

[1834 A]

**Bekanntmachung  
eines Beschlusses  
des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Änderung  
der Arzneimittel-Richtlinie/AMR:  
Verordnung besonderer Arzneimittel**

**Vom 16. Oktober 2008/22. Januar 2009**

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 16. Oktober 2008 beschlossen, die 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 22. Januar 2009 (BAnz. S. 650) wie folgt zu ändern:

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  
(Verfahren zur Einholung einer Zweitmeinung nach § 73d SGB V)**

**49 Besondere Arzneimittel**

Besondere Arzneimittel, insbesondere Präparate mit hohen Jahrestherapiekosten oder Arzneimittel mit erheblichem Risikopotential, sind die in Anlage 13 aufgeführten Arzneimittel, bei denen aufgrund ihrer besonderen Wirkungsweise zur Verbesserung der Qualität und Wirtschaftlichkeit ihrer Anwendung, insbesondere hinsichtlich der Patientensicherheit und des Therapieerfolges 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,

- a) wenn der Patient über den Ablauf des Verfahrens aufgeklärt wurde und damit einverstanden ist sowie
- b) eine Abstimmung zwischen dem behandelnden Arzt und dem Arzt für besondere Arzneimitteltherapie nach Maßgabe der Regelungen in Nummer 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 nach den Bestimmungen dieser Richtlinie 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.

**50.5** Erfolgt die Verordnung durch einen Arzt für besondere Arzneimitteltherapie, richtet sich die Verordnung des Arzneimittels nach den Nummern 50.1 Buchstabe a, 50.3 und 50.4.

Der Arzt für besondere Arzneimitteltherapie hat die Verordnung unter Verwendung der in Anlage 13 aufgeführten Bögen zu dokumentieren. Dies betrifft die Dokumentationsbögen 2 (Erstantrag), 3 (Weiterverordnung/Folgeantrag), 5 (Mitteilung an die Krankenkassen).

**50.6** Die Regelungen zur Verordnung besonderer Arzneimittel nach Nummer 50 bis Nummer 52 gelten auch für die Behandlung in Einrichtungen nach § 116 b und § 117 SGB V.

**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** Nach Eingang der vollständig ausgefüllten Dokumentationsbögen prüft der Arzt für besondere Arzneimitteltherapie innerhalb von höchstens 10 Werktagen, sofern nicht in Anlage 13 andere Fristen bestimmt sind, ob die Voraussetzungen für

eine Verordnung des besonderen Arzneimittels erfüllt sind. Fehlen dem Arzt für besondere Arzneimitteltherapie zur Beurteilung notwendige Angaben, teilt er dies dem behandelnden Arzt sofort mit. Der behandelnde Arzt reicht fehlende Unterlagen innerhalb von zwei Werktagen nach. Wird innerhalb der vorgesehenen Frist keine Zweitmeinung abgegeben, ist die Verordnung des Arzneimittels bis zum Eingang der Zweitmeinung zulässig.

Das Ergebnis hat der Arzt für besondere Arzneimitteltherapie dem behandelnden Arzt und der Krankenkasse unter Verwendung der in Anlage 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 mit einem in Anlage 13 aufgeführten besonderen Arzneimittel ist das Abstimmungsverfahren vom zuständigen Krankenhausarzt mit Beginn der Therapie einzuleiten und soweit möglich während der stationären Krankenhausbehandlung abzuschließen.

Soweit das Abstimmungsverfahren bei Beendigung der Krankenhausbehandlung des Patienten nicht abgeschlossen werden kann, kann der weiterbehandelnde Arzt die besonderen Arzneimittel übergangsweise bis zum Abschluss des Abstimmungsverfahrens weiterverordnen. Das Ergebnis des Abstimmungsverfahrens ist dem weiterbehandelnden Arzt vom Krankenhaus unverzüglich mitzuteilen.

51.4 Ausnahmsweise ist eine Verordnung ohne vorherige Abstimmung mit dem Arzt für besondere Arzneimitteltherapie im Notfall 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. Die Verordnung des Arzneimittels ist bis zum Eingang der Zweitmeinung zulässig.

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.

54 Evaluierung

Der G-BA überprüft spätestens 2 Jahre nach ihrer Veröffentlichung, ob die Regelungen dieser Richtlinie geeignet sind, die gesetzlichen Ziele im Sinne des § 73d SGB V zu erreichen.

## II.

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

### Anlage 13 zum Abschnitt Verordnung besonderer Arzneimittel

Inhaltsverzeichnis:

Bosentan

Iloprost zur Inhalation

Sildenafil

Sitaxentan

Abkürzungen

#### Bosentan

(z. B. Tracleer®)

Beschluss vom: 16. Oktober 2008

In Kraft getreten am:

BAnz. ( ), Nr. ( ) vom ( ), 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 interstitielle Lungenerkrankung
- PAH in Assoziation mit kongenitalen Herzfehlern und Eisenmenger-Physiologie.

Verbesserungen des Krankheitsbildes wurden ebenso bei Patienten mit PAH der funktionellen WHO-/NYHA-Klasse II gezeigt.

#### Hinweise zu Patientengruppen und zur qualitätsgesicherten Anwendung

Patienten der WHO-Funktionsklasse II (mittel) sind definiert als Patienten mit pulmonaler Hypertonie mit einer leichten Einschränkung der körperlichen Aktivität; keine Beschwerden in Ruhe. Normale körperliche Aktivität führt zu vermehrter Dyspnoe oder Müdigkeit, thorakalen Schmerzen oder Schwächeanfällen.

Für Patienten der WHO-Funktionsklasse II (mittel) werden in der Literatur Messwerte wie beispielsweise ein systolischer PAP > 50 mmHg und ein mittlerer PAP > 35 mmHg angegeben. Entscheidend ist der klinische Gesamteindruck.

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 häufig eine eingeschränkte rechtsventrikuläre Funktion auf. In der Literatur werden Messwerte wie beispielsweise eine SvO<sub>2</sub> < 60 % und eine PAR > 1000 dyn \* s \* cm<sup>-5</sup> angegeben. Entscheidend ist der klinische Gesamteindruck.

Es liegen keine Studien vor, die eine günstige Auswirkung für eine Bosentan-Behandlung auf das Überleben von Patienten untersucht haben.

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 placebokontrollierte Studien zugrunde, durchgeführt bei 32 (Studie AC-052-351) und 213 (Studie AC-052-352, BREATHE-1) erwachsenen Patienten mit PAH mit funktioneller WHO-/NYHA-Klasse III-IV (idiopathische/familiäre PAH oder PAH überwiegend in Assoziation mit Sklerodermie). Nach 4-wöchiger Behandlung mit zweimal täglich 62,5 mg Bosentan wurden in diesen Studien die Erhaltungsdosen von zweimal täglich 125 mg (in AC-052-351) und zweimal täglich 125 mg und 250 mg (in AC-052-352) untersucht.

Der primäre Endpunkt jeder Studie war die Veränderung der 6-Minuten-Gehstrecke (6-MWD) 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 placebokorrigierten Steigerungen der Gehstrecke im Vergleich zum Ausgangswert bei Studienbeginn betragen 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 zweimal täglich 125 mg und zweimal 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, placebokontrollierten 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 zweimal täglich 62,5 mg Bosentan, dann weitere 12 Wochen mit zweimal 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 Bosentangruppe um 1,0 % (95 % KI: -0,7 % bis 2,8 %) im Vergleich zur Placebogruppe, was zeigt, dass Bosentan die Hypoxämie nicht negativ beeinflusst. In der Bosentangruppe 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 placebokorrigierte Steigerung der 6-MWD 53 m (p = 0,0079), was eine Verbesserung der Belastbarkeit widerspiegelt.

In einer randomisierten, doppelblinden, multizentrischen placebokontrollierten Studie (AC-052-364; EARLY) erhielten 185 Pa-

tienten mit PAH der funktionellen WHO-/NYHA-Klasse II (6-MWD bei Studienbeginn im Mittel 435 Meter) 4 Wochen lang zweimal täglich 62,5 mg Bosentan, anschließend 6 Monate zweimal täglich 125 mg (n = 93) oder Placebo (n = 92). Die in die Studie eingeschlossenen Patienten waren hinsichtlich der PAH entweder nicht therapiert (n = 156) oder stabil auf Sildenafil eingestellt (n = 29). Gemeinsame primäre Endpunkte waren die prozentuale Veränderung des pulmonalen vaskulären Widerstandes (PVR) und die Veränderung der 6-MWD gegenüber dem Ausgangswert nach 6 Monaten im Vergleich zu Placebo.

Im 6-MWD zeigte sich unter Placebo eine Verschlechterung von im Mittel - 8 m (SD 79) und Verbesserung von 11 m (SD 74) unter Bosentan; Behandlungseffekt 19 m (95 % KI: -4 bis 42; p = 0,0758). Die Veränderung des pulmonal vaskulären Widerstandes lag im Mittel unter Placebo bei 128 dyn \*s\* cm<sup>-5</sup> (SD 465) und unter Bosentan bei -69 dyn \*s\* cm<sup>-5</sup> (SD 475), Behandlungseffekt von -22,6 % (95 % KI: -34 bis -10; p < 0,0001).

Während des 6-monatigen doppelblinden Studienzeitraumes trat in jeder Behandlungsgruppe nur ein Todesfall auf, daher können keine Schlussfolgerungen hinsichtlich des Überlebens gezogen werden.

Bei Kindern mit PAH wurde Bosentan in einer offenen, nicht kontrollierten Studie untersucht (AC-052-356, BREATHE-2): 10 Patienten mit idiopathischer/familiärer PAH, 9 Patienten mit PAH aufgrund angeborener Herzfehler. Die Patienten wurden in drei Körpergewichtsgruppen eingeteilt und über 12 Wochen entsprechend dosiert, der Altersbereich betrug 3 bis 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 l/min/m<sup>2</sup> an, der mittlere pulmonal arterielle Druck nahm um 8 mmHg, der pulmonale Gefäßwiderstand um 389 dyn \*s\* cm<sup>-5</sup> 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 zweimal täglich 62,5 mg über einen Zeitraum von 4 Wochen begonnen und anschließend auf eine Erhaltungsdosis von zweimal täglich 125 mg erhöht werden.

Einige Patienten, die nicht ausreichend auf die Bosentandosis von zweimal täglich 125 mg ansprechen, können möglicherweise ihre körperliche Belastbarkeit leicht verbessern, wenn die Dosis auf zweimal 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 ≤ x ≤ 20	1 x tgl.: 31,25 mg	2 x tgl.: 31,25 mg
20 < x ≤ 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
1	2	3	4	5	6
<b>Bosentan</b>	<b>Tracleer®</b>	<b>56 FT, 62,5 mg</b>	<b>3289,89 €</b>	<b>(2 * 62,5 mg): 117,50 €</b>	<b>42 887 €</b>
		<b>56 FT, 125 mg</b>	<b>3289,89 €</b>	<b>(2 * 125 mg): 117,50 € (2 * 250 mg): 235,00 €</b>	<b>42 887–85 775 €</b>
Iloprost	Ventavis	30 Amp./1 ml	769,39 €	(6–9 Ampullen): 153,90–230,80 €	56 173–84 260 €
		168 Amp./1 ml	3877,76 €	(6–9 Ampullen): 138,48–207,72 €	50 545–75 818 €
		300 Amp./2 ml	10 173,14 €	(6–9 Ampullen): 203,46–305,19 €	74 263–111 394 €
Sildenafil	Revatio®	90 FT	880,65 €	(3 * 20 mg): 29,36 €	10 716 €
Sitaxentan-Natrium	Theelin™	28 FT	3289,89 €	117,50 €	42 887 €

gemäß Lauer-Taxe (Stand 15. Dezember 2008)

### Anforderungen an den Arzt für besondere Arzneimitteltherapie

- Facharzt für Innere Medizin Schwerpunkt Pneumologie
- Facharzt für Innere Medizin und Schwerpunkt Pneumologie
- Facharzt für Innere Medizin und Pneumologie
- Facharzt für Innere Medizin Schwerpunkt Kardiologie
- Facharzt für Innere Medizin und Schwerpunkt Kardiologie
- Facharzt für Innere Medizin und Kardiologie
- Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin Schwerpunkt Kinderkardiologie
- Facharzt für Kinderheilkunde Schwerpunkt Kinderkardiologie

Der Arzt für besondere Arzneimitteltherapie muss in der Behandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie erfahren sein. Dafür muss er

- mindestens 10 Patienten pro Jahr (im Vorjahr der Benennung) behandelt haben und
- jährlich mindestens 10 Zertifizierungspunkte an krankheitsspezifischen Fortbildungen dokumentieren.

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

#### 1. Fristen für die Abstimmung

Erstmalige Verordnung Innerhalb von 5 Werktagen

Folgeverordnung Kontrolle des Therapieerfolges 8 bis 12 und 24 Wochen nach Therapiebeginn;

dann jährlich. Die Abstimmung erfolgt dann innerhalb von 20 Werktagen

#### 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? Wurden schon Ambrisentan, Iloprost, Sildenafil, Sitaxentan oder Treprostinil verordnet? Für welchen Zeitraum wurden die Mittel in welcher Dosis gegeben? Welche Therapieeffekte wurden erzielt?



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 (z. B. 6-MWD)) (Anlage Befunde in Kopie)
6. Ist eine pharmakologische Testung mittels einer Rechtsherzkatheteruntersuchung durchgeführt worden? Wie änderten sich die Werte?
7. In welcher Dosierung soll Bosentan verordnet werden, allein oder in Kombination?
8. Welche weiteren Erkrankungen liegen vor?
9. Besteht derzeit eine Schwangerschaft?
10. Größe und Gewicht des Patienten
11. 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 (z. B. 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?
- f) Wann erfolgte die erstmalige Verordnung?

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 [.....]

Erstmalige Verordnung am [.....]

Folgeantrag  vom [.....]

- 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 Arzneimitteln

Patient [Vor- und Nachname]

[Geschlecht]

[Geburtsdatum]

Erstantrag

Folgeantrag

Positive Zweitmeinung

Negative Zweitmeinung

### Iloprost zur Inhalation

(z. B. Ventavis)

Beschluss vom: 16. Oktober 2008

In Kraft getreten am:

BAnz. ( ), Nr. ( ) vom ( ), 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 häufig eine eingeschränkte rechtsventrikuläre Funktion auf. In der Literatur werden Messwerte wie beispielsweise eine SvO<sub>2</sub> < 60 % und eine PAR > 1000 dyn \* s \* cm<sup>-5</sup> angegeben. Entscheidend ist der klinische Gesamteindruck.

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 der 6-Minuten-Gehstrecke (6-MWD) bei Patienten mit primärer pulmonaler Hypertonie im Vergleich zu Placebo (n = 46) von 52,1 m. Die Verbesserung in der Iloprostgruppe betrug 44,7 m und - 7,4 m in der Placebogruppe.

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

Der Zulassung zugrunde lag eine Studie (randomisiert, doppelblind, multizentrisch, placebokontrolliert; RRA 02997) bei 203 Patienten mit stabiler pulmonaler Hypertonie (inhalierendes Iloprost: n = 101; Placebo: n = 102).

Inhalierendes 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 der 6-MWD spiegelten eine mittelschwere Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit wider: In der Iloprostgruppe war der Mittelwert 332 m (Median: 340 m) und in der Placebogruppe 315 m (Median: 321 m). Die mediane täglich inhalierte Dosis betrug in der Iloprostgruppe 30 µg (12,5 bis 45 µg/Tag).

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

In der Iloprostgruppe 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 inhalierendes Iloprost. 6-9 x 2,5 µg oder 5,0 µg täglich; Inhalation (= 6-9 x 1 Ampulle)

Wirkstoff	Arzneimittel	Packungsgröße	AVK (€)	Tagestherapiekosten	Jahrestherapiekosten
1	2	3	4	5	6
Bosentan	Tracleer®	56 FT, 62,5 mg	3289,89 €	(2 * 62,5 mg): 117,50 €	42 887 €
		56 FT, 125 mg	3289,89 €	(2 * 125 mg): 117,50 € (2 * 250 mg): 235,00 €	42 887–85 775 €
Iloprost	Ventavis	30 Amp./1 ml	769,39 €	(6–9 Ampullen): 153,90–230,80 €	56 173–84 260 €
		168 Amp./1 ml	3877,76 €	(6–9 Ampullen): 138,48–207,72 €	50 545–75 818 €
		300 Amp./2 ml	10 173,14 €	(6–9 Ampullen): 203,46–305,19 €	74 263–111 394 €
Sildenafil	Revatio®	90 FT	880,65 €	(3 * 20 mg): 29,36 €	10 716 €
Sitaxentan-Natrium	Theelin™	28 FT	3289,89 €	117,50 €	42 887 €

gemäß Lauer-Taxe (Stand 15. Dezember 2008)

### Anforderungen an den Arzt für besondere Arzneimitteltherapie

- Facharzt für Innere Medizin Schwerpunkt Pneumologie
- Facharzt für Innere Medizin und Schwerpunkt Pneumologie
- Facharzt für Innere Medizin und Pneumologie
- Facharzt für Innere Medizin Schwerpunkt Kardiologie
- Facharzt für Innere Medizin und Schwerpunkt Kardiologie
- Facharzt für Innere Medizin und Kardiologie

Der Arzt für besondere Arzneimitteltherapie muss in der Behandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie erfahren sein. Dafür muss er

- mindestens 10 Patienten pro Jahr (im Vorjahr der Benennung) behandelt haben und
- jährlich mindestens 10 Zertifizierungspunkte an krankheits-spezifischen Fortbildungen dokumentieren.

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

#### 1. Fristen für die Abstimmung

Erstmalige Verordnung Innerhalb von 5 Werktagen

Folgeverordnung Kontrolle des Therapieerfolges 8 bis 12 und 24 Wochen nach Therapiebeginn; dann jährlich. Die Abstimmung erfolgt dann innerhalb von 20 Werktagen

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 die PAH verordnet? Warum wurde die Therapie geändert? Wurden schon Ambrisentan, Bosentan, Sildenafil, Sitaxentan oder Treprostinil verordnet? Für welchen Zeitraum wurden die Mittel in welcher Dosis gegeben? Welche Therapieeffekte wurden erzielt?
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 (z. B. 6-MWD)) (Anlage Befunde in Kopie)

6. Ist eine pharmakologische Testung mittels einer Rechts-herzkatheteruntersuchung durchgeführt worden? Wie änderten sich die Werte?
7. In welcher Dosierung soll Iloprost verordnet werden, allein oder in Kombination?
8. Welche weiteren Erkrankungen liegen vor?
9. Besteht derzeit eine Schwangerschaft?
10. Größe und Gewicht des Patienten
11. 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 (z. B. 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?
- g) Wann erfolgte die erstmalige Verordnung?

#### 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 [.....]

Erstmalige Verordnung am [.....]

Folgeantrag  vom [.....]

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 Übersendung 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

### Sildenafil

(Sildenafil zur Behandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie z. B. Revatio®)

Beschluss vom: 16. Oktober 2008

In Kraft getreten am:

BAnz. ( ), Nr. ( ) vom ( ), S. ( )

### Anwendungsgebiet

Behandlung von Patienten mit pulmonal 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 häufig eine eingeschränkte rechtsventrikuläre Funktion auf. In der Literatur werden Messwerte wie beispielsweise eine  $SvO_2 < 60\%$  und eine  $PAR > 1000 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$  angegeben. Entscheidend ist der klinische Gesamteindruck.

Der Einfluss von Sildenafil auf die Mortalität ist nicht bekannt.

Der Zulassung zugrunde lag eine Studie (randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert) 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 (6-MWD) zwischen 100 und 450 m (Mittelwert 344 m) bei Studienbeginn. 175 Patienten (63%) hatten eine Diagnose mit primärer 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-MWD 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 Auswurfraction  $< 45\%$  oder mit linksventrikulärer Verkürzungsfraction  $< 0,2$  waren von einer Teilnahme ausgeschlossen.

Der primäre Endpunkt für die Wirksamkeit war die Veränderung der 6-MWD 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 Pulmonalarteriendruckes (mPAP) im Vergleich zu denen mit Placebo. Die für Placebo berichteten Behandlungseffekte betragen  $-2,7 \text{ mmHg}$  ( $p = 0,04$ ) für dreimal 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  $-122 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$  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, placebokontrolliert, doppelblind) durchgeführt, in der 212 Patienten mit Primärer PAH sowie 55 Patienten mit einer PAH in Verbindung mit einer Bindegewebskrankheit 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-MWD in Woche 16 gegenüber dem Ausgangswert. Mit Sildenafil zeigte sich im Vergleich zu Placebo eine statistisch signifikante Erhöhung der 6-MWD. Die mittlere placebokorrigierte Verlängerung der Gehstrecke unter Sildenafil betrug 26 m (95% KI: 10,8 bis 41,2;  $p = 0,0009$ ). Bei Patienten mit einer Gehstrecke von  $\geq 325 \text{ m}$  zu Studienbeginn war der Behandlungseffekt 38,4 m zugunsten von Sildenafil; bei Patienten mit einer Gehstrecke von  $< 325 \text{ m}$  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 Pulmonalarteriendruckes (mPAP) erreicht. Dabei war Sildenafil überlegen mit einer mittleren placebokorrigierten Senkung von  $-3,9 \text{ mmHg}$  (95% KI:  $-5,7$  bis  $-2,1$ ;  $p = 0,0003$ ).

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

Wirkstoff	Arzneimittel	Packungsgröße	AVK (€)	Tagestherapiekosten	Jahrestherapiekosten
1	2	3	4	5	6
Bosentan	Tracleer®	56 FT, 62,5 mg	3289,89 €	(2 * 62,5 mg): 117,50 €	42 887 €
		56 FT, 125 mg	3289,89 €	(2 * 125 mg): 117,50 € (2 * 250 mg): 235,00 €	42 887–85 775 €
Iloprost	Ventavis	30 Amp./1 ml	769,39 €	(6–9 Ampullen): 153,90–230,80 €	56 173–84 260 €
		168 Amp./1 ml	3877,76 €	(6–9 Ampullen): 138,48–207,72 €	50 545–75 818 €
		300 Amp./2 ml	10 173,14 €	(6–9 Ampullen): 203,46–305,19 €	74 263–111 394 €
<b>Sildenafil</b>	<b>Revatio®</b>	<b>90 FT</b>	<b>880,65 €</b>	<b>(3 * 20 mg): 29,36 €</b>	<b>10 716 €</b>
Sitaxentan-Natrium	Theilin™	28 FT	3289,89 €	117,50 €	42 887 €

gemäß Lauer-Taxe (Stand 15. Dezember 2008)

### Anforderungen an den Arzt für besondere Arzneimitteltherapie

- Facharzt für Innere Medizin Schwerpunkt Pneumologie
- Facharzt für Innere Medizin und Schwerpunkt Pneumologie
- Facharzt für Innere Medizin und Pneumologie
- Facharzt für Innere Medizin Schwerpunkt Kardiologie
- Facharzt für Innere Medizin und Schwerpunkt Kardiologie
- Facharzt für Innere Medizin und Kardiologie

Der Arzt für besondere Arzneimitteltherapie muss in der Behandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie erfahren sein. Dafür muss er

- mindestens 10 Patienten pro Jahr (im Vorjahr der Benennung) behandelt haben und
- jährlich mindestens 10 Zertifizierungspunkte an krankheits-spezifischen Fortbildungen dokumentieren.

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

#### 1. Fristen für die Abstimmung

Erstmalige Verordnung Innerhalb von 5 Werktagen

Folgeverordnung Kontrolle des Therapieerfolges 8 bis 12 und 24 Wochen nach Therapiebeginn; dann jährlich. Die Abstimmung erfolgt dann innerhalb von 20 Werktagen

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]

Anschrift [Behandelnder Arzt]

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 die PAH verordnet? Warum wurde die Therapie geändert? Wurden schon Ambrisentan, Bosentan, Iloprost, Sitaxentan oder Treprostinil verordnet? Für welchen Zeitraum wurden die Mittel in welcher Dosis gegeben? Welche Therapieeffekte wurden erzielt?
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 (z. B. 6-MWD))? (Anlage Befunde in Kopie)

6. Ist eine pharmakologische Testung mittels einer Rechts-herzkatheteruntersuchung durchgeführt worden? Wie änderten sich die Werte?

7. In welcher Dosierung soll Sildenafil verordnet werden, allein oder in Kombination?

8. Welche weiteren Erkrankungen liegen vor?

9. Besteht derzeit eine Schwangerschaft?

10. Größe und Gewicht des Patienten

11. 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 (z. B. 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?

f) Wann erfolgte die erstmalige Verordnung?

#### 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 [.....]

Erstmalige Verordnung am [.....]

Folgeantrag  vom [.....]



- 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

#### Sitaxentan

(z. B. Thelin™)

Beschluss vom: 16. Oktober 2008

In Kraft getreten am:

BAnz. ( ), Nr. ( ) vom ( ), S. ( )

#### Anwendungsgebiet

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

– primärer pulmonaler 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 häufig eine eingeschränkte rechtsventrikuläre Funktion auf. In der Li-

teratur werden Messwerte wie beispielsweise eine  $SvO_2 < 60\%$  und eine  $PAR > 1000 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$  angegeben. Entscheidend ist der klinische Gesamteindruck.

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

Zum Nachweis der Wirksamkeit wurden zwei randomisierte, multizentrische, doppelt verblindete, placebokontrollierte Studien durchgeführt. STRIDE-1, mit 178 Patienten, verglich über 12 Behandlungswochen hinweg 2 orale Thelin™-Dosen (100 mg einmal täglich und 300 mg einmal täglich) mit einem Placebo. Die 18-wöchige Studie STRIDE-2, mit 246 Patienten, umfasste 4 Therapiearme: Placebo einmal täglich, Sitaxentan 50 mg einmal täglich, Thelin™ 100 mg einmal täglich und Open-Label-Bosentan zweimal täglich (einzelblinde [raterblinded] Wirksamkeitsstudie mit Verabreichung gemäß dem zugelassenen Beipackzettel).

Die Patienten litten an mäßig schwerer bis schwerer PAH (WHO-/NYHA-Funktionsklassen II-IV) aufgrund idiopathischer PAH (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 placebokorrigierten Steigerungen der Gehstrecke im Vergleich zur Grundlinie betragen 35 m ( $p = 0,006$ ; ANCOVA) bzw. 31 m ( $p < 0,05$ ; ANCOVA).

Bei der Sitaxentan-Behandlung war eine Reduzierung der Symptome der PAH zu beobachten. Bei der STRIDE-1-Studie wurden 59 (33 %) der 178 Patienten bei Studienbeginn der NYHA-Funktionsklasse II (mittlere 6-MWD von 451 m) und 117 (66 %) der Funktionsklasse III (mittlere 6-MWD 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-MWD von 370 m) und 144 (59 %) der Funktionsklasse III (mittlere 6-MWD 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 Placebobehandlung 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  $-221 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$  (22 %) und des systemischen Gefäßwiderstandes um  $-276 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$  (16 %). Die Senkung des mittleren Pulmonalarteriendruckes um 3 mmHg (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: einmal 100 mg p.o. täglich (= 1 x 1 Filmtablette)

Wirkstoff	Arzneimittel	Packungsgröße	AVK (€)	Tagestherapiekosten	Jahrestherapiekosten
1	2	3	4	5	6
Bosentan	Tracleer®	56 FT, 62,5 mg	3289,89 €	(2 * 62,5 mg): 117,50 €	42 887 €
		56 FT, 125 mg	3289,89 €	(2 * 125 mg): 117,50 € (2 * 250 mg): 235,00 €	42 887–85 775 €
Iloprost	Ventavis	30 Amp./1 ml	769,39 €	(6–9 Ampullen): 153,90–230,80 €	56 173–84 260 €
		168 Amp./1 ml	3877,76 €	(6–9 Ampullen): 138,48–207,72 €	50 545–75 818 €
		300 Amp./2 ml	10 173,14 €	(6–9 Ampullen): 203,46–305,19 €	74 263–111 394 €
Sildenafil	Revatio®	90 FT	880,65 €	(3 * 20 mg): 29,36 €	10 716 €
<b>Sitaxentan-Natrium</b>	<b>Thelin™</b>	<b>28 FT</b>	<b>3289,89 €</b>	<b>117,50 €</b>	<b>42 887 €</b>

gemäß Lauer-Taxe (Stand 15. Dezember 2008)



### Anforderungen an den Arzt für besondere Arzneimitteltherapie

- Facharzt für Innere Medizin Schwerpunkt Pneumologie
- Facharzt für Innere Medizin und Schwerpunkt Pneumologie
- Facharzt für Innere Medizin und Pneumologie
- Facharzt für Innere Medizin Schwerpunkt Kardiologie
- Facharzt für Innere Medizin und Schwerpunkt Kardiologie
- Facharzt für Innere Medizin und Kardiologie

Der Arzt für besondere Arzneimitteltherapie muss in der Behandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie erfahren sein. Dafür muss er

- mindestens 10 Patienten pro Jahr (im Vorjahr der Benennung) behandelt haben und
- jährlich mindestens 10 Zertifizierungspunkte an krankheits-spezifischen Fortbildungen dokumentieren.

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

#### 1. Fristen für die Abstimmung

Erstmalige Verordnung Innerhalb von 5 Werktagen

Folgeverordnung Kontrolle des Therapieerfolges 8 bis 12 und 24 Wochen nach Therapiebeginn; dann jährlich. Die Abstimmung erfolgt dann innerhalb von 20 Werktagen

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 die PAH verordnet? Warum wurde die Therapie geändert? Wurden schon Ambrisentan, Bosentan, Iloprost, Sildenafil, oder Treprostinil verordnet? Für welchen Zeitraum wurden die Mittel in welcher Dosis gegeben? Welche Therapieeffekte wurden erzielt?
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 (z. B. 6-MWD)) (Anlage Befunde in Kopie)
6. Ist eine pharmakologische Testung mittels einer Rechtsherzkatheteruntersuchung durchgeführt worden? Wie änderten sich die Werte?
7. In welcher Dosierung soll Sitaxentan verordnet werden, allein oder in Kombination?
8. Welche weiteren Erkrankungen liegen vor?
9. Besteht derzeit eine Schwangerschaft?
10. Größe und Gewicht des Patienten
11. 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 (z. B. 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?
- f) Wann erfolgte die erstmalige Verordnung?

#### 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 [.....]

Erstmalige Verordnung am [.....]

Folgeantrag  vom [.....]

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

Anschrift [Behandelnder Arzt] [Datum]

Anschrift [Arzt für besondere Arzneimitteltherapie]

Betreff Verordnung von Sitaxentan-haltigen Arzneimitteln

Patient [Vor- und Nachname]

[Geschlecht]

[Geburtsdatum]

Erstantrag

Folgeantrag

Positive Zweitmeinung

Negative Zweitmeinung

### Abkürzungen

6-MWD 6-Minuten-Gehstrecke

Amp Ampulle

AVK Apothekenverkaufspreis

CHD congenital heart disease

KI Konfidenzintervall

CTD connective tissue disease

EMA European Medicines Agency

FT Filmtablette

Inf.-Lsg. Infusionslösung

IPAH idiopathische pulmonalarterielle Hypertonie

mPAP mittlerer pulmonalarterieller Druck

NYHA New York Heart Association

PAH Pulmonalarterielle Hypertonie

PAR Pulmonalarterieller Widerstand  
PAP Pulmonalarterieller 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.

Die tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Homepage des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Siegburg, den 16. Oktober 2008/22. Januar 2009

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
H e s s