

Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung eines Beschlusses [1053 A] des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 13: Verordnung besonderer Arzneimittel

Vom 19. Februar 2009

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 19. Februar 2009 beschlossen, die Anlage 13 der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung des Beschlusses vom 16. Oktober 2008 wie folgt zu ändern:

I.

Anlage 13 zum Abschnitt Q der Arzneimittel-Richtlinie gemäß Beschluss vom 16. Oktober 2008 wird um die folgenden Wirkstoffe ergänzt:

Ambrisentan

Treprostinil

Ambrisentan

(z. B. Volibris®)

Beschluss vom: 19. Februar 2009

Anwendungsgebiet

Ambrisentan ist zur Behandlung von Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklassen II und III zugelassen zur Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit bei

– idiopathischer PAH (IPAH) und

– PAH assoziiert mit einer Bindegeweberkrankung.

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 $SvO_2 < 60\%$ und eine $PAR > 1000 \text{ dyn} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{cm}^{-5}$ angegeben. Entscheidend ist der klinische Gesamteindruck.

Die Auswirkung von Ambrisentan auf den Krankheitsverlauf ist unbekannt. Die beobachtete Überlebenswahrscheinlichkeit betrug bei den Probanden unter Ambrisentan (kombinierte Ambrisentan-Gruppe) 95 % nach einem Jahr und 84 % nach zwei Jahren.

Die Anwendung von Ambrisentan bei Patienten unter 18 Jahren wird nicht empfohlen, da keine Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit vorliegen.

Es wurden zwei randomisierte, doppelblinde, multizentrische, placebokontrollierte, pivotale Phase-III-Studien (ARIES-1 und ARIES-2) durchgeführt. In der ARIES-1-Studie wurden Ambrisentan 5 mg und 10 mg bei 201 Patienten mit Placebo ver-

glichen. In der ARIES-2-Studie wurden Ambrisentan 5 mg und 2,5 mg bei 192 Patienten mit Placebo verglichen. In beiden Studien wurde Ambrisentan zusätzlich zur supportiven/Basismedikation der Patienten verabreicht. Letztere konnte aus einer Kombination von Digoxin, Antikoagulanzen, Diuretika, Sauerstoff und Vasodilatoren (Kalziumantagonisten, ACE-Hemmer) bestehen. Die Patienten litten an PAH oder PAH assoziiert mit einer Bindegeweberkrankung. Die Mehrzahl der Patienten wiesen Symptome der WHO-Funktionsklasse II (38,4 %) oder III (55,0 %) auf. Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung (Zirrhose oder klinisch relevanter Anstieg der Aminotransferasen) und Patienten, die andere spezifische PAH-Medikamente (z. B. Prostanoiden) erhielten, waren ausgeschlossen. Häodynamische Parameter wurden in diesen Studien nicht untersucht.

Primärer Endpunkt in den Phase-III-Studien war die Besserung der körperlichen Belastbarkeit, beurteilt anhand der nach 12 Wochen feststellbaren Veränderung der in der 6-Minuten-Gehstrecke (6-MWD) erreichten Gehstrecke gegenüber dem Ausgangsbefund. In beiden Studien führte die Behandlung mit Ambrisentan in beiden Dosierungsstufen zu einer signifikanten Besserung der 6-MWD.

Bei den Patienten der 5-mg-Gruppe betrug die Placebo-adjustierte Verlängerung der mittleren 6-MWD nach Woche 12 im Vergleich zum Ausgangsbefund 30,6 m (95 % KI: 2,9 bis 58,3; $p = 0,008$) in der ARIES-1-Studie und 59,4 m (95 % KI: 29,6 bis 89,3; $p < 0,001$) in der ARIES-2-Studie. Bei den Patienten der 10-mg-Gruppe der ARIES-1-Studie betrug nach Woche 12 die Placebo-adjustierte Verlängerung der mittleren 6-MWD 51,4 m (95 % KI: 6,6 bis 76,1; $p < 0,001$).

Eine präspezifizierte kombinierte Analyse beider Phase-III-Studien wurde durchgeführt (ARIES-C). Die Placebo-adjustierte mittlere Verlängerung der 6-MWD betrug 44,6 m (95 % KI: 24,3 bis 64,9; $p < 0,001$) unter 5 mg und 52,5 m (95 % KI: 28,8 bis 76,2; $p < 0,001$) unter 10 mg Ambrisentan.

In der ARIES-2-Studie verlängerte Ambrisentan (kombinierte Auswertung beider Dosierungsstufen) signifikant die Zeit bis zur klinischen Verschlechterung der PAH im Vergleich zu Placebo ($p < 0,001$); die Reduktion der Hazard Ratio betrug dabei 80 % (95 % KI: 47 bis 92). Der Endpunkt schloss folgende Ereignisse ein: Tod, Lungentransplantation, Krankenhausaufenthalt wegen PAH, atriale Septostomie, zusätzliche Gabe weiterer PAH-Therapeutika und Auftreten der Kriterien für einen vorzeitigen Therapieabbruch. In der kombinierten Verumgruppe wurde für die Beurteilung der körperlichen Leistungsfähigkeit im SF-36-Fragebogen zum Gesundheitszustand ein statistisch signifikant höherer Wert ($3,41 \pm 6,96$) beobachtet als in der Placebogruppe ($-0,20 \pm 8,14$; $p = 0,005$). Die Behandlung mit Ambrisentan führte zu einer statistisch signifikanten Besserung des Borg-Dyspnoe-Index (BDI) nach Woche 12 (Placebo-adjustierter BDI $-1,1$ (95 % KI: $-1,8$ bis $-0,4$; $p = 0,019$) für die kombinierte Verumgruppe.

Die Patienten, die in die ARIES-1- und die ARIES-2-Studie aufgenommen wurden, konnten auch an der langfristigen, offenen Verlängerungsstudie ARIES E ($n = 383$) teilnehmen.

Die Auswirkung von Ambrisentan auf den Krankheitsverlauf ist unbekannt. Die beobachtete Überlebenswahrscheinlichkeit betrug bei den Probanden unter Ambrisentan (kombinierte Ambrisentan-Gruppe) 95 % nach einem Jahr und 84 % nach zwei Jahren.

In einer offenen Studie (AMB222) wurde Ambrisentan bei 36 Patienten geprüft, um die Inzidenz erhöhter Aminotransferase-Konzentrationen im Serum bei den Patienten zu evaluieren, bei denen eine frühere Therapie mit einem anderen Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA) wegen Aminotransferasen-Anstieg abgebrochen worden war. Während einer mittleren Behandlungsdauer von 53 Wochen wurde bei keinem der aufgenommenen Patienten unter Ambrisentan ein bestätigter Anstieg der Alanin-Aminotransferase-Serumkonzentration auf mehr als das Dreifache der oberen Normgrenze (Upper limit of Normal = ULN) verzeichnet, der die dauernde Beendigung der Behandlung erforderlich gemacht hätte. Bei 50 % der Patienten wurde die Ambrisentan-Dosierung während dieser Zeit von 5 mg auf 10 mg erhöht.

Die kumulative Inzidenz von Aminotransferase-Abweichungen im Serum auf das Dreifache der ULN betrug in allen Phase-II- und Phase-III-Studien (einschließlich der jeweiligen offenen Verlängerungsphasen) 17 von 483 Probanden bei einer mittleren Expositionsdauer von 79,5 Wochen. Die Ereignisrate beträgt somit 2,3 pro 100 Patientenjahre mit Exposition gegenüber Ambrisentan.

Ambrisentan wurde nicht bei einer ausreichenden Zahl von Patienten geprüft, um das Nutzen-Risiko-Verhältnis bei PAH-Patienten der WHO-Funktionsklasse I charakterisieren zu können. Die Wirksamkeit von Ambrisentan als Monotherapie bei PAH-Patienten der WHO-Funktionsklasse IV ist nicht erwiesen. Bei einer Verschlechterung des klinischen Zustands ist eine Umstellung auf eine für das schwere Krankheitsstadium empfohlene Therapie (z. B. Epoprostenol) in Erwägung zu ziehen.

Dosierung:

Gemäß Fachinformation sollte die Behandlung mit Ambrisentan mit einer Dosierung von 1 x täglich 5 mg erfolgen. Zusätzliche Wirksamkeit wurde mit 10 mg Ambrisentan bei Patienten mit Symptomen der Klasse III beobachtet, allerdings wurde ebenfalls ein Anstieg der peripheren Ödeme beobachtet. Patienten mit PAH, assoziiert mit einer Bindegewebserkrankung, benötigen zur Erzielung einer optimalen Wirksamkeit häufig 10 mg Ambrisentan. Bei diesen Patienten sollte zuerst die 5-mg-Dosis gut vertragen werden, bevor eine Erhöhung der Dosis auf 10 mg in Betracht gezogen wird.

Wirkstoff	Arzneimittel	Packungsgröße	AVK	Tagestherapiekosten	Jahrestherapiekosten
Ambrisentan	Volobris®	30 FT, 5 mg	3524,88 €	(1 * 5 mg): 117,50 €	42 886,00 €
		30 FT, 10 mg	3524,88 €	(1 * 10 mg): 117,50 €	42 886,00 €
Bosentan	Tracleer®	56 FT, 62,5 mg	3289,89 €	(2 * 62,5 mg): 117,50 €	42 887,50 €
		56 FT, 125 mg	3289,89 €	(2 * 125 mg): 117,50 € (2 * 250 mg): 235,00 €	(2 * 125 mg): 42 887,50 € (2 * 250 mg): 85 775,00 €
Iloprost	Ventavis	30 Amp.	769,39 €	(6–9 Ampullen): 153,90–230,80 €	56 173,50–84 242,00 €
		168 Amp.	3877,76 €	(6–9 Ampullen): 138,50–207,70 €	50 552,50–75 810,50 €
		300 Amp.	10 173,14 €	(6–9 Ampullen): 203,50–305,20 €	74 277,50–111 398,00 €
Sildenafil	Revatio®	90 FT	880,65 €	(3 * 20 mg): 29,36 €	10 716,40 €
Sitaxentan-Natrium	Thelin™	28 FT	3289,89 €	117,50 €	42 887,50 €
Treptostinil	Remodulin	20 ml Infusionslösung 1,0 mg/ml	4509,37 €	0,126 mg – (im Mittel!) 4,233 mg (70 kg Körpergewicht): 28,41 €–954,41 €	10 369,65–348 359,65 €
		20 ml Infusionslösung 2,5 mg/ml	7844,00 €	0,126 mg – (im Mittel!) 4,233 mg (70 kg Körpergewicht): 19,77 €–664,07 €	7216,05–242 385,55 €
		20 ml Infusionslösung 5,0 mg/ml	11 891,79 €	0,126 mg – (im Mittel!) 4,233 mg (70 kg Körpergewicht): 14,98 €–503,39 €	5467,70–183 737,35 €
		20 ml Infusionslösung 10,0 mg/ml	22 226,43 €	0,126 mg – (im Mittel!) 4,233 mg (70 kg Körpergewicht): 14,00 €–470,41 €	5110,00–171 699,65 €

Gemäß Lauer-Taxe (Stand 15. Mai 2009)

Anforderungen an die Ärztin oder den Arzt für besondere Arzneimitteltherapie

- Fachärztin oder Facharzt für Innere Medizin Schwerpunkt Pneumologie
 - Fachärztin oder Facharzt für Innere Medizin und Schwerpunkt Pneumologie
 - Fachärztin oder Facharzt für Innere Medizin und Pneumologie
 - Fachärztin oder Facharzt für Innere Medizin Schwerpunkt Kardiologie
 - Fachärztin oder Facharzt für Innere Medizin und Schwerpunkt Kardiologie
 - Fachärztin oder Facharzt für Innere Medizin und Kardiologie
- Die Ärztin oder der Arzt für besondere Arzneimitteltherapie muss in der Behandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie erfahren sein. Dafür muss er
- mindestens 10 Patientinnen oder Patienten pro Jahr (im Vorjahr der Benennung) behandelt haben und
 - jährlich mindestens 10 Zertifizierungs-Punkte an krankheits-spezifischen Fortbildungen dokumentieren.

Abstimmung der behandelnden Ärztin oder des behandelnden Arztes mit einer Ärztin oder 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 der behandelnden Ärztin oder des behandelnden Arztes mit einer Ärztin oder einem Arzt für besondere Arzneimitteltherapie (Erstantrag)
 - Anschrift [Ärztin oder Arzt für besondere Arzneimitteltherapie] [Datum]
 - Betreff Verordnung von Ambrisentan-haltigen Arzneimitteln

Patientin oder Patient [Vor- und Nachname]
 [Anschrift]
 [Geschlecht]
 [Geburtsdatum]
 Anschrift [Behandelnde Ärztin
 oder behandelnder Arzt]

Liegt das Einverständnis der Patientin oder 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 Bosentan, 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? (SvO₂, pulmonalarterielle Hämodynamik (z. B. PAR, PAP), Echokardiographie, Klinik (z. B. 6-MWD))
6. Ist eine pharmakologische Testung mittels einer Rechtsherzkatheteruntersuchung durchgeführt worden? Wie änderten sich die Werte?
7. In welcher Dosierung soll Ambrisentan verordnet werden, allein oder in Kombination?
8. Welche weiteren Erkrankungen liegen vor?
9. Besteht derzeit eine Schwangerschaft?
10. Größe und Gewicht der Patientin oder des Patienten
11. Ist die Patientin oder der Patient zur Lungentransplantation vorgesehen?

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

Anschrift [Ärztin oder Arzt für besondere Arzneimitteltherapie] [Datum]
 Betreff Verordnung von Ambrisentan-haltigen Arzneimitteln
 Patientin oder Patient [Vor- und Nachname]
 [Anschrift]
 [Geschlecht]
 [Geburtsdatum]
 Anschrift [Behandelnde Ärztin
 oder behandelnder Arzt]

- a) Wie haben sich Klinik (z. B. 6-MWD), echokardiographische Befunde sowie ggf. SvO₂ und pulmonalarterielle Hämodynamik (z. B. PAR/PAP) seit der letzten Abstimmung entwickelt? (Befunde in Kopie beilegen)
- b) Welche Medikamente in welcher Dosierung nimmt die Patientin oder 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 die Patientin oder der Patient zur Lungentransplantation vorgesehen?
- f) Wann erfolgte die erstmalige Verordnung?

4. Antwort der Ärztin oder des Arztes für besondere Arzneimitteltherapie

Anschrift [Behandelnde Ärztin
 oder behandelnder Arzt] [Datum]
 Betreff Verordnung von Ambrisentan-haltigen Arzneimitteln
 Patientin oder Patient [Vor- und Nachname]
 [Anschrift]
 [Geschlecht]
 [Geburtsdatum]

Erstantrag vom [.....]
 Erstmalige Verordnung am [.....]
 Folgeantrag vom [.....]

- Die Verordnung von Ambrisentan-haltigen Arzneimitteln ist zweckmäßig und wirtschaftlich. (positive Beurteilung)
- Die Verordnung von Ambrisentan-haltigen Arzneimitteln ist nicht zweckmäßig. (negative Beurteilung)
- Die Verordnung von Ambrisentan-haltigen Arzneimitteln ist zweckmäßig, aber nicht wirtschaftlich. (negative Beurteilung; Angabe von wirtschaftlichen Therapiealternativen in der Begründung)
- Die Verordnung von Ambrisentan-haltigen Arzneimitteln erfolgt nicht gemäß der Fachinformation. Das Verfahren zur Verordnung besonderer Arzneimittel ist für die Off-Label-Anwendung nicht vorgesehen.

Begründung:

Hinweise:

5. Antwort der Ärztin oder des Arztes für besondere Arzneimitteltherapie zur Übersendung an die Krankenkasse der Patientin oder des Patienten

Anschrift [Behandelnde Ärztin
 oder behandelnder Arzt] [Datum]
 Anschrift [Ärztin oder Arzt für besondere Arzneimitteltherapie]
 Betreff Verordnung von Ambrisentan-haltigen Arzneimitteln
 Patientin oder Patient [Vor- und Nachname]
 [Geschlecht]
 [Geburtsdatum]

Erstantrag
 Folgeantrag
 Positive Beurteilung
 Negative Beurteilung

Treprostinil

(z. B. Remodulin)

Beschluss vom: 19. Februar 2009

Anwendungsgebiet

Treprostinil ist zur Behandlung von primärer pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) zur Verbesserung der Belastbarkeit und zur Milderung der Krankheitssymptome bei Patienten mit NYHA (New York Heart Association)-Klasse III zugelassen.

Hinweise zu Patientengruppen und zur qualitätsgesicherten Anwendung

Patienten der NYHA bzw. 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 SvO₂ < 60% und eine PAR > 1000 dyn*s*cm⁻⁵ angegeben. Entscheidend ist der klinische Gesamteindruck.

Treprostinil wird mittels subkutaner Dauerinfusion angewendet. Ein abrupter Therapieabbruch oder eine plötzliche signifikante Verringerung der Dosis kann einen Rebound der PAH verursachen. Die am primären Endpunkt erkennbare Auswirkung (d. h. Änderung der 6-Minuten-Gehstrecke (6-MWD) nach 12 Wochen Behandlung) war geringer als diejenige, die bei bisherigen Kontrollen mit Bosentan, Iloprost und Epoprostenol festgestellt wurden. Es stehen keine klinischen Daten von klinischen Studien zur Verfügung, die mit einem aktiven Komparator bei Patienten mit PAH durchgeführt wurden.

Patienten mit Leberbeeinträchtigung sind aufgrund der erhöhten Gefahr einer systemischen Exposition, welche die Toleranz absenken und zu einem Anstieg der dosisabhängigen Nebenwirkungen führen kann, mit Vorsicht zu behandeln. Die initiale

Treprostinil-Dosis sollte auf 0,625 ng/kg/min reduziert werden und die inkrementelle Erhöhung der Dosis sollte vorsichtig erfolgen.

Es existieren keine Behandlungsempfehlungen für Patienten mit Nierenbeeinträchtigungen. Um Gesundheitsschäden durch den möglichen Anstieg der systemischen Exposition zu vermeiden, sollten Patienten mit Nierenbeeinträchtigung vorsichtig behandelt werden.

Bei Patienten mit Adipositas (Gewicht \geq 30 % über dem Idealgewicht) sollten die initiale Dosis und die darauf folgenden Dosiszunahmen auf dem Idealgewicht basieren.

Bei älteren Patienten muss die Dosis vorsichtig ausgewählt werden und die höhere Inzidenz einer reduzierten Leber-, Nieren- oder Herzfunktion, einer begleitenden Krankheit oder zusätzlichen Arzneimitteltherapie berücksichtigt werden.

Es gibt nur wenige Daten über Patienten unter 18 Jahren. Aus den zur Verfügung stehenden klinischen Studien geht nicht hervor, ob die Wirksamkeit und Sicherheit der empfohlenen Dosierung für Erwachsene auch auf Kinder und Jugendliche übertragen werden kann.

Treprostinil ist nur zur subkutanen Anwendung in Form einer Dauerinfusion zugelassen. Bei Erwachsenen beträgt die empfohlene initiale Infusionsrate 1,25 ng/kg/min, bei schlechter Verträglichkeit dieser Dosis sollte die Infusionsrate auf 0,625 ng/kg/min gesenkt werden. Die Infusionsrate sollte in den ersten 4 Wochen der Behandlung schrittweise um 1,25 ng/kg/min/Woche gesteigert werden, dann um 2,5 ng/kg/min/Woche. Die Wirksamkeit bei den 12-wöchigen Hauptstudien wurde nur aufrechterhalten, wenn die Dosis durchschnittlich 3 bis 4 mal/Monat erhöht wurde.

In den Nachuntersuchungsphasen der klinischen Studien betrug die nach 12 Monaten erreichten mittleren Dosen 26 ng/kg/min, nach 24 Monaten 36 ng/kg/min und nach 48 Monaten 42 ng/kg/min.

Die klinische Wirksamkeit von Treprostinil, das Patienten mit stabiler PAH mittels subkutaner Dauerinfusion gegeben wurde, wurde in zwei randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Phase-III-Studien gezeigt. An den zwei Studien nahmen insgesamt 469 Erwachsene teil: 270 stellten sich mit primärer pulmonaler Hypertonie vor (Treprostinil-Gruppe = 134 Patienten; Placebogruppe = 136 Patienten), 90 Patienten mit PAH verbunden mit Bindegewebserkrankungen (vorwiegend Sklerodermie) (Treprostinil-Gruppe = 41 Patienten; Placebogruppe = 49 Patienten) und 109 Patienten mit PAH verbunden mit angeborener Kardiopathie mit Links-Rechts-Shunt (Treprostinil = 58 Patienten; Placebo = 51 Patienten). Zu Beginn betrug die mittlere 6-MWD 327 Meter \pm 5 in der Treprostinil-Gruppe und 326 Meter \pm 6 bei der Placebogruppe.

Nach 12 Wochen Behandlung betrug die mittlere Veränderung bei der 6-MWD, berechnet anhand der gesamten Population aus beiden Studien, -2 Meter \pm 6,61 Meter in der Treprostinil-Gruppe und -21,8 Meter \pm 6,18 Meter in der Placebogruppe. Diese Werte gaben eine mittlere Behandlungswirkung wieder, die für die gesamte Population aus beiden Studien mittels der 6-MWD von 19,7 Meter (p = 0,0064) gegenüber Placebo ausgewertet wurde.

Bei der Analyse der Subgruppen zeigte sich bei der 6-MWD in der Untergruppe der Patienten mit primärer PAH (p = 0,043), nicht aber in der Untergruppe der Patienten mit PAH bei Sklerodermie oder angeborener Kardiopathie, eine statistisch signifikante Behandlungswirkung von Treprostinil verglichen mit Placebo.

Wirkstoff	Arzneimittel	Packungsgröße	AVK	Tagestherapiekosten	Jahrestherapiekosten
Ambrisentan	Volobris®	30 FT, 5 mg	3524,88 €	(1 * 5 mg): 117,50 €	42 886,00 €
		30 FT, 10 mg	3524,88 €	(1 * 10 mg): 117,50 €	42 886,00 €
Bosentan	Tracleer®	56 FT, 62,5 mg	3289,89 €	(2 * 62,5 mg): 117,50 €	42 887,50 €
		56 FT, 125 mg	3289,89 €	(2 * 125 mg): 117,50 € (2 * 250 mg): 235,00 €	(2 * 125 mg): 42 887,50 € (2 * 250 mg): 85 775,00 €
Iloprost	Ventavis	30 Amp.	769,39 €	(6-9 Ampullen): 153,90-230,80 €	56 173,50-84 242,00 €
		168 Amp.	3877,76 €	(6-9 Ampullen): 138,50-207,70 €	50 552,50-75 810,50 €
		300 Amp.	10 173,14 €	(6-9 Ampullen): 203,50-305,20 €	74 277,50-111 398,00 €
Sildenafil	Revatio®	90 FT	880,65 €	(3 * 20 mg): 29,36 €	10 716,40 €
Sitaxentan-Natrium	Thelin™	28 FT	3289,89 €	117,50 €	42 887,50 €
Treprostinil	Remodulin	20 ml Infusionslösung 1,0 mg/ml	4509,37 €	0,126 mg - (im Mittel!) 4,233 mg (70 kg Körpergewicht): 28,41 €-954,41 €	10 369,65-348 359,65 €
		20 ml Infusionslösung 2,5 mg/ml	7844,00 €	0,126 mg - (im Mittel!) 4,233 mg (70 kg Körpergewicht): 19,77 €-664,07 €	7216,05-242 385,55 €
		20 ml Infusionslösung 5,0 mg/ml	11 891,79 €	0,126 mg - (im Mittel!) 4,233 mg (70 kg Körpergewicht): 14,98 €-503,39 €	5467,70-183 737,35 €
		20 ml Infusionslösung 10,0 mg/ml	22 226,43 €	0,126 mg - (im Mittel!) 4,233 mg (70 kg Körpergewicht): 14,00 €-470,41 €	5110,00-171 699,65 €

Anforderungen an die Ärztin oder den Arzt für besondere Arzneimitteltherapie

- Fachärztin oder Facharzt für Innere Medizin Schwerpunkt Pneumologie
 - Fachärztin oder Facharzt für Innere Medizin und Schwerpunkt Pneumologie
 - Fachärztin oder Facharzt für Innere Medizin und Pneumologie
 - Fachärztin oder Facharzt für Innere Medizin Schwerpunkt Kardiologie
 - Fachärztin oder Facharzt für Innere Medizin und Schwerpunkt Kardiologie
 - Fachärztin oder Facharzt für Innere Medizin und Kardiologie
- Die Ärztin oder der Arzt für besondere Arzneimitteltherapie muss in der Behandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie erfahren sein. Dafür muss er
- mindestens 10 Patientinnen oder Patienten pro Jahr (im Vorjahr der Benennung) behandelt haben und
 - jährlich mindestens 10 Zertifizierungs-Punkte an krankheits-spezifischen Fortbildungen dokumentieren.

Abstimmung der behandelnden Ärztin oder des behandelnden Arztes mit einer Ärztin oder 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 der behandelnden Ärztin oder des behandelnden Arztes mit einer Ärztin oder einem Arzt für besondere Arzneimitteltherapie (Erstantrag)

Anschrift	[Ärztin oder Arzt für besondere Arzneimitteltherapie] [Datum]
Betreff	Verordnung von Treprostinil-haltigen Arzneimitteln
Patientin oder Patient	[Vor- und Nachname] [Anschrift] [Geschlecht] [Geburtsdatum]
Anschrift	[Behandelnde Ärztin oder behandelnder Arzt]

Liegt das Einverständnis der Patientin oder 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 Sitaxentan 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? (SvO₂, pulmonalarterielle Hämodynamik (z. B. PAR, PAP), Echokardiographie, Klinik (z. B. 6-MWD))
6. Ist eine pharmakologische Testung mittels einer Rechts-herzkatheteruntersuchung durchgeführt worden? Wie änderten sich die Werte?
7. In welcher Dosierung soll Treprostinil verordnet werden, allein oder in Kombination?
8. Welche weiteren Erkrankungen liegen vor?
9. Besteht derzeit eine Schwangerschaft?
10. Größe und Gewicht der Patientin oder des Patienten
11. Ist die Patientin oder der Patient zur Lungentransplantation vorgesehen?

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

Anschrift	[Ärztin oder Arzt für besondere Arzneimitteltherapie] [Datum]
Betreff	Verordnung von Treprostinil-haltigen Arzneimitteln
Patientin oder Patient	[Vor- und Nachname] [Anschrift] [Geschlecht] [Geburtsdatum]
Anschrift	[Behandelnde Ärztin oder behandelnder Arzt]

- a) Wie haben sich Klinik (z. B. 6-MWD), echokardiographische Befunde sowie ggf. SvO₂ und pulmonalarterielle Hämodynamik (z. B. PAR, PAP) seit der letzten Abstimmung entwickelt? (Befunde in Kopie beilegen)
- b) Welche Medikamente in welcher Dosierung nimmt die Patientin oder 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 die Patientin oder der Patient zur Lungentransplantation vorgesehen?
- f) Wann erfolgte die erstmalige Verordnung?

4. Antwort der Ärztin oder des Arztes für besondere Arzneimitteltherapie

Anschrift	[Behandelnde Ärztin oder behandelnder Arzt] [Datum]
Betreff	Verordnung von Treprostinil-haltigen Arzneimitteln
Patientin oder Patient	[Vor- und Nachname] [Anschrift] [Geschlecht] [Geburtsdatum]
Erstantrag	<input type="checkbox"/> vom [.....]
Erstmalige Verordnung am	[.....]
Folgeantrag	<input type="checkbox"/> vom [.....]

- Die Verordnung von Treprostinil-haltigen Arzneimitteln ist zweckmäßig und wirtschaftlich. (positive Beurteilung)
- Die Verordnung von Treprostinil-haltigen Arzneimitteln ist nicht zweckmäßig. (negative Beurteilung)
- Die Verordnung von Treprostinil-haltigen Arzneimitteln ist zweckmäßig, aber nicht wirtschaftlich. (negative Beurteilung; Angabe von wirtschaftlichen Therapiealternativen in der Begründung)
- Die Verordnung von Treprostinil-haltigen Arzneimitteln erfolgt nicht gemäß der Fachinformation. Das Verfahren zur Verordnung besonderer Arzneimittel ist für die Off-Label-Anwendung nicht vorgesehen.

Begründung:

Hinweise:

5. Antwort der Ärztin oder des Arztes für besondere Arzneimitteltherapie zur Übersendung an die Krankenkasse der Patientin oder des Patienten

Anschrift	[Behandelnde Ärztin oder behandelnder Arzt] [Datum]
Anschrift	[Ärztin oder Arzt für besondere Arzneimitteltherapie]
Betreff	Verordnung von Treprostinil-haltigen Arzneimitteln
Patientin oder Patient	[Vor- und Nachname] [Geschlecht] [Geburtsdatum]

- Erstantrag
Folgeantrag
 Positive Beurteilung
 Negative Beurteilung

Abkürzungen

6-MWD	6-Minuten-Gehstrecke
ALT	Alanin-Aminotransferase
Amp	Ampulle
AVK	Apothekenverkaufspreis
CHD	congenital heart disease
KI	Konfidenzintervall
CTD	connective tissue disease
EMA	European Medicines Agency
ERA	Endothelin-Rezeptor-Antagonist
FT	Filmtablette
Inf.-Lsg.	Infusionslösung
IPAH	idiopathische pulmonalerterielle Hypertonie
mPAP	mittlerer pulmonalerterieller Druck
NYHA	New York Heart Association
PAH	Pulmonalerterielle Hypertonie
PAR	Pulmonalerterieller Widerstand
PAP	Pulmonalerterieller Druck
p.o.	oral
SvO ₂	venöse Sauerstoffsättigung
ULN	Upper limit of Normal = obere Normgrenze
WHO	Weltgesundheitsorganisation

II.

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

Gemäß Beschluss vom 18. Dezember 2008 zur Neufassung der Arzneimittel-Richtlinie (Nummer IV) ist diese Änderung Bestandteil der neu gefassten Arzneimittel-Richtlinie.

Die tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Homepage des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 19. Februar 2009

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende
H e s s