopie)
- b) Welche Medikamente in welcher Dosierung nimmt der Patient derzeit ein? (Therapieänderungen bitte begründen)
- c) Sind unerwünschte Wirkungen eingetreten? (welche, wann, Ausprägung)
- d) Sind in der Zwischenzeit weitere Erkrankungen oder andere klinische Auffälligkeiten aufgetreten? (welche, wann, Ausprägung)
- e) Wurde das Inhalations-System gewechselt? (ggf. welches wurde / wird verwendet?)
- f) Ist der Patient zur Lungentransplantation vorgesehen?

4.

Antwort des Arztes für besondere Arzneimitteltherapie

Anschrift      Behandelnder Arzt      Datum

Betreff:      Verordnung von Iloprost-haltigen Arzneimitteln

Patient      Vor- und Nachname  
                  Anschrift  
                  Geschlecht  
                  Geburtsdatum

Erstantrag                       vom \_\_\_\_\_

Folgeantrag                      vom \_\_\_\_\_

Erstmalige Verordnung      am \_\_\_\_\_

Die Verordnung von Iloprost-haltigen Arzneimitteln ist zweckmäßig und wirtschaftlich. (positive Zweitmeinung)

Die Verordnung von Iloprost-haltigen Arzneimitteln ist nicht zweckmäßig. (negative Zweitmeinung)

Die Verordnung von Iloprost-haltigen Arzneimitteln ist zweckmäßig, aber nicht wirtschaftlich. (negative Zweitmeinung; Angabe von wirtschaftlichen Therapiealternativen in der Begründung)

Die Verordnung von Iloprost-haltigen Arzneimitteln erfolgt nicht gemäß der Fachinformation. Das Zweitmeinungsverfahren ist für die Off-Label-Anwendung nicht vorgesehen.

Begründung:

Weitere Hinweise:

5. Antwort des Arztes für besondere Arzneimitteltherapie zur Über-  
sendung an die Krankenkasse des Patienten

Anschrift      Behandelnder Arzt      Datum

Anschrift      Arzt für besondere Arzneimitteltherapie

Betreff:      Verordnung von Iloprost-haltigen Arzneimitteln

Patient      Vor- und Nachname

Geschlecht

Geburtsdatum

Erstantrag     

Folgeantrag     

Positive Zweitmeinung

Negative Zweitmeinung

#### 4. Panitumumab (z.B. Vectibix)

Beschluss vom:

In Kraft getreten am:

BAnz. ( ), Nr. ( ) vom 00. Monat Jahr, S. ( )

##### **☒ Anwendungsgebiet**

Panitumumab als Monotherapie zur Behandlung des metastasierten, EGFR exprimierenden kolorektalen Karzinoms mit nichtmutiertem (Wildtyp-)KRAS-Gen bei Patienten, bei denen fluoropyrimidin-, oxaliplatin- und irinotecanhaltige Chemotherapieregime versagt haben

##### **☒ Hinweise zu Patientengruppen und zur qualitätsgesicherten Anwendung**

Eine Verbesserung der Gesamtüberlebenszeit und krankheitsabhängiger Symptome ist nicht belegt.

Einschlusskriterium in der Hauptstudie war eine Vorbehandlung mit irinotecanhaltigen Therapien in einer Dosierung  $\geq 65 \text{ mg/m}^2$  und oxaliplatinhaltigen Therapien in einer Dosis von  $\geq 30 \text{ mg/m}^2$  neben einer Fluoropyrimidin-Vorbehandlung. Patienten mit EGFR-Modulatoren waren ausgeschlossen.

Primärer Endpunkt der einzigen maßgeblichen offenen Studien im Vergleich zu best supportive care war das progressionsfreie Überleben, obwohl Gesamtüberleben auch von der Zulassungsbehörde als adäquater angesehen wird. Das Ergebnis war statistisch signifikant für Panitumumab, allerdings betrug der Unterschied im Median nur fünf Tage und die progressionsfreie Überlebensrate nach acht Wochen 45,5 % im Vergleich zu 24,6 %, sodass die europäische Zulassungsbehörde (EMA = European Medicines Agency) Bedenken hinsichtlich der klinischen Relevanz hat.

Die EMA hatte zunächst die Zulassung für Panitumumab nicht erteilt wegen Bedenken hinsichtlich des Studiendesigns und eines geringen Effekts bezüglich der Zeit bis zur Progression oder Tod im Vergleich zu best supportive care. Au-

ßerdem traten vermehrt unerwünschte Arzneimittelwirkungen, insbesondere an der Haut, auf, die die Lebensqualität der Patienten beeinträchtigten.

Nach einer erneuten Bewertung wurde eine Zulassung unter Auflagen und nur für eine Subgruppe erteilt („conditional approval“). Im Zuge der Auflagen erfolgt eine jährliche Bewertung der Zulassung durch die EMA, zu der weitere Daten, insbesondere zur Wirksamkeit von Panitumumab vorgelegt werden müssen.

Panitumumab ist ein rekombinanter, vollständig humaner monoklonaler Antikörper. Er bindet mit hoher Affinität und Spezifität an den humanen EGF-Rezeptor (epidermal growth factor). Beim EGFR handelt es sich um ein transmembranöses Glykoprotein, das zu einer Unterfamilie der Typ-I-Rezeptor Tyrosinkinasen gehört, zu der EGFR (HER1/c-ErbB-1), HER2, HER3 und HER4 zählen. Das KRAS(Kirsten rat sarcoma 2 viral oncogene homologue)-Gen codiert ein kleines, GTP-bindendes Protein, welches in die Signaltransduktion involviert ist. Eine Vielzahl von Stimuli, einschließlich desjenigen vom EGFR, aktiviert KRAS.

Im klinischen Prüfungsprogramm wurden drei nach verschiedenen Verfahren fermentierte Antikörperarten verwendet. Die EMA betrachtet es als schwierig, die Bioäquivalenz zu bestätigen.

Hautreaktionen treten bei nahezu allen mit Panitumumab behandelten Patienten (ungefähr 90 %) auf, diese sind mehrheitlich leicht bis mäßig, etwa 10 % der Fälle waren schwer (Grad 3 oder höher/NCI-CTC). Hautausschlag trat am häufigsten im Gesicht, im Bereich der oberen Brustpartie und dem Rücken auf, konnte sich aber bis auf die Extremitäten erstrecken. Im Anschluss an schwere dermatologische und subkutane Reaktionen wurde über infektiöse Komplikationen einschließlich Sepsis, in seltenen Fällen mit tödlichem Verlauf, und lokale Abszesse, welche eine Inzision und Drainage erforderten, berichtet. Die mediane Dauer bis zum ersten Symptom der dermatologischen Reaktionen betrug 10 Tage, die mediane Dauer bis zur Rückbildung nach der letzten Dosis von Panitumumab betrug 28 Tage.

Übelkeit, Erbrechen, Dyspnoe und Husten traten im KRAS-Wildtyp-Arm sehr häufig ( $\geq 1/10$ ) auf.

In klinischen Studien wurde bei  $< 2\%$  der mit Panitumumab behandelten Patienten von möglichen Infusionsreaktionen (die innerhalb von 24 Stunden nach der ersten Anwendung auftraten), wie Schüttelfrost, Fieber oder Dyspnoe berichtet. Weniger als  $1\%$  der Reaktionen waren schwer (Grad 3). In keinem Fall verlief die Infusionsreaktion auf Panitumumab lebensbedrohlich (Grad 4) oder tödlich (Grad 5).

Die Patienten sollten regelmäßig - alle zwei Wochen während der Behandlung mit Panitumumab und bis zu acht Wochen nach Abschluss der Therapie - hinsichtlich Hypomagnesiämie und begleitender Hypokalzämie überwacht werden.

Falls eine Pneumonie oder Lungeninfiltrate diagnostiziert werden, ist Panitumumab abzusetzen und der Patient entsprechend zu behandeln.

In der nicht zugelassenen Kombination von Panitumumab mit Bevacizumab und Chemotherapie in der Erstlinienbehandlung wurden eine verkürzte progressionsfreie Überlebenszeit und vermehrte Todesfälle beobachtet. Zusätzlich wurden im Behandlungsarm mit Panitumumab in Kombination mit Bevacizumab und Chemotherapie mit einer höheren Häufigkeit Lungenembolien, Infektionen (überwiegend dermatologischen Ursprungs), Diarrhöen und Dehydratation gesehen. Daher soll die gleichzeitige Anwendung von Panitumumab mit IFL (5-Fluorouracil, Leucovorin und Irinotecan) oder Bevacizumab und Chemotherapie-Kombinationen vermieden werden.

Die empfohlene Dosis von Panitumumab beträgt  $6\text{ mg/kg KG}$  (Körpergewicht) einmal alle zwei Wochen.

Wirkstoff (Arzneimittel)	Packungsgröße	Kosten in Euro		
		Eine Flasche	Eine Dosis	12 Wochen

Panitumumab (Vectibix)	20 mg/ml Inf.- Lsg.Konz (5ml)	561,2 €	2.806 €	16.836 €
---------------------------	----------------------------------	---------	---------	----------

Gemäß Lauer-Taxe (Stand 01.04.2008); Berechnung erfolgte mit 5 Flaschen, für Patienten bis 83 kg Körpergewicht.

#### ☒ Anforderungen an den Arzt für besondere Arzneimitteltherapie

- Facharzt für Innere Medizin und Gastroenterologie (ehemals Internist und Gastroenterologe mit der Zusatz-Weiterbildung „Medikamentöse Tumortherapie“)
- Facharzt für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie (ehemals Internist und Hämatologe und Onkologe)

Gemäß Fachinformation sollte die Behandlung mit Panitumumab unter der Aufsicht eines Arztes erfolgen, der in der Durchführung von Tumortherapien erfahren ist.

#### ☒ Abstimmung des behandelnden Arztes mit einem Arzt für besondere Arzneimitteltherapie

##### 1. Fristen für die Abstimmung

Erstmalige Verordnung      Innerhalb von 7 Tagen

Folgeverordnung            3 Monate nach Therapiebeginn; Abstimmung erfolgt dann innerhalb von 14 Tagen.

Notfälle                        Es handelt sich nicht um eine Notfallbehandlung.

2. Abstimmung des behandelnden Arztes mit einem Arzt für besondere Arzneimitteltherapie (Erstantrag)

Anschrift     Arzt für besondere Arzneimitteltherapie                             Datum

Betreff:       Verordnung von Panitumumab-haltigen Arzneimitteln

Patient       Vor- und Nachname

              Anschrift

              Geschlecht

              Geburtsdatum

Anschrift     behandelnder Arzt

Liegt das Einverständnis des Patienten vor?

1. Wie ist die Diagnose des EGFR exprimierenden kolorektalen Karzinoms mit nichtmutiertem (Wildtyp-)KRAS-Gen gesichert?
2. Erfolgte eine adäquate Vorbehandlung mit fluoropyrimidin-, oxaliplatin- und irinotecanhaltigen Chemotherapie-Regimen? Wann wurde sie durchgeführt und mit welchen Dosen und welchem Effekt? (Anlagen)
3. Erfolgte bereits eine Behandlung mit EGFR-Modulatoren?
4. Wie sind die Progression und damit das Versagen der Therapien nachgewiesen? (Anlagen)
5. Wie ist die derzeitige Medikation (bezüglich des Kolonkarzinom und weiteren Erkrankungen)?
6. Welche weiteren Erkrankungen liegen vor?
7. Bei weiblichen Patientinnen: Besteht derzeit eine Schwangerschaft oder stillt die Patientin?
8. Größe und aktuelles Gewicht des Patienten?
9. Wie ist der aktuelle Allgemeinzustand (Angaben nach Karnofski oder ECOG)?
10. Wie sieht das beantragte Therapieregime aus?

3. Abstimmung des behandelnden Arztes mit einem Arzt für besondere Arzneimitteltherapie (Weiterverordnung/ Folgeantrag)

Anschrift                      Arzt für besondere Arzneimitteltherapie                      Datum

Betreff                      Verordnung von Panitumumab-haltigen Arzneimitteln

Patient                      Vor- und Nachname

                                    Anschrift

                                    Geschlecht

                                    Geburtsdatum

Anschrift                      behandelnder Arzt

- a) Wann erfolgte das letzte Staging?
- b) Welche Untersuchungen wurden durchgeführt und welche Befunde erhoben (Anlage)?
- c) Gibt es Hinweise auf Progression des Kolonkarzinoms?
- d) Welche Dosierungen von Panitumumab wurden verabreicht?
- e) Welche Medikamente in welcher Dosierung nimmt der Patient derzeit ein (bezüglich des Kolonkarzinoms und weiterer Erkrankungen ein)?
- f) Sind Nebenwirkungen aufgetreten? Falls ja, detaillierte Angaben mit Aussagen zum Schweregrad.

4.

Antwort des Arztes für besondere Arzneimitteltherapie

Anschrift      Behandelnder Arzt      Datum

Betreff      Verordnung von Panitumumab-haltigen Arzneimitteln

Patient      Vor- und Nachname

Anschrift

Geschlecht

Geburtsdatum

Erstantrag     

Wiederholungsantrag     

Erstmalige Verordnung      am \_\_\_\_\_

Die Verordnung von Panitumumab-haltigen Arzneimitteln ist zweckmäßig und wirtschaftlich (positive Zweitmeinung)

Die Verordnung von Panitumumab-haltigen Arzneimitteln ist nicht zweckmäßig. (negative Zweitmeinung)

Die Verordnung von Panitumumab-haltigen Arzneimitteln ist zweckmäßig, aber nicht wirtschaftlich (negative Zweitmeinung); Angabe von wirtschaftlichen Therapiealternativen in der Begründung

Die Verordnung von Panitumumab-haltigen Arzneimitteln erfolgt nicht gemäß der Fachinformation. Das Zweitmeinungsverfahren ist für die Off-Label-Anwendung nicht vorgesehen.

Begründung:

Weitere Hinweise:

5. Antwort des Arztes für besondere Arzneimitteltherapie zur Übersendung an die Krankenkasse des Patienten

Datum

Anschrift      Behandelnder Arzt

Anschrift      Arzt für besondere Arzneimitteltherapie

Betreff        Verordnung von Panitumumab-haltigen Arzneimitteln

Patient        Vor- und Nachname  
                  Geschlecht  
                  Geburtsdatum

Erstantrag           

Wiederholungsantrag   

Positive Zweitmeinung

Negative Zweitmeinung

## 5. Sildenafil (z.B. Revatio®)

Beschluss vom:

In Kraft getreten am:

BAnz. ( ), Nr. ( ) vom 00. Monat Jahr, S. ( )

### ☒ Anwendungsgebiet

Behandlung von Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklasse III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei

- primärer PAH
- pulmonaler Hypertonie in Verbindung mit einer Bindegewebskrankheit

### ☒ Hinweise zu Patientengruppen und zur qualitätsgesicherten Anwendung

Patienten der WHO-Funktionsklasse III (schwer) sind definiert als: Patienten mit pulmonaler Hypertonie mit deutlicher Einschränkung der körperlichen Aktivität. Keine Beschwerden in Ruhe. Bereits leichtere als normale Belastungen führen zu Dyspnoe oder Müdigkeit, thorakalen Schmerzen oder Schwächeanfällen.

Patienten der WHO-Funktionsklasse III (schwer) weisen eine deutlich eingeschränkte rechtsventrikuläre Funktion (Echokardiographie), eine  $SvO_2 < 60\%$  und eine  $PAR > 1000 \text{ dyn} \times \text{s/cm}^2$  auf.

Der Einfluss von Sildenafil auf die Mortalität ist nicht bekannt.

Der Zulassung zugrunde lag eine Studie (randomisiert, doppelblind, placebo-kontrolliert) bei 278 Patienten mit primärer PAH, PAH in Verbindung mit einer Bindegewebskrankheit und PAH nach chirurgischer Korrektur eines angeborenen Herzfehlers. Die Studienpopulation umfasste 68 (25%) Männer und 209 (75%) Frauen mit einem mittleren Alter von 49 Jahren (Altersbereich: 18 bis 81 Jahre) und einer 6-Minuten-Gehstrecke zwischen 100 und 450 m (Mittelwert 344 m) bei Studienbeginn. 175 Patienten (63%) hatten eine Diagnose mit pri-

märer pulmonaler Hypertonie, 84 (30%) eine Diagnose mit PAH in Verbindung mit einer Bindegewebskrankheit und 18 (7%) eine Diagnose mit PAH nach einer chirurgischen Korrektur eines angeborenen Herzfehlers. Die meisten Patienten gehörten bei Studienbeginn in die WHO-Funktionsklasse II (107/277; 39%) oder III (160/277; 58%) und wiesen eine durchschnittliche 6-Minuten-Gehstrecke von 378 m bzw. 326 m auf, weniger Patienten in die Funktionsklasse I (1/277; 0,4%) oder IV (9/277; 3%). Patienten mit einer linksventrikulären Auswurffraktion <45% oder mit linksventrikulärer Verkürzungsfraktion <0,2 waren von einer Teilnahme ausgeschlossen.

Der primäre Endpunkt für die Wirksamkeit war die Veränderung der 6-Minuten-Gehstrecke in Woche 12 gegenüber dem Ausgangswert. Die relative Erhöhung der Gehstrecke gegenüber Placebo betrug 45 m ( $p < 0,0001$ ), 46 m ( $p < 0,0001$ ) bzw. 50 m ( $p < 0,001$ ) für Sildenafil 20 mg, 40 mg und 80 mg. Es gab keinen signifikanten Unterschied in der Wirkung zwischen den einzelnen Dosen von Sildenafil. Die Verbesserung der Gehstrecke war bereits nach 4 Wochen Behandlung eindeutig feststellbar und konnte auch über 8 und 12 Wochen aufrechterhalten werden.

Bei allen Dosierungen von Sildenafil zeigten die Patienten eine statistisch signifikante Reduktion des mittleren Pulmonalarteriendrucks (mPAP) im Vergleich zu denen mit Placebo. Die für Placebo berichtigten Behandlungseffekte betragen – 2,7 mmHg ( $p = 0,04$ ) für 3x täglich 20 mg Sildenafil. Es gab keinen Nachweis für einen Unterschied in der Wirkung zwischen Sildenafil 20 mg und den höheren geprüften Dosierungen. Die mittlere Veränderung für den pulmonalen Gefäßwiderstand (PVR) gegenüber dem Ausgangswert betrug  $-122 \text{ dyn}\cdot\text{sec}/\text{cm}^5$  mit dreimal täglich 20 mg Sildenafil. Nach 12 Wochen mit 20 mg Sildenafil war die prozentuale Senkung des PVR proportional größer (11,2%) als die Reduktion für den systemischen Gefäßwiderstand (7,2%).

Zusätzlich wurde eine Studie (randomisiert, placebo-kontrolliert, doppelblind) durchgeführt, in der 212 Patienten mit primärer pulmonaler arterieller Hypertonie sowie 55 Patienten mit einer PAH in Verbindung mit einer Bindegewebs-

krankheit behandelt wurden. Die Patienten waren auf intravenös verabreichtes Epoprostenol eingestellt.

Die meisten Patienten entfielen zu Studienbeginn auf die WHO-Funktionsklassen II (68/267, 26%) und III (175/267, 66%), weniger Patienten waren der Funktionsklasse I (3/267, 1%) oder IV (16/267, 6%) zugeordnet und bei einigen Patienten (5/267, 2%) war die WHO-Funktionsklasse unbekannt.

Der primäre Endpunkt für die Wirksamkeit war die Veränderung der 6-Minuten-Gehstrecke in Woche 16 gegenüber dem Ausgangswert. Mit Sildenafil zeigte sich im Vergleich zu Placebo eine statistisch signifikante Erhöhung der 6-Minuten-Gehstrecke. Die mittlere placebo-korrigierte Verlängerung der Gehstrecke unter Sildenafil betrug 26 m (95% CI: 10,8 bis 41,2) ( $p = 0,0009$ ). Bei Patienten mit einer Gehstrecke von  $\geq 325$  m zu Studienbeginn war der Behandlungseffekt 38,4 m zugunsten von Sildenafil; bei Patienten mit einer Gehstrecke von  $< 325$  m zu Studienbeginn war der Behandlungseffekt 2,3 m zugunsten von Placebo. Bei Patienten mit primärer PAH war der Behandlungseffekt 31,1 m im Vergleich zu 7,7 m bei Patienten mit PAH in Verbindung mit einer Bindegewebskrankheit.

Im Vergleich zu Placebo wurde bei den Patienten unter Sildenafil eine statistisch signifikante Senkung des mittleren Pulmonalarteriendrucks (mPAP) erreicht. Dabei war Sildenafil überlegen mit einer mittleren placebo-korrigierten Senkung von  $-3,9$  mmHg (95% CI:  $-5,7$  bis  $-2,1$ ) ( $p = 0,0003$ ).

Dosierung: 3 x 20 mg p.o. täglich (= 3x 1 Filmtablette)

Wirkstoff	Arzneimittel	Packungsgröße	AVK (€)	Tagestherapiekosten (€)	Jahrestherapiekosten (€)
Bosentan	Tracleer <sup>®</sup>	56 FT, 62,5 mg	3.289,89 €	(2 * 62,5 mg): 117,5 €	42.887,5 €
		56 FT, 125 mg	3.289,89 €	(2 * 125 mg): 117,5 €	(2 * 125 mg): 42.887,5 €
				(2 * 250 mg):	(2 * 250 mg):

				235 €	85.775 €
Iloprost	Ventavis	30 Amp.	769,39 €	(6-9 Ampullen): 153,9 – 230,8 €	56.173,5 - 84.242 €
		168 Amp.	3.877,76 €	(6-9 Ampullen): 138,5 – 207,7 €	50.552,5 - 75.810,5 €
		300 Amp.	10.173,14€	(6-9 Ampullen): 203,5 – 305,2 €	74.277,5 - 111.398 €
<b>Sildenafil</b>	<b>Revatio®</b>	<b>90 FT</b>	<b>823,66 €</b>	<b>(3 * 20 mg): 27,5 €</b>	<b>10037,5 €</b>
Sitaxentan-Natrium	Thelin™	28 FT	3.289,89 €	117,50 €	42.887,50 €

gemäß Lauer-Taxe 5. Mai 2008

#### ☒ Anforderungen an den Arzt für besondere Arzneimitteltherapie

- Facharzt für Innere Medizin und Pneumologie (ehemals Internist und Pneumologe)
- Facharzt für Innerer Medizin und Kardiologie (ehemals Internist und Kardiologe)

#### ☒ Abstimmung des behandelnden Arztes mit einem Arzt für besondere Arzneimitteltherapie

##### 1. Fristen für die Abstimmung

Erstmalige Verordnung      Innerhalb von 14 Tagen

Folgeverordnung              Kontrolle des Therapieerfolges 6 und 12 und 24 Wochen nach Therapiebeginn; Abstimmung erfolgt dann innerhalb von 30 Tagen

Notfälle                              Es handelt sich nicht um eine Notfallbehandlung

2. Abstimmung des behandelnden Arztes mit einem Arzt für besondere Arzneimitteltherapie (Erstantrag)

Anschrift	Arzt für besondere Arzneimitteltherapie	Datum
Betreff	Verordnung von Sildenafil-haltigen Arzneimitteln	
Patient	Vor- und Nachname Anschrift Geschlecht Geburtsdatum	
Anschrift	Behandelnder Arzt	

Liegt das Einverständnis des Patienten vor?

- 1) Welche Diagnose der PAH liegt vor und wie ist sie gesichert?
- 2) Seit wann besteht die PAH?
- 3) Welche Medikation wurde in den letzten Jahren für PAH verordnet? Warum wurde die Therapie geändert?
  - Wurde schon Bosentan (Tracleer®) verordnet? Dosis? Zeitraum? Wirksamkeit?
  - Wurde schon Sitaxentan (Thelin™) verordnet? Dosis? Zeitraum? Wirksamkeit?
  - Wurde schon Iloprost (Ventavis) verordnet? Dosis? Zeitraum? Wirksamkeit?
- 4) Wie ist die derzeitige Medikation (bezüglich der PAH und weiteren Erkrankungen)?
- 5) Wie schwer ist die PAH ausgeprägt? (SvO<sub>2</sub>, pulmonalerterielle Hämodynamik (z.B. PAR, PAP), Echokardiographie, Klinik (6-MWD))? (Anlage Befunde in Kopie)
- 6) Welche weiteren Erkrankungen liegen vor?
- 7) Besteht derzeit eine Schwangerschaft?
- 8) Größe und Gewicht des Patienten.
- 9) Ist der Patient zur Lungentransplantation vorgesehen?

3. Abstimmung des behandelnden Arztes mit einem Arzt für besondere Arzneimitteltherapie (Weiterverordnung/ Folgeantrag)

Anschrift      Arzt für besondere Arzneimitteltherapie      Datum

Betreff:      Verordnung von Sildenafil-haltigen Arzneimitteln

Patient      Vor- und Nachname

Anschrift

Geschlecht

Geburtsdatum

Anschrift      Behandelnder Arzt

- a)      Wie haben sich Klinik (6-MWD), echokardiographische Befunde sowie ggf. SvO<sub>2</sub> und pulmonalarterielle Hämodynamik (z.B. PAR / PAP) seit der letzten Abstimmung entwickelt? (Anlage Befunde in Kopie)
- b)      Welche Medikamente in welcher Dosierung nimmt der Patient derzeit ein? (Therapieänderungen bitte begründen)
- c)      Sind unerwünschte Wirkungen eingetreten? (welche, wann, Ausprägung)
- d)      Sind in der Zwischenzeit weitere Erkrankungen oder andere klinische Auffälligkeiten aufgetreten? (welche, wann, Ausprägung)
- e)      Ist der Patient zur Lungentransplantation vorgesehen?

#### 4. Antwort des Arztes für besondere Arzneimitteltherapie

Anschrift                      Behandelnder Arzt    Datum

Betreff                      Verordnung von Sildenafil-haltigen Arzneimitteln

Patient                      Vor- und Nachname

Anschrift

Geschlecht

Geburtsdatum

Erstantrag                       vom \_\_\_\_\_

Folgeantrag                       vom \_\_\_\_\_

Erstmalige Verordnung                      am \_\_\_\_\_

Die Verordnung von Sildenafil-haltigen Arzneimitteln ist zweckmäßig und wirtschaftlich. (positive Zweitmeinung)

Die Verordnung von Sildenafil-haltigen Arzneimitteln ist nicht zweckmäßig. (negative Zweitmeinung)

Die Verordnung von Sildenafil-haltigen Arzneimitteln ist zweckmäßig, aber nicht wirtschaftlich. (negative Zweitmeinung; Angabe von wirtschaftlichen Therapiealternativen in der Begründung)

Die Verordnung von Sildenafil-haltigen Arzneimitteln erfolgt nicht gemäß der Fachinformation. Das Zweitmeinungsverfahren ist für die Off-Label-Anwendung nicht vorgesehen.

Begründung:

Weitere Hinweise:

5. Antwort des Arztes für besondere Arzneimitteltherapie zur Übersendung an die Krankenkasse des Patienten

Anschrift                      Behandelnder Arzt    Datum

Anschrift                      Arzt für besondere Arzneimitteltherapie

Betreff                      Verordnung von Sildenafil-haltigen Arzneimitteln

Patient                      Vor- und Nachname  
                                    Geschlecht  
                                    Geburtsdatum

Erstantrag                     

Folgeantrag                     

Positive Zweitmeinung

Negative Zweitmeinung

## 6. Sitaxentan (z.B. Thelin™)

Beschluss vom:

In Kraft getreten am:

BAnz. ( ), Nr. ( ) vom 00. Monat Jahr, S. ( )

### ☒ Anwendungsgebiet

Behandlung von Patienten mit Pulmonalarterienhypertonie der Funktionsklasse III der Weltgesundheitsorganisation WHO zur Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit bei

- primärer pulmonale Hypertonie
- pulmonaler Hypertonie mit assoziierter Bindegewebserkrankung.

### ☒ Hinweise zu Patientengruppen und zur qualitätsgesicherten Anwendung

Patienten der WHO-Funktionsklasse III (schwer) sind definiert als Patienten mit pulmonaler Hypertonie mit deutlicher Einschränkung der körperlichen Aktivität. Keine Beschwerden in Ruhe. Bereits leichtere als normale Belastungen führen zu Dyspnoe oder Müdigkeit, thorakalen Schmerzen oder Schwächeanfällen.

Patienten der WHO-Funktionsklasse III (schwer) weisen eine deutlich eingeschränkte rechts-ventrikuläre Funktion (Echokardiographie), eine  $SvO_2 < 60\%$  und eine  $PAR > 1000 \text{ dyn} \times \text{s/cm}^2$  auf.

Es gibt keine Studien, die den Nutzen der Sitaxentan-Behandlung für das Überleben aufzeigen.

Zum Nachweis der Wirksamkeit wurden zwei randomisierte, multizentrische, doppelt verblindete, placebo-kontrollierte Studien durchgeführt. STRIDE-1, mit 178 Patienten, verglich über 12 Behandlungswochen hinweg 2 orale Thelin™-Dosen (100 mg 1x täglich und 300 mg 1x täglich) mit einem Placebo. Die 18-wöchige Studie STRIDE-2, mit 246 Patienten, umfasste 4 Therapiearme: Pla-

cebo 1x täglich, Sitaxentan 50 mg 1x täglich, Thelin™ 100 mg 1x täglich und Open-Label-Bosentan 2x täglich (einzelblinde [rater-blinded] Wirksamkeitsstudie mit Verabreichung gemäß dem zugelassenen Beipackzettel).

Die Patienten litten an mäßig schwerer bis schwerer Pulmonalarterienhypertonie (WHO-/NYHA-Funktionsklassen II-IV) aufgrund idiopathischer Pulmonalarterienhypertonie (IPAH, auch als primäre pulmonale Hypertonie bezeichnet), Bindegewebserkrankungen (CTD) oder angeborenen Herzerkrankungen (CHD).

Bei beiden Studien führte die Sitaxentan-Behandlung zu einer signifikanten Steigerung der körperlichen Belastbarkeit. Die placebo-korrigierten Steigerungen der Gehstrecke im Vergleich zur Grundlinie betrugen 35 m ( $p = 0,006$ ; ANCOVA) bzw. 31 m ( $p < 0,05$ ; ANCOVA).

Bei der Sitaxentan-Behandlung war eine Reduzierung der Symptome der Pulmonalarterienhypertonie zu beobachten. Bei der STRIDE-1-Studie wurden 59 (33 %) der 178 Patienten bei Studienbeginn der NYHA-Funktionsklasse II (mittlere 6-Minuten-Ausgangs-Gehstrecke von 451 m) und 117 (66%) der Funktionsklasse III (mittlere 6-Minuten-Ausgangs-Gehstrecke von 372 m) zugeordnet. Die Behandlung mit Sitaxentan führte bei 25% der Patienten zu einer Netto-Verbesserung der NYHA-Funktionsklasse (Placebo 8%;  $p < 0,05$ ). Bei der STRIDE-2-Studie wurden 93 (38%) der 246 Patienten bei Studienbeginn der NYHA-Funktionsklasse II (mittlere 6-Minuten-Ausgangs-Gehstrecke von 370 m) und 144 (59%) der Funktionsklasse III (mittlere 6-Minuten-Ausgangs-Gehstrecke von 322 m) zugeordnet. Die Behandlung mit Sitaxentan führte bei 12% der Patienten zu einer Netto-Verbesserung der WHO-Funktionsklasse (Placebo -3%;  $p < 0,05$ ).

Im Rahmen von STRIDE-1 wurden hämodynamische Parameter untersucht. Im Vergleich zur Placebo-Behandlung bewirkte Sitaxentan nach 12 Behandlungswochen eine Verbesserung ( $p < 0,05$ ) des Herzindex um  $+0,3 \text{ L/min/m}^2$  (13%), des pulmonalen Gefäßwiderstands um  $-221 \text{ Dyn} \times \text{s/cm}^5$  (22%) und des syste-

mischen Gefäßwiderstandes um  $-276 \text{ Dyn} \times \text{s/cm}^5$  (16%). Die Senkung des mittleren Pulmonalarteriendrucks um 3 mm Hg (6%) war statistisch nicht signifikant.

In der Fachinformation wird ausgeführt, dass bei einigen Patienten, die bis zur 12. Woche nicht auf die Sitaxentan-Behandlung angesprochen hatten, bis zur 24. Woche ein Ansprechen auf die Therapie beobachtet werden konnte.

Dosierung: 1x 100 mg p.o. täglich (= 1 x 1 Filmtablette)

Wirkstoff	Arzneimittel	Packungsgröße	AVK (€)	Tagestherapiekosten (€)	Jahrestherapiekosten (€)
Bosentan	Tracleer®	56 FT, 62,5 mg	3.289,89 €	(2 * 62,5 mg): 117,5 €	42.887,5 €
		56 FT, 125 mg	3.289,89 €	(2 * 125 mg): 117,5 € (2 * 250 mg): 235 €	(2 * 125 mg): 42.887,5 € (2 * 250 mg): 85.775 €
Iloprost	Ventavis	30 Amp.	769,39 €	(6-9 Ampullen): 153,9 – 230,8 €	56.173,5 - 84.242 €
		168 Amp.	3.877,76 €	(6-9 Ampullen): 138,5 – 207,7 €	50.552,5 - 75.810,5 €
		300 Amp.	10.173,14€	(6-9 Ampullen): 203,5 – 305,2 €	74.277,5 - 111.398 €
Sildenafil	Revatio®	90 FT	823,66 €	(3 * 20 mg): 27,5 €	10037,5 €
<b>Sitaxentan-Natrium</b>	<b>Thelin™</b>	<b>28 FT</b>	<b>3.289,89 €</b>	<b>117,50 €</b>	<b>42.887,50 €</b>

gemäß Lauer-Taxe 5. Mai 2008

**☒ Anforderungen an den Arzt für besondere Arzneimitteltherapie**

- Facharzt für Innere Medizin und Pneumologie (ehemals Internist und Pneumologe)
- Facharzt/Fachärztin für Innerer Medizin und Kardiologie (ehemals Internist und Kardiologe)

**☒ Abstimmung des behandelnden Arztes mit einem Arzt für besondere Arzneimitteltherapie**

1. Fristen für die Abstimmung

Erstmalige Verordnung      Innerhalb von 14 Tagen

Folgeverordnung              Kontrolle des Therapieerfolges 6, 12 und 24 Wochen nach Therapiebeginn; Abstimmung erfolgt dann innerhalb von 30 Tagen

Notfälle                              Es handelt sich nicht um eine Notfallbehandlung

2. Abstimmung des behandelnden Arztes mit einem Arzt für besondere Arzneimitteltherapie (Erstantrag)

Anschrift	Arzt für besondere Arzneimitteltherapie	Datum
Betreff	Verordnung von Sitaxentan-haltigen Arzneimitteln	
Patient	Vor- und Nachname Anschrift Geschlecht Geburtsdatum	
Anschrift	Behandelnder Arzt	

Liegt das Einverständnis des Patienten vor?

1. Welche Diagnose der PAH liegt vor und wie ist sie gesichert?
2. Seit wann besteht die PAH?
3. Welche Medikation wurde in den letzten Jahren für PAH verordnet? Warum wurde die Therapie geändert?
  - Wurde schon Bosentan (Tracleer®) verordnet? Dosis? Zeitraum? Wirksamkeit?
  - Wurde schon Sildenafil (Revatio®) verordnet? Dosis? Zeitraum? Wirksamkeit?
  - Wurde schon Iloprost (Ventavis) verordnet? Dosis? Zeitraum? Wirksamkeit?
4. Wie ist die derzeitige Medikation (bezüglich der PAH und weiteren Erkrankungen)?
5. Wie schwer ist die PAH ausgeprägt? (SvO<sub>2</sub> , pulmonalarterielle Hämodynamik (z.B. PAR, PAP), Echokardiographie, Klinik (6-MWD))? (Anlage Befunde in Kopie)
6. Welche weiteren Erkrankungen liegen vor?
7. Besteht derzeit eine Schwangerschaft?
8. Größe und Gewicht des Patienten?
9. Ist der Patient zur Lungentransplantation vorgesehen?

3. Abstimmung des behandelnden Arztes mit einem Arzt für besondere Arzneimitteltherapie (Weiterverordnung/ Folgeantrag)

Anschrift                      Arzt für besondere Arzneimitteltherapie                      Datum

Betreff:                      Verordnung von Sitaxentan-haltigen Arzneimitteln

Patient                      Vor- und Nachname  
                                    Anschrift  
                                    Geschlecht  
                                    Geburtsdatum

Anschrift                      Behandelnder Arzt

- |    |  |
|----|--|
| a) | Wie haben sich Klinik (6-MWD), echokardiographische Befunde sowie ggf. SvO <sub>2</sub> und pulmonalarterielle Hämodynamik (z.B. PAR / PAP) seit der letzten Abstimmung entwickelt? (Anlagen der Befunde in Kopie beilegen)? |
| b) | Welche Medikamente in welcher Dosierung nimmt der Patient derzeit ein? (Therapieänderungen bitte begründen)?   |
| c) | Sind unerwünschte Wirkungen eingetreten? (welche, wann, Ausprägung)  |
| d) | Sind in der Zwischenzeit weitere Erkrankungen oder andere klinische Auffälligkeiten aufgetreten? (welche, wann, Ausprägung)?   |
| e) | Ist der Patient zur Lungentransplantation vorgesehen?  |

4.

Antwort des Arztes für besondere Arzneimitteltherapie

Anschrift      Behandelnder Arzt      Datum

Betreff:      Verordnung von Sitaxentan-haltigen Arzneimitteln

Patient      Vor- und Nachname

                Anschrift

                Geschlecht

                Geburtsdatum

Erstantrag                       vom \_\_\_\_\_

Folgeantrag                     vom \_\_\_\_\_

Erstmalige Verordnung      am      \_\_\_\_\_

Die Verordnung von Sitaxentan-haltigen Arzneimitteln ist zweckmäßig und wirtschaftlich (positive Zweitmeinung)

Die Verordnung von Sitaxentan-haltigen Arzneimitteln ist nicht zweckmäßig. (negative Zweitmeinung)

Die Verordnung von Sitaxentan-haltigen Arzneimitteln ist zweckmäßig, aber nicht wirtschaftlich (negative Zweitmeinung); Angabe von wirtschaftlichen Therapiealternativen in der Begründung

Die Verordnung von Sitaxentan-haltigen Arzneimitteln erfolgt nicht gemäß der Fachinformation. Das Zweitmeinungsverfahren ist für die Off-Label-Anwendung nicht vorgesehen.

Begründung:

Weitere Hinweise:

5. Antwort des Arztes für besondere Arzneimitteltherapie zur Übersendung an die Krankenkasse des Patienten

Datum

Anschrift      Behandelnder Arzt

Anschrift      Arzt für besondere Arzneimitteltherapie

Betreff:        Verordnung von Sitaxentan-haltigen Arzneimitteln

Patient        Vor- und Nachname

                  Geschlecht

                  Geburtsdatum

Erstantrag                     

Folgeantrag                    

Positive Zweitmeinung

Negative Zweitmeinung

## 7. Abkürzungen

6-MWD	6-Minuten-Gehstrecke
Amp	Ampulle
AVK	Apothekenverkaufspreis
CI	Konfidenzintervall
FOLFOX4	Chemotherapieschema mit Oxaliplatin, Folinsäure, Fluoruracil
FT	Filmtablette
Inf.-Lsg.	Infusions-Lösung
mPAP	mittlerer pulmonalerarterieller Druck
NYHA	New York Heart Association
PAH	Pulmonalerarterielle Hypertonie
PAR	Pulmonalerarterieller Widerstand
PAP	Pulmonalerarterieller Druck
p.o.	oral
SvO <sub>2</sub>	venöse Sauerstoffsättigung
WHO	Weltgesundheitsorganisation

- III. Die Änderungen treten am Tag nach ihrer Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Siegburg, den 15. Mai 2008

Gemeinsamer Bundesausschuss

Der Vorsitzende

Hess