

Tragende Gründe
zum Beschluss zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie/AMR
in Anlage 4 (Therapiehinweis zu Teriparatid)
der Arzneimittel-Richtlinie

1.	Gesetzlicher Auftrag	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
3.	Stellungnahmeverfahren	3
3.1	Erstellung eines Stellungnahmeentwurfs	3
3.2	Einleitung des Stellungnahmeverfahrens	3
3.3	Auswertung des Stellungnahmeverfahrens	3
3.3.1	Allgemeine Vorbemerkungen	3
3.3.2	Abschnitt: Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnung	4
3.3.3	Abschnitt: Kosten	12
3.3.4	Abschnitt: Indikationen	12
3.3.5	Abschnitt Wirksamkeit	14
3.4	Zeitlicher Beratungsverlauf	17
4.	Anhang	18
4.1	Stellungnahmeberechtigte nach § 92 Abs. 3a SGB V	18
4.2	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	19

1. Gesetzlicher Auftrag

Nach § 92 Abs. 2 SGB V soll der Gemeinsame Bundesausschuss in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V Hinweise aufnehmen, die dem Arzt eine therapie- und preisgerechte Auswahl der Arzneimittel ermöglichen. Die Hinweise sind zu einzelnen Indikationsgebieten aufzunehmen, so dass sich für Arzneimittel mit pharmakologisch vergleichbaren Wirkstoffen oder therapeutisch vergleichbarer Wirkung eine Bewertung des therapeutischen Nutzens auch im Verhältnis zum jeweiligen Apothekenabgabepreis und damit zur Wirtschaftlichkeit der Verordnung ergibt. Nach § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V können nach Absatz 1 Satz 2 Nr. 6 auch Therapiehinweise zu Arzneimitteln außerhalb von Zusammenstellungen gegeben werden; die Sätze 3 und 4 sowie Absatz 1 Satz 1 dritter Halbsatz gelten entsprechend.

Ungeachtet der gesetzlichen Grundlagen in § 92 Abs. 2 SGB V, die durch die Regelungen des AVWG zum Erlass von Therapiehinweisen außerhalb der Preisvergleichliste ergänzt worden sind, hat das BSG in seinem Urteil vom 31.05.2006, B 6 KA 13/05 R klarstellend festgestellt, dass sich für den G-BA und seine Rechtsvorgänger eine Ermächtigung zum Erlass von Therapiehinweisen zur wirtschaftlichen Ordnungsweise von Arzneimitteln unmittelbar aus der Generalermächtigung in § 92 Abs. 1 Satz 1 iVm Satz 2 Nr. 6 SGB V ergibt.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Unterausschuss „Arzneimittel“ hat sich in seinen Beratungen einen Überblick über die zugelassenen Indikationen im Markt befindlicher Präparate verschafft und dabei festgestellt, dass Teriparatid zur Behandlung der manifesten Osteoporose bei postmenopausalen Frauen nur ein Mittel der zweiten Wahl ist. Hinsichtlich der Frakturrate hat Teriparatid gegenüber anderen Osteoporosemitteln, insbesondere Bisphosphonaten keine nachgewiesene Überlegenheit. Teriparatid ist wegen der im Vergleich zu Bisphosphonaten bis zu 35-fach höheren Tagestherapiekosten in der Regel unwirtschaftlich.

Für einen ersten Entwurf des Therapiehinweises zu Teriparatid hatte der G-BA am 21. Dezember die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Anlage 4 beschlossen. Dieser Beratungsgang wurde aufgrund des anhängigen Revisionsverfahrens beim Bundessozialgericht zu dem Urteil des Landessozialgerichts Nordrhein-Westfalen zum Therapiehinweis Clopidogrel vom 19.01.2005 (L 11 KA 103/03) ruhend gestellt.

Nach Verkündung des Urteils des Bundessozialgerichts (BSG) am 31.05.2006 (B 6 KA 13/05 R) wurde ein erneutes Stellungnahmeverfahren am 18. Juli 2006 beschlossen, um die aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse zu berücksichtigen. Nach § 92 Abs. 3a SGB V sind die Stellungnahmen der maßgeblichen Spitzenorganisationen in die Entscheidungen des Gemeinsamen Bundesausschusses einzubeziehen.

3. Stellungnahmeverfahren

3.1 Erstellung eines Stellungnahmeentwurfs

Der Entwurf des aktualisierten Therapiehinweises zu Teriparatid wurde im Unterausschuss „Arzneimittel“ abschließend am 6. Juli 2006 beraten und die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens konsentiert.

3.2 Einleitung des Stellungnahmeverfahrens

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 18. Juli 2006 die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in der Fassung vom 31. August 1993 (BAnz. S. 11 155) wie in der Anlage 5.2 aufgeführt beschlossen.

Mit Schreiben vom 19. Juli 2006 wurde den Stellungnahmeberechtigten nach § 92 Abs. 3a (Anhang 4.1) SGB V bis zum 18. August 2006 Gelegenheit zur Stellungnahme zur Richtlinienänderung gegeben (Anhang 4.2).

Stellungnahmeberechtigte Organisation:	Datum
VFA	18.08.2006

3.3 Auswertung des Stellungnahmeverfahrens

Nach § 92 Abs. 3a SGB V sind die Stellungnahmen der maßgeblichen Spitzenorganisationen in die Entscheidungen des Gemeinsamen Bundesausschusses mit einzubeziehen.

3.3.1 Allgemeine Vorbemerkungen

- Einwand (1):

Der VFA fordert, dass Gründe für die Nichtberücksichtigung von Einwänden oder Änderungswünsche zum Entwurf offengelegt werden.

Stellungnahme des G-BA:

Als Information der Stellungnahmeberechtigten werden entsprechend § 7 Abs. 1 der Verfahrensordnung des G-BA die tragenden Gründe zu einem Beschluss, welche auch eine Auseinandersetzung mit den eingegangenen Stellungnahmen enthalten, nach Nichtbeanstandung der Entscheidung durch das Bundesministerium für Gesundheit auf den Internetseiten des G-BA eingestellt.

Der Einwand ist somit unbegründet, da eine Offenlegung der Auseinandersetzung mit den eingegangenen Stellungnahmen durch die Veröffentlichung der tragenden Gründe zu einem Beschluss erfolgt.

Beschluss des G-BA:

Keine weitergehende Berücksichtigung.

- Einwand (2):

Im Rahmen der Anhörung von Therapiehinweisen ist es geboten, dass der G-BA öffentlich macht, welche Gutachten und wissenschaftlichen Studien als Grundlage für die abgegebenen Empfehlungen und Bewertungen herangezogen werden.

Stellungnahme des G-BA:

Der Einwand ist unverständlich, da ab Seite 9 des Anhörungsentwurfes 62 Literaturstellen angegeben wurden.

Beschluss des G-BA:

Keine Berücksichtigung.

3.3.2 Abschnitt: Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnung

- Einwand (1):

Die ersten beiden Sätze sollten wie folgt modifiziert werden:

„Teriparatid ist ein osteoanabol wirkendes Pharmakon zur Behandlung der manifesten Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit nachgewiesener Reduktion von Wirbelkörperfrakturen und auch von Nichtwirbelsäulenfrakturen. Der Effekt auf Hüftgelenksfrakturen ist nicht hinreichend untersucht. Wegen der im Vergleich zu Antiresorptiva vielfach höheren Therapiekosten während der aktiven Medikationszeit sollte dessen Verordnung lediglich definierten Ausnahmefällen vorbehalten bleiben.“

Begründet wird dies wie folgt:

a) Der Terminus „osteoanabol wirkendes Pharmakon“ ist zum Verständnis des Wirkungs- und Wirkmechanismus entscheidend.

b) Der Text suggeriert, dass Teriparatid grundsätzlich, also offenbar aufgrund seiner pharmakologischen Eigenschaften (geringere Wirksamkeit?,

Sicherheitsrisiken?), als Mittel der zweiten Wahl anzusehen ist, während die Beschränkung auf besondere Fälle sich primär nicht medizinisch erklärt, sondern vor allem auf die höheren Tagestherapiekosten bezieht. Die DVO-Leitlinie zur postmenopausalen Osteoporose (Zitat 2) gibt für vertebrale Frakturen einen Empfehlungsgrad A und für extravertebrale Frakturen den Empfehlungsgrad B ab.

Stellungnahme des G-BA:

Zu a) In diesem Abschnitt geht es um die „Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise“ und nicht um den Wirkmechanismus und die Wirkunterschiede. Diese sind gesonderten Kapiteln mit den Überschriften „Wirkungen“ und „Wirksamkeit“ überlassen. Insofern wurde bewusst von der Vorentwurfsfassung abgewichen, da für die wirtschaftliche Verordnungsweise der Wirkmechanismus nicht entscheidend ist. Effektunterschiede sind für die Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnung maßgeblich, siehe hierzu unter b).

Zu b) Die DVO-Leitlinie des Dachverbandes der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e. V. aus dem Jahr 2006 zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Frauen ab der Menopause und bei Männern ab dem 60. Lebensjahr führt unter Kapitel 5.4.5 Folgendes aus:

„Die in Bezug auf eine Fraktursenkung am besten belegten medikamentösen Therapieoptionen bei der postmenopausalen Frau sind Alendronat, Östrogene, Ibandronat, Raloxifen, Risedronat, Strontium Ranelat und Teriparatid. Für alle genannten Präparate ist eine Verminderung von Wirbelkörperfrakturen nach 3 Jahren in ähnlichem Umfang nachgewiesen (A). Für Alendronat (A), Östrogene (A), Risedronat (A), Strontiumranelat (A) und Teriparatid (B) ist auch eine Verminderung peripherer Frakturen nachgewiesen.“

Im gleichen Kapitel werden weiterführende Erläuterungen zu den verschiedenen Wirkstoffen gemacht, so unter anderem, dass Östrogene nur bei Unverträglichkeit oder Kontraindikationen gegenüber den anderen oben genannten Osteoporosetherapeutika unter sorgfältiger individueller Abwägung von Nutzen und Risiken gemeinsam mit der Patientin im Rahmen der Sekundärprävention einzusetzen sind. Hier findet sich auch, dass eine generelle oder bei bestimmten Patientenuntergruppen vorhandene Überlegenheit eines bestimmten Wirkstoffes im Hinblick auf eine Fraktursenkung nicht belegt ist, insbesondere deshalb, weil eine Vergleichbarkeit der Studienkollektive in Bezug auf die unterschiedlich gut belegten Studienendpunkte nicht gewährleistet ist und unmittelbar Vergleichsstudien auf Frakturbasis nicht vorliegen. Insofern führt die Leitlinie im Weiteren aus, dass für die individuelle Auswahl der Medikamente die möglichen

Neben- und Zusatzwirkungen und die Einnahmemodalitäten in die Überlegungen einbezogen werden.

Dem ist aus medizinischer Sicht zuzustimmen. Wie bekannt, erfolgt die Applikation von Teriparatid als subkutane Injektion, während alle anderen in der Leitlinie genannten Wirkstoffe oral verabreicht werden können.

Darüber hinaus ist die Anwendungsdauer beschränkt und in Studien bei Ratten wurde eine erhöhte Inzidenz von Osteosarkomen nachgewiesen.

Wie der Hersteller am 04.08.2006 mitteilte, wurde auch ein erster Fall eines Osteosarkoms beim Menschen unter der Behandlung mit Teriparatid gesehen.

Zusammenfassend war es Sinn und Zweck, den Absatz so zu formulieren, dass tatsächlich Ausdruck verliehen wird, wie es sich auch in der DVO-Leitlinie findet, dass bezüglich der Verminderung peripherer Frakturen, insbesondere von Hüftfrakturen, die Wirksamkeit für andere Wirkstoffe besser belegt ist, besondere Sicherheitsrisiken bestehen und der Applikationsmodus ebenfalls eher gegen die Anwendung spricht, wie es typisch ist für Therapiemittel der zweiten Wahl.

Zum gleichen Ergebnis kommt zum Beispiel auch das National Institute for Clinical Excellence im Technology Appraisal Nr. 87 vom Januar 2005: „Teriparatide is recommended as a treatment option for the secondary prevention of osteoporotic fragility fractures in women aged 65 years and older who have had an unsatisfactory response to bisphosphonates or intolerance to bisphosphonates ...”¹

Beschluss des G-BA:

Keine Änderung.

- Einwand (2):

Der dritte Satz „Hinsichtlich der Frakturrate hat Teriparatid gegenüber anderen Osteoporosemitteln, insbesondere Bisphosphonaten keine nachgewiesene Überlegenheit“ sollte ersatzlos gestrichen werden. Hingewiesen wird auf eine Subgruppenanalyse durch Gallagher (Zitat 3) des Fracture Prevention Trial. Bei steigender Anzahl und zunehmendem Schweregrad der bestehenden Frakturen wurden die Zahl und Schweregrad präexistierender Frakturen durch Teriparatid reduziert. Das absolute als auch das relative Frakturrisiko gegenüber Placebo

¹ Nationale Institute for Clinical Excellence: Bisphosphonates (alendronate, etidronate, risedronate), selective oestrogen receptor modulators (raloxifene) and parathyroid hormone (teriparatide) for the secondary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women: Technology Appraisal Guidance 87, Issue date: January 2005, <http://www.nice.org.uk/TA087guidance> [09.05.2006].

sank desto stärker, je höher die Anzahl und die Schwere der Vorfraktur war. Dieser Effekt ist gemäß DVO-Leitlinie für andere Osteoporosetherapeutika nicht nachgewiesen.

Stellungnahme des G-BA:

Bei dem „Fracture Prevention Trial“ beziehungsweise bei der Subgruppenanalyse von Gallagher handelt es sich um eine placebokontrollierte Studie und nicht um eine direkt vergleichende Untersuchung zwischen Bisphosphonaten und Teriparatid. Unabhängig von der Wertigkeit von Subgruppenanalysen im Allgemeinen ist allein vom Studiendesign her eine verlässliche Aussage bezüglich der Überlegenheit von Teriparatid nur durch direkt vergleichende Untersuchungen festzustellen, welche hier nicht benannt wurden.

In der DVO-Leitlinie wird die Subgruppenanalyse von Gallagher dahingehend bewertet: „Dies könnte darauf hinweisen, dass unter Teriparatid sowohl das absolute als auch das relative Frakturrisiko gegenüber Placebo von der Anzahl und Schwere der Vorfrakturen abhängt.“

Diese Formulierung ist deutlich zurückhaltender und lässt nicht darauf schließen, dass die Leitlinienersteller von einer bewiesenen Tatsache ausgehen. Dafür spricht auch, dass sie unter 5.4.5, wie oben bereits niedergelegt ist, festgestellt haben, dass eine generelle oder bei bestimmten Patientengruppen vorhandene Überlegenheit eines bestimmten Medikaments im Hinblick auf eine Frakturrisikoreduktion nicht belegt ist. Teriparatid wurde bezüglich der Verminderung peripherer Frakturen nur der Empfehlungsgrad Level B vergeben.

Beschluss des G-BA:

Keine Änderung.

- Einwand (3):

Änderung des vierten Satzes „Die Inzidenz von mit hoher Morbiditätslast verbundenen Hüftfrakturen wird nicht signifikant reduziert“ in „Der Effekt auf Hüftgelenksfrakturen ist nicht hinreichend untersucht.“

Als Begründung wird angegeben, dass die Zahl der Hüftfrakturen in der Zulassungsstudie zu gering war, um eine signifikante Reduktion nachzuweisen. Die Annahme, dass sich Hüftfrakturen unter einem gegebenen Therapeutikum wesentlich anders verhalten könnten als andere nichtvertebrale Frakturen insgesamt, entbehrt jeglicher biologischer Plausibilität.

Stellungnahme des G-BA:

Der Einwänder gibt zu Recht an, dass in den Zulassungsstudien das Signifikanzniveau bezüglich der Hüftfrakturen nicht erreicht wurde.

Allerdings ist es üblich, bei der Betrachtung der Wirksamkeit zwischen verschiedenen Frakturen zu differenzieren. Das Vorgehen findet sich auch in der DVO-Leitlinie. In der EMEA-Prüfrichtlinie „Note for guidance on postmenopausal osteoporosis in women“ wird unter 4.3.1 „Fractures“ ausgeführt: „Vertebral and hip fractures are to be studied separately in confirmatory trials.“²

Beschluss des G-BA:

Keine Änderung

- Einwand (4):

Der Satz „Teriparatid ist wegen der im Vergleich zu Bisphosphonaten bis zu 35-fach höheren Therapiekosten in der Regel unwirtschaftlich“ sollte ausgetauscht werden gegen „Teriparatid ist wegen der im Vergleich zu Bisphosphonaten höheren Tagestherapiekosten außer in den unten beschriebenen Fällen in der Regel unwirtschaftlich.“

Es wird im Weiteren ausgeführt, dass ein reiner Vergleich der Tagestherapiekosten für eine zeitlich begrenzte Therapie mit Teriparatid mit einer zeitlich nicht begrenzten Behandlung nicht zielführend sei. Bei einer chronischen Erkrankung wie der Osteoporose kann es auch aus wirtschaftlichen Überlegungen heraus sinnvoll sein, die Frakturkaskade durch eine knochenauflbauende Therapie zu durchbrechen.

Stellungnahme des G-BA:

Zu Teriparatid liegen nur unvollständige Erkenntnisse zur Sequenztherapie vor. So schreibt auch die DVO-Leitlinie: „Frakturdaten liegen für eine kombinierte oder sequentielle Therapie von Teriparatid mit anderen Osteoporosetherapeutika nur aus einer Studie vor. Cosman et al., (2001) fanden für diese Kombination bei 25 postmenopausalen Frauen eine verringerte Frakturrate im Vergleich zu den 27 Frauen mit einer Hormontherapie alleine. Es bleibt aber unklar, ob die alleinige Therapie mit Teriparatid nicht ebenso

² EMEA/Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP): Note for guidance on postmenopausal osteoporosis in women, CPMP/EWP/552/95 rev 1, London, 25 January 2001, <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/055295.pdf> [17.10.2006].

wirksam oder wirksamer gewesen wäre wie die Kombinationstherapie. Eine abschließende Wertung einer Kombinationstherapie oder Sequenztherapie in Bezug auf Fraktursenkung ist daher derzeit nicht möglich.“

Bei der in der Leitlinie genannten Arbeit von Cosman³ wurden Patientinnen mit Hormonersatztherapie allein beziehungsweise Hormonersatztherapie in Kombination mit subkutanem PTH(1-34) verglichen. Die Dosierung betrug 400 IE (25 µg) pro Tag für drei Jahre. Die zugelassene Dosis ist 20 µg pro Tag und 18 Monate. Insofern sind die Ergebnisse dieser in der Leitlinien zitierten, sehr kleinen Studie mit 25 versus 27 Frauen auf das zugelassene Präparat nur sehr eingeschränkt übertragbar.

Um dem Arzt einen Preisüberblick zu ermöglichen sind Tagestherapiekosten geeignet, zumal wenn Aussagen zum Nutzen, hier Frakturdaten, der Arzneimittel aus direkt vergleichenden Studien fehlen.

Es entspricht der gesetzlichen Regelung in § 92 Abs. 2 Satz 3 SGB V, zur Bestimmung der Wirtschaftlichkeit im Rahmen der nach dieser Vorschrift vorzunehmenden vergleichenden Kosten-Nutzen-Bewertung von Arzneimitteln auf die Tagestherapiekosten abzustellen. Der Vergleich der Tagestherapiekosten einer zeitlich unbegrenzten Therapie mit denen einer Sequenztherapie verstößt nicht gegen den Gleichbehandlungsgrundsatz, solange für Teriparatid nicht nachgewiesen ist, dass es im Vergleich zur Standardtherapie einen therapierrelevanten höheren Nutzen im Hinblick auf die Behandlung von Frakturen aufweist.

Beschluss des G-BA:

Keine Änderung.

- Einwand (5):

Unter den kumulativen Bedingungen sollte eine Änderung auf mindestens zwei neue Frakturen im Zeitabstand von unter zwei Jahren im Gegensatz zu den jetzt geforderten zwölf Monaten vorgenommen werden. Begründet wird dies damit, dass die jetzt vorgesehene Anwendungsbeschränkung wesentlich strenger sei als in den europäischen Nachbarländern.

³ Cosman, F.; Nieves, J.; Woelfert, L. et al.: Parathyroid hormone added to established hormone therapy: effects on vertebral fracture and maintenance of bone mass after parathyroid hormone withdrawal, in: J. Bone Miner. Res. 16 (2001), S. 925-931.

Stellungnahme des G-BA:

Die Aussage des Stellungnehmers, dass die Bewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses strenger als die hier aufgeführten europäischen Nachbarländer ist, ist korrekt. Allerdings wird das Argument nicht durch Literatur untermauert.

Die jetzt vorliegende DVO-Leitlinie führt in Kapitel 6 aus, dass es derzeit keine evaluierten Kriterien für ein medikamentöses Therapieversagen gibt. „Ein Therapieversagen ist aber zu vermuten bei:

1. einem Abfall der Knochendichte im Verlauf über die populationsbezogene Messfehlergrenze hinaus (D)
2. eine Frakturrate, die in Abhängigkeit von der absoluten Frakturrate deutlich über der zu erwartenden Senkung der Frakturrate unter einer Therapie liegt (D).“

Im Näheren wird ausgeführt, dass eine erneute Fraktur unter Therapie kein Nachweis eines Therapieversagens sei. Inzidente Frakturen unter Therapie sollten allerdings Anlass sein, Indikation, Compliance, zugrunde liegende Störungen und Gesamt-Therapiekonzept zu überprüfen. Dies träfe besonders dann zu, wenn unter den oben genannten Therapieregimen innerhalb weniger Jahre mehr als eine neue Fraktur auftritt, da das Auftreten von multiplen neuen Frakturen unter einer Therapie selten ist (Seite 353).

Publizierte Angaben zum Zusammenhang der Knochendichteänderung und der Frakturrate beim Teriparatid und Strontium Ranelat liegen derzeit nicht vor (Seite 349).

Insofern ist das in anderen Ländern vorgenommene Abstellen auf die Knochendichtemessungen auch vor dem Hintergrund der DVO-Leitlinie kritisch zu betrachten.

Angesichts des Fehlens zuverlässiger Daten besteht ein breiter Ermessensspielraum zur Wägung der Risiken, des potenziellen Nutzens und der Kosten.

Beschluss des G-BA:

Im Abschnitt „Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise“ werden die kumulativen Bedingungen unter den eine Verordnung von Teriparatid möglich ist, wie folgt geändert:

- nur bei manifester Osteoporose mit mindestens 2 neuen Frakturen in den letzten 18 Monaten

- Einwand (6):

Der Satz 3 soll modifiziert werden, da die europäische Zulassungsbehörde den Gebrauch von Teriparatid nicht wegen mangelnder klinischer Langzeitdaten und nicht wegen Sicherheitsbedenken auf 18 Monate einschränkt. Insbesondere habe eine Untersuchung bei Ratten (Zitat 4 Vahle 2004) ein „no adverse effect level“ in der Langzeitanwendung ermittelt. Darüber hinaus existieren mehrere abgeschlossene und noch laufende klinische Studien an Menschen, in denen Teriparatid über 24 beziehungsweise 36 Monate gegeben wurde. Es ist auch bisher nur ein Osteosarkom-Fall aufgetreten.

Stellungnahme des G-BA:

In der Untersuchung an Ratten von Vahle, die der Stellungnehmer einbringt, ist der primäre Endpunkt die Inzidenz von Knochenneoplasma. Diese erhöhte sich bei einer Behandlung mit 30 µg/kg über 20 und 24 Monate, während bei einer Dosis von 5 µg/kg und einer Behandlung über bis zu 20 Monaten kein Neoplasma auftrat.

Im Diskussionsteil wird darauf hingewiesen, dass der pharmakodynamische Effekt in der besprochenen klinischen Studie abhängig war sowohl von der Höhe der Dosis als auch von der Dauer der Behandlung. Insofern stützt die vom Einwänder benannte Literaturstelle⁴ gerade nicht sein Argument, sondern spricht für eine Begrenzung der Dauer.

Im Übrigen wird bei der EMEA im EPAR in der Scientific Discussion darauf hingewiesen, dass die wesentlichen Nebenwirkungsbedenken hinsichtlich des kanzerogenen Potenzials bestehen. Unter „Safety“ im gleichen Dokument findet sich darüber hinaus, dass die Dauer in der Beobachtungsstudie nicht ausreichend war, um potenzielle Fälle von Osteosarkomen zu entdecken, und dass die Möglichkeit nicht ausgeschlossen werden kann, dass die Latenzperiode länger sein könnte.

Unter diesen Gesichtspunkten und da es sich um ein Zitat der Fachinformation des Herstellers aus den USA handelt, sind die vorgebrachten Argumente nicht tragend.

Geändert werden muss allerdings der Abschnitt „Risiken“. Wie der Hersteller ausführt, ist ein Fall eines Osteosarkoms unter Therapie beobachtet worden.

4 „The major safety concern (pre-clinical) was raised due to the findings from evaluation of the carcinogenicity potential of FORSTEO in the 2-year rat bioassay.“

Beschluss des G-BA:

Im Abschnitt „Risiken ggf. Vorsichtsmaßnahmen“ wird der genannte Satz wie folgt geändert: „Bisher wurde ~~in klinischen Studien kein~~ ein Fall von eines Osteosarkoms unter der Behandlung beobachtet.

3.3.3 Abschnitt: Kosten

- Einwand (1):

Die Sätze „Forsteo 3 ml enthalten 750 µg Teriparatid. Die Tagesdosierung wird mit 20 µg angegeben. Somit werden von den 750 µg lediglich 560 µg verbraucht, d. h. 25 % der Substanz bleiben im Injektor bzw. in den Einmalnadeln hängen“ sollten gestrichen werden, da sei keinerlei Einfluss auf die Tagestherapiekosten haben.

Stellungnahme des G-BA:

Der Einwand im Hinblick auf den Einfluss auf die Therapiekosten ist sachgerecht, die Ausführungen sind jedoch richtig.

Beschluss des G-BA

Keine Änderung.

3.3.4 Abschnitt: Indikationen

- Einwand (1):

Die Sätze 2 und 3 des jetzigen Abschnitts „Indikationen“ sollten ersetzt werden durch einen Satz, der wie folgt lauten sollte: „Eine signifikante Reduktion der Inzidenz vertebraler Frakturen, aber nicht von Hüftfrakturen wurde nachgewiesen“, wie er sich in der Fachinformation findet.

Die Einschübe suggerierten, dass vertebrale Frakturen keine klinische Relevanz besitzen, Literaturzitate 6 (Nevitt 2000), 7 (Cummings 2002), 8 (EPOS 2002) und 9 (Kado 1999).

Im Übrigen ist die Morbiditätslast von Becken-Tibia- oder Humerusfrakturen sicherlich nicht wesentlich geringer als diejenige von Hüftfrakturen.

Stellungnahme des G-BA:

Nevitt (2000)

Es handelt sich um eine placebokontrollierte, randomisierte Dreijahresstudie mit Alendronat. Die Auswertung bezieht sich auf den „Fracture Intervention Trial“ mit Alendronat. Die Fragestellung war, inwieweit Alendronat Rückenschmerzen

und funktionelle Beeinträchtigungen reduziert. Es handelt sich also nicht um den primären Auswertungspunkt dieser Studie. Als wesentliches Resultat fand sich, dass sich Alendronat von Placebo bezüglich dieser beiden Parameter nicht statistisch unterschied. Die Untersuchung von Nevitt der FIT-Studie ist für die hier aufgeworfene Fragestellung irrelevant.

Cummings 2002

Als Zitat 7 wird die Übersichtsarbeit von Cummings angeführt. Cummings selbst nennt Hüftfrakturen die schwerwiegendste Folge von Osteoporose.⁵ Bezüglich der Mortalität wird ausgeführt, dass die Mortalität abhängig ist von der Art der Fraktur. „Hip fractures are the most serious, since 10-20% more women die than expected for age within the first year, and the excess mortality is even greater for men ... By contrast there is no excess mortality among patients who sustain a distal forearm fracture. Vertebral fractures, however, have a raised mortality rate that extends well beyond the first year after the fracture ... However, reduced survival is difficult to attribute to direct effects of the vertebral fracture, and the enhanced mortality could also be a sign of poor health or other underlying conditions that carry an increased risk of death.”

In dieser Übersichtsarbeit wird wiedergegeben, dass Hüftfrakturen innerhalb des ersten Jahres deutlich die Mortalität erhöhen, während dies für Unterarmfrakturen nicht nachgewiesen ist. Vertebrale Frakturen erhöhen insgesamt das Risiko im Hinblick auf die Mortalität, jedoch kommt Cummings zu dem Schluss, dass dies gegebenenfalls auch ein Hinweis auf einen insgesamt schlechteren Gesundheitsstatus sein könnte.

EPOS 2002

Zitat 8 ist die European Prospective Osteoporosis Study. Es handelt sich um eine epidemiologische Untersuchung zur Inzidenz vertebraler Frakturen und nicht um eine Untersuchung im Hinblick auf Morbidität und Mortalität.

Kado 1999

Das Zitat 9 ist die bereits von Cummings zitierte Kado-Studie. Es handelt sich um eine Kohortenstudie über 8,3 Jahre in den USA, welche der Frage nachging, inwieweit nachgewiesene vertebrale Frakturen einen Einfluss auf die Mortalität haben. Dies wurde bestätigt. Frauen mit einer oder mehreren Frakturen hatten ein erhöhtes Risiko zu versterben. Die Anzahl der Frakturen korrelierte mit der Überlebenszeit. Insbesondere zeigten vertebrale Frakturen ein Risiko für Krebs und pulmonalen Tod an.

⁵ „Hip fractures, the most serious outcome of osteoporosis, are becoming more frequent ...”

Aus den angeführten Unterlagen ist ersichtlich, dass die Hüftfraktur eine wichtige Folge der Osteoporose mit hoher Morbidität und Mortalität innerhalb eines Jahres ist, während Wirbelsäulenfrakturen ein Risikofaktor für weiteres Auftreten von Frakturen ist und langfristig die Überlebenszeit durch andere Erkrankungen reduziert ist. Insofern ist der Interpretation von Cummings nur zuzustimmen, dass Wirbelkörperfrakturen ein Hinweis für ein hohes gesundheitliches Risiko, am ehesten unabhängig von der Osteoporose, sind.

Beschluss des G-BA:

Keine Änderung.

3.3.5 Abschnitt Wirksamkeit

- Einwand (1):

Der Satz, dass 82 % der gescreenten Patienten nicht eingeschlossen wurden, sollte ersatzlos gestrichen werden. Als Begründung wird angegeben, dass dies in anderen Untersuchungen ähnlich sei.

Präparat	Studie	Patienten gescreent (N)	Patienten eingeschlossen (N)	Patienten ausgeschlossen (%)
Alendronat (10, 11)	FIT	26.137	6.459	75,3
Raloxifen (12)	MORE	22.379	7.705	65,6
Risedronat (13)	HIP	22.708	9.331	58,9

FIT-Studie: (Zitat 10) Black 1996, (Zitat 11) Cummings 1998,

MORE-Studie zu Raloxifen: (Zitat 12) Ettinger 1999,

HIP-Studie zu Risedronat: (Zitat 13) McClung 2001.

Stellungnahme des G-BA:

Die angegebene Tabelle zeigt, dass in der HIP-Studie 58,9 %, in der MORE-Studie 65,6 % und in der FIT-Studie 75,3 % der Patienten ausgeschlossen wurden, dies liegt mindestens 10 % unter den Angaben, die sich in der Phase-III-Studie zu Teriparatid finden.

Die Angaben sind wichtig, da sie aufzeigen, wie wenig repräsentativ die eingeschlossenen Patienten sind.

Beschluss des G-BA:

Keine Änderung.

- Einwand (2):

Der vierte Satz in Absatz 3 sollte geändert werden, indem „regelmäßig jährlich“ gestrichen und ersetzt wird durch „bei Studienbeginn und nach zwei Jahren bzw. bei Studienende“.

Stellungnahme des G-BA:

Die Aussage ist korrekt, eine entsprechende Änderung sollte im Therapiehinweis vorgenommen werden.

Beschluss des G-BA:

Der genannte Satz wird wie folgt geändert:

„Die Wirbelsäule wurde zur Erfassung von Frakturen bei Studienbeginn und nach zwei Jahren bzw. bei Studienende geröntgt. Extravertebrale Frakturen ...“

- Einwand (3):

Es wird vorgeschlagen, im fünften Absatz, zweiter Satz die Reihenfolge zu RR und ARR umzutauschen.

Stellungnahme des G-BA:

Dem kann man folgen, da das Argument berechtigt ist in Bezug auf das angegebene Konfidenzintervall.

Beschluss des G-BA:

Man kann dem Hersteller durchaus folgen, und es würde dann im fünften Absatz wie folgt heißen:

„Ein prädefinierter sekundärer Endpunkt war auch die Auswertung nichttraumatischer, nichtvertebraler Frakturen. 30/544 Patienten (5,5 %) erlitten solche Frakturen unter Placebo und 14/541 (2,5 %) unter Teriparatid, ARR 3,0 %, RR 0,47 (95%iges Konfidenzintervall 0,25-0,88).“

- Einwand (4):

Im Absatz 9 soll der erste Absatz gestrichen oder erweitert werden. Es geht um den Satz: „Insgesamt zeigt die Auswertung der Knochenmineraldichte bis auf den Lumbalbereich keinen größeren Anstieg unter Teriparatid als unter einer Behandlung mit 10 mg Alendronat über 12 bis 24 Monate.“ Als Begründung verweist der Stellungnehmer darauf, dass die Knochendichte ein

Surrogatparameter ist. Durch Teriparatid wird die Knochengeometrie verändert, sodass es zu einer Zunahme des Durchmessers langer Röhrenknochen kommt. Die Effekte auf die Knochenmikro- und -makroarchitektur würden nicht ausreichend dargestellt werden.

Stellungnahme des G-BA:

Der Satz stammt aus dem Medical Review der FDA, Teil 3, Seite 90. Dies zeigt, dass die amerikanische Zulassungsbehörde sich damals sehr wohl auch um die Knochendichte Gedanken gemacht hat.

Dass Vergleichsuntersuchungen zu Bisphosphonaten auf der Basis von Frakturen fehlen, ist ja bereits in dem Abschnitt „Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise“ deutlich gemacht worden.

Hingewiesen wird auf die Literaturzitate 14 (Jiang 2003) und 15 (Zanchetta 2003).

Jiang untersuchte Knochenbiopsien bei 19 Patienten unter Placebo, 18 Patienten unter 20 µg Teriparatid und 14 Patienten unter der nicht zugelassenen Dosis von 40 µg Teriparatid. Es handelt sich um eine frühe Phase der klinischen Prüfung zum Pathomechanismus, welche den Standpunkt des Herstellers stützt im Hinblick auf die Effekte am Knochen, jedoch keine Aussagen zulässt zur Frakturrate.

Zanchetta untersuchte mit quantitativer Computertomographie die Knochenqualität des Radius unter Placebo (n = 35), Teriparatid 20 µg (n = 38) und bei 28 Patienten mit der nicht zugelassenen Dosierung von 40 µg Teriparatid. Die oben gemachten Anmerkungen gelten in gleicher Weise für Zanchetta.

Beschluss des G-BA:

Keine Änderung.

- Einwand (5):

Direkt vergleichende Untersuchungen liegen vor, insofern bedarf es einer Änderung. Hingewiesen wird auf die Studien von McClung (2005) und Body (2002).

Stellungnahme des G-BA:

Die Untersuchung von McClung wurde mit Teriparatid 20 µg versus 10 mg Alendronat durchgeführt. Auswertungspunkte waren Knochendichte und Marker für den Knochenumsatz.

Insofern ist diese Ausführung richtig, sie beinhaltet jedoch keine Frakturdaten, wie sie zur Bewertung der Wirksamkeit als Beleg letztlich nach der Leitlinie der EMEA maßgeblich ist. Sie bezieht sich lediglich auf Surrogatparameter.

Body untersuchte bei postmenopausalen Patientinnen, die nicht zugelassene Teriparatid-Dosis von 40 µg plus orales Placebo versus orales Alendronat plus Placeboinjektion. Diese Studie bezieht sich auf die vom G-BA gewählte Formulierung „es gibt eine Studie, in der die doppelte Dosis von Teriparatid mit Alendronat verglichen wurde“.

Beschluss des G-BA

Der genannte Satz wird klarstellend ergänzt, wie folgt:

„Direkt vergleichende Studien zur Frakturrate mit der zugelassenen Dosierung zu anderen therapeutischen Optionen fehlen.“

3.4 Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung der AG/ UA/ G-BA	Datum	Beratungsgegenstand
29. Sitzung UA „Arzneimittel“	6. Juli 2006	abschließende Beratung des Entwurfs eines Therapiehinweises zu Teriparatid und Konsentierung der Einleitung des Stellungnahmeverfahrens
30. Sitzung UA „Arzneimittel“	6. September 2006	Beratung der eingegangenen Stellungnahmen
32. Sitzung UA „Arzneimittel“	2. November 2006	abschließende Beratung und Konsentierung des Beschlussentwurfs und der Tragenden Gründe zum Therapiehinweis Teriparatid

Siegburg, den 21. November 2006

Gemeinsamer Bundesausschuss

Der Vorsitzende

Hess

4. Anhang

4.1 Stellungnahmeberechtigte nach § 92 Abs. 3a SGB V

Firma	Strasse	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI)	Robert-Koch-Platz 4	10115 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e.V.	Postfach 10 03 36	70003 Stuttgart
Verband Forschender Arzneimittelhersteller	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e.V.	Am Hofgarten 5	53113 Bonn
Bundesverband der Arzneimittelimporteure e.V. (BAI)	Am Gaenslehen 4 – 6	83451 Piding
Bundesverband der Arzneimittelhersteller e.V. (BAH)	Uwierstraße 73	53173 Bonn
Deutscher Generikaverband e.V. Haus der Verbände	Littenstraße 10	10179 Berlin
Deutscher Apothekerverband e.V. (DAV)	Carl-Mannich-Straße 26	65760 Eschborn/Ts
Gesellschaft für Phytotherapie e.V. Geschäftsstelle	Siebengebirgsallee 24	50939 Köln

4.2 Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß § 91 Abs. 5 SGB V
Unterausschuss „Arzneimittel“

Besuchsadresse:
Auf dem Seidenberg 3a
53721 Siegburg

Ihr Ansprechpartner:
Katrin Althoff

Telefon:
02241-9388-27

Telefax:
02241-9388-36

E-Mail:
katrin.althoff@gg-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
al

Datum:
19. Jul. 2006

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 1763, 53707 Siegburg

An die
Stellungnahmeberechtigten
gemäß § 92 Abs. 3a SGB V

Stellungnahmeverfahren zu der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AMR) hier: Therapiehinweise nach Nr. 14 AMR zu "Teriparatid"

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 18. Juli 2006 beschlossen, das Stellungnahmeverfahren zu den Therapiehinweisen nach Nr. 14 der Arzneimittel-Richtlinie für den Wirkstoff

"Teriparatid"

einzuweisen.

Aufgrund einer Überarbeitung des o.g. Therapiehinweises hinsichtlich aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisse erhalten Sie im Rahmen Ihres Stimmrechts nach § 92 Abs. 3a SGB V bis zum

18. August 2006

Gelegenheit zur Abgabe Ihrer Stellungnahme. Später bei uns eingegangene Stellungnahmen können nicht berücksichtigt werden.

Bitte begründen Sie Ihre Stellungnahme zum Richtlinienentwurf durch wissenschaftliche Literatur wie Studien, Leitlinien, Konsensusergebnisse, die Sie im Volltext Ihrer Stellungnahme beifügen und ergänzen Sie Ihre Stellungnahme obligat durch standardisierte und vollständige Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisse. Näheres entnehmen Sie bitte dem Begleitblatt "Literaturverzeichnis".

Wir möchten darauf hinweisen, dass nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, bei der Auswertung Ihrer Stellungnahme berücksichtigt werden kann.

Der Gemeinsame Bundesausschuss ist eine juristische Person des öffentlichen Rechts nach § 91 SGB V. Der Gemeinsame Bundesausschuss wird gebildet von: AEV - Arbeiter-Ersatzkassenverband e.V., Siegburg · AOK-Bundesverband, Bonn · BKK Bundesverband, Essen · Knappschaft, Bochum · Bundesverband der landwirtschaftlichen Krankenkassen, Kassel · Deutsche Krankenhausgesellschaft, Berlin · IKK-Bundesverband, Bergisch Gladbach · Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung, Berlin · Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung, Köln · Verband der Angestellten Krankenkassen e.V., Siegburg

Ihre Stellungnahme einschließlich Literatur richten Sie bitte in elektronischer Form (per E-Mail oder per CD-Rom) als Word-Datei an:

**Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss „Arzneimittel“
Auf dem Seidenberg 3a
53721 Siegburg
therapiehinweise@g-ba.de**

- Ist dies nicht möglich, so bitten wir um Zusendung der Papierform in dreifacher Ausfertigung.

Mit freundlichen Grüßen



i. A. Katrin Althoff
Referentin

-

Anlagen

Beschluss
zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung
der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der
vertragsärztlichen Versorgung
(Arzneimittel-Richtlinie/AMR)

vom 18. Juli 2006

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 18. Juli 2006 die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in der Fassung vom 31. August 1993 (BAz. S. 11 155), zuletzt geändert am [] (BAz. S. [] []), beschlossen.

- I. Die Anlage 4 nach Nr. 14 der Arzneimittel-Richtlinie wird um den folgenden Therapiehinweis zu Teriparatid ergänzt:

Beschlüsse zu den Arzneimittel-Richtlinien / Anlage 4

Therapiehinweise nach Nr. 14 AMR

Wirkstoff: Teriparatid (zum Beispiel Forsteo®)

Beschluss vom: tt.mm.jjjj

In Kraft getreten am: tt.mm.jjjj

BAnz. jjjj, Nr. xxx vom tt.mm.jjjj, S. xx xxx

Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Teriparatid ist zur Behandlung der manifesten Osteoporose bei postmenopausalen Frauen nur ein Mittel der zweiten Wahl. Die Verordnung bleibt lediglich definierten Ausnahmefällen vorbehalten. Hinsichtlich der Frakturrate hat Teriparatid gegenüber anderen Osteoporosemitteln, insbesondere Bisphosphonaten keine nachgewiesene Überlegenheit. Die Inzidenz von mit hoher Morbiditätslast verbundenen Hüftfrakturen wird nicht signifikant reduziert (siehe Fachinformation).

Teriparatid ist wegen der im Vergleich zu Bisphosphonaten bis zu 35-fach höheren Tagestherapiekosten in der Regel unwirtschaftlich.

Unter folgenden kumulativen Bedingungen ist eine Verordnung von Teriparatid möglich:

- nur bei manifester Osteoporose mit mindestens 2 neuen Frakturen in den letzten 12 Monaten.

und

- kein ausreichendes Ansprechen auf eine direkte und adäquate Vorbehandlung über mindestens 1 Jahr oder

- nach Absetzen der Bisphosphonatbehandlung aufgrund von Unverträglichkeiten (z.B. ösophageale Ulcera, Erosionen oder Strikturen oder entsprechende schwere gastrointestinale Symptome) oder
- bei Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten gegen Raloxifen (siehe entsprechenden Therapiehinweis)

Die maximal zugelassene Behandlungsdauer von 18 Monaten darf nicht überschritten werden (siehe Fachinformation). Im amerikanischen Pflichttext wird der Hinweis gegeben, dass Teriparatid wegen der unsicheren Relevanz der Befunde von Osteosarkomen bei der Ratte für den Menschen nur für solche Patienten verordnet werden sollte, bei denen der mögliche Nutzen die möglichen Risiken überwiegt.

Während der Behandlung mit Teriparatid sollte für eine ausreichende Calcium- und Vitamin-D-Aufnahme gesorgt werden. Die parallele Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Osteoporosetherapie ist unwirtschaftlich.

☒ Kosten (Stand: 15.05.2006)

Die pharmakodynamisch unterschiedlichen Therapiealternativen zur Behandlung der manifesten Osteoporose stellen sich kostenmäßig wie folgt dar:

Arzneimittelwirkstoff	Tagestherapiekosten	Kosten für 78 Wochen
Teriparatid	19,76 €	10.789,- €

Forsteo enthält in dem mit 3 ml vorgefüllten Injektor 750 µg Teriparatid. Die empfohlene Tagesdosierung von 20 µg wird einmal täglich in das subkutane Fettgewebe des Oberschenkels oder der Bauchdecke appliziert. Der Injektor ist für eine 28-tägige Behandlung vorgesehen. Somit werden von den 750 µg lediglich 560 µg verbraucht, d. h. 25 % der Substanz verbleiben im Injektor beziehungsweise in den Einmalnadeln.

Wirkstoffgruppe	Tagestherapiekosten	Kosten für 78 Wochen
-----------------	---------------------	----------------------

Bisphosphonate	0,54 € bis 1,66 €	295 € bis 906 €
----------------	-------------------	-----------------

Wirkstoffgruppe	Tagestherapiekosten	Kosten für 78 Wochen
SERM	1,60 €	874.- €

☒ Indikation

Teriparatid wurde von der europäischen Zulassungsbehörde EMEA im Juli 2003 zur Behandlung der manifesten Osteoporose bei postmenopausalen Frauen für eine Therapiedauer von maximal 18 Monaten zugelassen. Nach Fachinformation ist eine signifikante Reduktion der Inzidenz (zu 80 Prozent asymptomatisch verlaufender) vertebraler Frakturen nachgewiesen. Die Inzidenz von Hüftfrakturen (verbunden mit einer hohen Morbiditätslast wie einer 20 % Mortalität und einer hohen nachfolgenden Pflegebedürftigkeit) wurde nicht-signifikant reduziert.

☒ Wirkungen

Teriparatid ist das rekombinant hergestellte, biologisch aktive N-terminale Fragment (rhPTH 1-34) des humanen endogenen Parathormons [PTH (1-84)]. Die einmal tägliche subkutane Gabe von Teriparatid erhöht den Anbau von neuem Knochengewebe auf trabekuläre und kortikale Knochenoberflächen (am Endost und am Periost) durch stärkere Stimulation der Osteoblasten-Aktivität im Vergleich zur Stimulation der Osteoklasten-Aktivität. Im Gegensatz dazu können kontinuierliche supraphysiologische Spiegel von endogenem Parathormon wie beim Hyperparathyreodismus zu einer Schädigung des Skelettsystems führen, da die Knochenresorption stärker stimuliert wird als der Knochenanbau.

Beim Menschen führt der anabole Effekt von Teriparatid zu einem Anstieg der Knochenmasse, einem Anstieg der Marker für Knochenanbau und -resorption und einer Zunahme der Knochenstärke.

☒ **Wirksamkeit**

Vier Hauptstudien der Phase III wurden zur Zulassung durchgeführt, davon allerdings nur zwei mit der zugelassenen Dosis von 20 µg. Von diesen beiden bezieht sich nur eine auf die zugelassene Population, nämlich postmenopausale Frauen.

Alle Studien wurden am 08.12.1998 gestoppt, weil in einer Rattenstudie ein gehäuftes Auftreten von Osteosarkomen gefunden wurde. Den Patienten wurde angeboten, die Studie als Nachbeobachtung fortzuführen.

In der maßgeblichen Zulassungsstudie wurden 9347 Patientinnen gescreent und 1637 postmenopausale Frauen mit manifester Osteoporose, d. h. mindestens einer moderaten osteoporotischen Fraktur (25-40 % Abnahme der Wirbelkörperhöhe) oder zwei milden Frakturen (20 % Abnahme) und zusätzlich einer Knochendichte von -1 SD der Hüfte oder des Lumbalbereichs randomisiert. Somit wurden nach Angaben der FDA 82 % der gescreenten Patientinnen nicht eingeschlossen, ohne dass die Gründe dafür nachvollziehbar sind. Die Wirbelsäule wurde zur Erfassung von Frakturen regelmäßig jährlich geröntgt. Extravertebrale Frakturen wurden bei klinischer Symptomatik radiologisch verifiziert.

80 % der eingeschlossenen randomisierten Patientinnen konnten ausgewertet werden. Verglichen wurde mit einer Placebobehandlung. Alle Patientinnen erhielten als Supplement 400 bis 1200 IU Vitamin D und ca. 1000 mg Calcium. Unter Teriparatid traten während einer mittleren Behandlungsdauer von 19 Monaten 22/444 (5 %) neue Wirbelkörperfrakturen auf gegenüber 64/448 (14 %) unter Placebo ($p \leq 0,001$). Die absolute Risikoreduktion (ARR) liegt bei 9,3 %, das relative Risiko (RR) bei 0,35 (95%iges Konfidenzintervall 0,22; 0,55). Es müssten 11 Patientinnen (95%iges Konfidenzintervall 8-18) 19 Monate behandelt werden, um eine morphometrische Fraktur zu verhindern.

Ein prädefinierter sekundärer Endpunkt war auch die Auswertung nichttraumatischer nichtvertebraler Frakturen. 30/544 Patienten (5,5 %) erlitten

solche Frakturen unter Placebo und 14/541 (2,5 %) unter Teriparatid, RR 0,47, ARR 3,0 % (95%iges Konfidenzintervall 0,25; 0,88) Es müssten also 19 Monate lang 33 Patientinnen behandelt werden, um eine nichttraumatische extravertebrale Fraktur zu verhindern. Wegen der geringen Anzahl der Frakturen insgesamt sind Aussagen bezüglich der Lokalisationen der Frakturen nicht möglich.

Nimmt man alle nichtvertebralen Frakturen zusammen, beträgt die absolute Risikoreduktion 3,4 % oder es müssten 29 Patientinnen behandelt werden, um eine Fraktur zu verhindern (95%iges Konfidenzintervall 15; 469).

Ein exakter Zeitbezug zu vertebrealen Frakturraten ist nicht herstellbar. Adäquate Berechnungen sind von daher nicht möglich.

Die mittels DXA-gemessene Knochenmineraldichte stieg im Behandlungszeitraum unter Placebo versus Teriparatid signifikant

- im Lumbalbereich (+1,1 %/+9,7 % [p = 0,0001]),
- im Hüftbereich (-1,0 %/+2,6 % [p = 0,0001]) und
- im Femur-Hals-Bereich (-0,7 %/+2,8 % [p = 0,0001]),
- im gesamten Körper -0,5 %/+0,6 % [p = 0,008]), jedoch nicht signifikant
- am distalen Radius (-1,6 %/-0,1 % [p = 0,10]) an und es kam zu einer Reduktion der Knochendichte
- am mittleren Radius (-1,3 %/-2,1 % [p = 0,06]) unter Teriparatid.

Insgesamt zeigt die Auswertung der Knochenmineraldichte bis auf den Lumbalbereich keinen größeren Anstieg unter Teriparatid als unter einer Behandlung mit 10 mg Alendronat über 12 bis 24 Monate.

Der im Rahmen der Zulassungsstudie miterfasste Lebensqualitätsparameter „Rückenschmerz“ kann nicht als Verbesserung unter einer Therapie mit Teriparatid herangezogen werden, sondern muss in die Nebenwirkungserfassung einbezogen werden.

Die Ergebnisse der Lebensqualitätsuntersuchungen konnten keine bedeutsamen Verbesserungen, auch nicht unter Osteoporose-korrelierten Aspekten, für Teriparatid aufzeigen.

Direkt vergleichende Studien mit der zugelassenen Dosierung zu anderen therapeutischen Optionen fehlen. Es gibt eine Studie, in der die doppelte Dosis von Teriparatid mit Alendronat verglichen wurde.

Relative Risikoreduktion im Vergleich zu Placebo bei Patientinnen mit schwerer Osteoporosis:

Wirkstoff	Morphometrische Wirbelsäurefrakturen	Hüftfrakturen	Nichtvertebrale Frakturen
Alendronat	0,53 (0,41 bis 0,68)	0,49 (0,24 bis 1,01)	0,81 (0,65 bis 1,01)
Etidronat	0,43 (0,20 bis 0,91)	0,50 (0,05 bis 5,34)	1,04 (0,64 bis 1,69)
Risedronat	0,63 (0,51 bis 0,78)	0,60 (0,42 bis 0,88)	0,67 (0,50 bis 0,90)
Raloxifen	0,69 (0,56 bis 0,86)	No Data	No Data
Teriparatid	0,35 (0,22 bis 0,55)	0,50 (0,09 bis 2,73)	0,65 (0,43 bis 0,98)
HRT	0,58 (0,26 bis 1,30)	No Data	0,67 (0,12 bis 3,93)
Relative Risikoreduktion (95% CI)			

Nach: M. Stevenson, M. Lloyd Jones, E. De Nigris et al.: A systematic review and economic evaluation of alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and teriparatide for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. Health Technol. Assess. 9 (2005) Nr. 22.

☒ Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen

Teriparatid ist kontraindiziert bei vorbestehender Hyperkalzämie, ungeklärter Erhöhung der alkalischen Phosphatase, schwerer Niereninsuffizienz, bei Kindern und Jugendlichen mit offenen Epiphysen, vorausgegangener Strahlentherapie des Skeletts sowie bei metabolischen Knochenkrankheiten, wie z.B. Hyperparathyreoidismus oder Morbus Paget.

Bei 3 % der Studienpatientinnen wurde eine Erhöhung der Serum-Calciumspiegel über 11 mg/dl (~ 2,7 mmol/l) beobachtet, die nach 16 bis 24 Stunden wieder auf den Ausgangswert zurückfiel, außerdem ein geringer Anstieg der Calciumausscheidung im Urin. Klinische Symptome einer Hyperkalzämie oder -urie traten jedoch nicht auf, sodass eine regelmäßige Überwachung der Calciumspiegel während der Therapie nicht erforderlich ist. Teriparatid wurde bei Patienten mit einer bestehenden Urolithiasis nicht untersucht. Teriparatid muss bei Patienten mit einer derzeit oder vor kurzem bestehenden Urolithiasis mit Vorsicht angewendet werden, da die Möglichkeit bestehen könnte, dass sich dieser Zustand verschlechtert.

Vereinzelt wurden während der ersten Anwendungen Episoden einer orthostatischen Hypotonie innerhalb von 4 Stunden nach der Injektion beschrieben. Gelegentliche Wadenkrämpfe wurden von 3 % der behandelten Frauen berichtet (Placebo: 1 %).

Die in Studien zur Toxizität beobachteten erhöhten Inzidenzen von Osteosarkomen bei Ratten sind im Hinblick auf die klinische Relevanz unklar. Die Firma Lilly hat deshalb auf Anordnung der Zulassungsbehörden zur weiteren Bewertung des kanzerogenen Potentials Langzeitbeobachtungen zugesagt. Bisher wurde in klinischen Studien kein Fall von Osteosarkom beobachtet.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln wurden nicht beobachtet. Da Teriparatid vorübergehend den Serumcalciumspiegel erhöht, sollte das Präparat bei digitalisierten Patienten jedoch nur mit Vorsicht angewandt werden.

Literatur

1. Arlot, M.; Meunier, P.J.; Boivin, G. et al.: Differential effects of teriparatide and alendronate on bone remodeling in postmenopausal women assessed by histomorphometric parameters, in: *J. Bone Miner. Res.* 20 (2005), S. 1244-1253.
2. Ashworth, L.E.: Teriparatide (hPTH-[1-34]): a recombinant human parathyroid hormone fragment with anabolic actions for the treatment of osteoporosis, in: *Formulary* 37 (2002), S. 129-139.
3. Black, D.M.; Bilezikian, J.P.; Ensrud, K.E. et al.: One year of alendronate after one year of parathyroid hormone (1-84) for osteoporosis, in: *N. Engl. J. Med.* 353 (2005), S. 555-565.
4. Black, D.M.; Greenspan, S.L.; Ensrud, K.E. et al.: The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis, in: *N. Engl. J. Med.* 349 (2003), S. 1207-1215.
5. Body, J.-J.: Author's response: Efficacy of teriparatide and alendronate on nonvertebral fractures, in: *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 88 (2003), S. 1403.
6. Body, J.-J.; Gaich, G.A.; Scheele, W.H. et al.: A randomized double-blind trial to compare the efficacy of teriparatide [recombinant human parathyroid hormone (1-34)] with alendronate in postmenopausal women with osteoporosis, in: *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 87 (2002), S. 4528-4535.
7. Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment: Emerging drug list: Teriparatide for the treatment of osteoporosis, No. 44, May 2003, http://www.cadth.ca/media/pdf/108_No44_teriparatide_edrug_e.pdf [09.05.2006].
8. Cosman, F.; Nieves, J.; Zion, M. et al.: Daily and cyclic parathyroid hormone in women receiving alendronate, in: *N. Engl. J. Med.* 353 (2005), S. 566-575.
9. Deal, C.; Omizo, M.; Schwartz, E.N. et al.: Combination teriparatide and raloxifene therapy for postmenopausal osteoporosis: results from a 6-month double-blind placebo-controlled trial, in: *J. Bone Miner. Res.* 20 (2005), S. 1905-1911.
10. Delmas, P.D.: Treatment of postmenopausal osteoporosis, in: *Lancet* 359 (2002), S. 2018-2026.
11. DeNoon, D.J.: Against teriparatide for osteoporosis: public citizens warns against teriparatide for osteoporosis, April 4, 2003, <http://www.annieappleseedproject.org/afterforos.html> [16.05.2006].
12. Dobnig, H.; Sipos, A.; Jiang, Y. et al.: Early changes in biochemical markers of bone formation correlate with improvements in bone structure during teriparatide therapy, in: *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 90 (2005), S. 3970-3977.
13. East Lancashire Medicines Management Board: New drug recommendation - Teriparatide (Forsteo®, Eli Lilly), Date of Issue: February 2004, <http://www.elmmb.nhs.uk/Teriparatide%20v3%20Mar04.pdf> [16.05.2006].
14. EMEA/Ausschuss für Humanarzneimittel: Europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht (EPAR): Forsteo, EMEA/H/C/0425, Rev. 3, published 23/09/05, <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/forsteo/forsteo.htm> [09.05.2006].
15. EMEA/Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP): Note for guidance on postmenopausal osteoporosis in women, London, 25 January 2001,

- CPMP/EWP/552/95 rev 1, <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ewp/055295.pdf> [16.05.2006].
16. Ettinger, B.; San Martin, J.; Grans, G. et al.: Differential effects of teriparatide on BMD after treatment with raloxifene or alendronate, in: *J. Bone Miner. Res.* 19 (2004), S. 745-751.
 17. Finkelstein, J.S.; Hayes, A.; Hunzelman, J.L. et al.: The effects of parathyroid hormone, alendronate, or both in men with osteoporosis, in: *N. Engl. J. Med.* 349 (2003), S. 1216-1226.
 18. Finkelstein, J.S.; Klibanski, A.; Arnold, A.L. et al.: Prevention of estrogen deficiency-related bone loss with human parathyroid hormone-(1-34): a randomized controlled trial, in: *JAMA* 280 (1998), S. 1067-1073.
 19. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research: Forteo [teriparatide (rDNA origin)] Injection, Application No.: 021318, Approval Date: 11/26/2002, http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2002/21-318_Forteo.htm [16.05.2006].
 20. Forsteo®, Fachinformation der Firma Lilly, Stand: September 2005.
 21. Forteo™, teriparatide (rDNA origin) injection, 750 mcg/3 mL, PA 9241 FSAMP, <http://pi.lilly.com/us/forteo-pi.pdf> [09.05.2006].
 22. Friebe, H.; von Hanstein, K.-L.: Was gibt es Neues zum Parathormon? Aktueller Wissenschaftsstand zum Einsatz von PTH in der antiosteoporotischen Therapie, in: *Orthopäd. Prax.* 39 (2003), S. 76-78.
 23. Gallagher, J.C.; Genant, H.K.; Crans, G.G. et al.: Teriparatide reduces the fracture risk associated with increasing number and severity of osteoporotic fractures, in: *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 90 (2005), S. 1583-1587.
 24. Heaney, R.P.; Recker, R.R.: Combination and sequential therapy for osteoporosis, in: *N. Engl. J. Med.* 353 (2006), S. 624-625.
 25. Hisel, T.M.; Phillips, B.B.: Update on the treatment of osteoporosis, in: *Formulary* 38 (2003), S. 223-243.
 26. Jiang, Y.; Zhao, J.J.; Mitlak, B.H. et al.: Recombinant human parathyroid hormone (1-34) [Teriparatide] improves both cortical and cancellous bone structure, in: *J. Bone Miner. Res.* 18 (2003), S. 1932-1941.
 27. Khosla, S.: Parathyroid hormone plus alendronate - a combination that does not add up, in: *N. Engl. J. Med.* 349 (2003), S. 1277-1279.
 28. Kudlacek, S.: The effect of teriparatide [human parathyroid hormone (1-34)] therapy on bone density in men with osteoporosis: Orwoll ES et al. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 9-17, in: *J. Miner. Stoffwechs.* 2/2004, S. 36, <http://www.kup.at/kup/pdf/4391.pdf> [16.05.2006].
 29. Lane, N.E.; Sanchez, S.; Modin, G.W. et al.: Bone mass continues to increase at the hip after parathyroid hormone treatment is discontinued in glucocorticoid-induced osteoporosis: results of a randomized controlled clinical trial, in: *J. Bone Miner. Res.* 15 (2000), S. 944-951.
 30. Lane, N.E.; Sanchez, S.; Modin, G.W. et al.: Parathyroid hormone treatment can reverse corticosteroid-induced osteoporosis: results of a randomized controlled clinical trial, in: *J. Clin. Invest.* 102 (1998), S. 1627-1633.

31. Lindsay, R.; Nieves, J.; Formica, C. et al.: Randomised controlled study of effect of parathyroid hormone on vertebral-bone mass and fracture incidence among postmenopausal women on oestrogen with osteoporosis, in: *Lancet* 350 (1997), S. 550-555.
32. Lindsay, R.; Schelle, W.H.; Neer, R. et al.: Sustained vertebral fracture risk reduction after withdrawal of teriparatide [recombinant human parathyroid hormone (1-34)] in postmenopausal women with osteoporosis, in: *Arch. Intern. Med.* 164 (2004), S. 2024-2030.
33. Luijn, J.C.: CFH-rapport 03/25: teriparatide (Forsteo®), 18. Dezember 2003, http://www.cyz.nl/resources/cfh0325%20teriparatide-Forsteo%20rapport_tcm28-20366.pdf [16.05.2006].
34. Manolagas, S.C.; Weinstein, R.S.; Jilka, R.L. et al.: Parathyroid hormone and corticosteroid-induced osteoporosis, in: *Lancet* 352 (1998), S. 1940.
35. Marcus, R.; Wang, O.; Satterwhite, J. et al.: The skeletal response to teriparatide is largely independent of age, initial bone mineral density, and prevalent vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis, in: *J. Bone Miner. Res.* 18 (2003), S. 18-23.
36. McClung, M.R.; San Martin, J.; Miller, P.D. et al.: Opposite bone remodeling effects of teriparatide and alendronate in increasing bone mass, in: *Arch. Intern. Med.* 165 (2005), S. 1762-1768.
37. McLellan, A.R.; Reid, D.M.; Forbes, K. et al.: Effectiveness of strategies for the secondary prevention of osteoporotic fractures in Scotland, CEPS 99/03, Date of submission: 20.09.2004, http://www.nhshealthquality.org/nhsqis/files/99_03FullReportFINAL_040705.pdf [09.05.2006].
38. Midland Therapeutic Review & Advisory Committee, Department of Medicines Management: Teriparatide (Forsteo®) for the treatment of osteoporosis, Date: February 2004, VS04/05, <http://www.keele.ac.uk/depts/mm/MTRAC/Productinfo/verdicts/T/TERIPARATIDE1.PDF> [09.05.2006].
39. Midland Therapeutic Review & Advisory Committee, Department of Medicines Management: Summary sheet for Teriparatide (Forsteo) for the treatment of osteoporosis, Date: February 2004, SS04/05, <http://www.keele.ac.uk/depts/mm/MTRAC/Productinfo/summaries/T/TERIPARATIDE2.PDF> [09.05.2006].
40. National Horizon Scanning Centre: New and Emerging Technology Briefing: Teriparatide for osteoporosis, July 2001, http://www.pcpoh.bham.ac.uk/publichealth/horizon/PDF_files/2001reports/Teriparatide.pdf [09.05.2006].
41. National Institute for Clinical Excellence: Bisphosphonates (alendronate, etidronate, risedronate), selective oestrogen receptor modulators (raloxifene) and parathyroid hormone (teriparatide) for the secondary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women, Issue Date: January 2005, <http://www.nice.org.uk/TA087guidance> [16.05.2006].
42. Neer, R.M.; Arnaud, C.D.; Zanchetta, J.R. et al.: Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis, in: *N. Engl. J. Med.* 344 (2001), S. 1434-1441.

43. Nevitt, M.C.; Chen, P.; Dore, R.K. et al.: Reduced risk of back pain following teriparatide treatment: a meta-analysis, in: *Osteoporos. Int.* 17 (2006), S. 273-280.
44. New drugs: Teriparatide, in: *Australian Prescriber* 27 (2004), S. 22-23, <http://www.australianprescriber.com/magazines/vol27no1/pdfs/newdrugs.pdf> [16.05.2006].
45. Oglesby, A.K.; Minshall, M.E.; Shen, W. et al.: The impact of incident vertebral and non-vertebral fragility fractures on health-related quality of life in established postmenopausal osteoporosis: results from the teriparatide randomized, placebo-controlled trial in postmenopausal women, in: *J. Rheumatol.* 30 (2003), S. 1579-1583.
46. Orwoll, E.S.; Scheele, W.H.; Paul, S. et al.: The effect of teriparatide [human parathyroid hormone (1-34)] therapy on bone density in men with osteoporosis, in: *J. Bone Miner. Res.* 18 (2003), S. 9-17.
47. Pfeilschifter, J.: Teriparatid, in: *Tägl. Prax.* 45 (2004), S. 907-910.
48. Prince, R.; Sipos, A.; Hossain, A. et al.: Sustained nonvertebral fragility fracture risk reduction after discontinuation of teriparatide treatment, in: *J. Bone Miner. Res.* 20 (2005), S. 1507-1513.
49. Reeve, J.: Recombinant human parathyroid hormone: osteoporosis is proving amenable to treatment, in: *BMJ* 324 (2002), S. 435-436.
50. Regional Drug and Therapeutics Centre: The use of teriparatide in the management of osteoporosis, July 2004, http://www.nyrdtc.nhs.uk/docs/eva/eva_04Jul_teriparatide.pdf [09.05.2006].
51. Scottish Medicines Consortium: Teriparatide (Forsteo®): Summary of recommendation, No. 71/03, Stand: 08.12.2003, [http://www.scottishmedicines.org.uk/updocs/Teriparatide%20\(Forsteo\).pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/updocs/Teriparatide%20(Forsteo).pdf) [09.05.2006].
52. Semler, J.; Pfeilschifter, J.: Osteoporose-Patientenleitlinie für Frauen nach den Wechseljahren, für Frauen und Männer im höheren Lebensalter, bei chronischer Einnahme von Glucocorticoiden, Erstellungsdatum: März 2003, Gültigkeitsdauer: Oktober 2004, http://www.lutherhaus.de/osteo/leitlinien-dvo/archiv_patienten/download/patientenleitlinienentwurf_22_04_2003.pdf [16.05.2006].
53. Shukla, V.K.: Treating osteoporosis with teriparatide: many unknowns?, in: *Issues in Emerging Health Technologies*, Issue 51, November 2003, http://www.cadth.ca/media/pdf/275_teriparide_cetap_e.pdf [09.05.2006].
54. Stevenson, M.; Lloyd Jones, M.; De Nigris, E. et al.: A systematic review and economic evaluation of alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and teriparatide for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis, in: *Health Technol. Assess.* 9 (2005) Nr. 22, <http://www.hta.ac.uk/fullmono/mon922.pdf> [09.05.2006].
55. Uebelhart, D.; Frey, D.; Frey-Rindova, P. et al.: Osteoporosebehandlung: Bisphosphonate, SERM's, Teriparatide und Strontium, in: *Z. Rheumatol.* 62 (2003), S. 512-517.
56. United Kingdom Medicines Information Pharmacists' Group/National Prescribing Centre: New drugs in clinical development: Teriparatide, Monograph Number:

- 3/02/05, Date published: June 2002,
<http://www.ukmi.nhs.uk/NewMaterial/Secure/Teriparatide.pdf> [09.05.2006].
57. Vorsicht - bedenkliches Arzneimittel: Teriparatid (Forsteo) bei Osteoporose, in: Arznei-Telegramm 34 (2003), S. 109-110.
58. Waldegger, L.; Cranney, A.; Adachi, J.D. et al.: Human parathyroid hormone for the treatment of osteoporosis in post-menopausal women. (Protocol), in: The Cochrane Database of Systematic Reviews (2001) Issue 2, DOI: 10.1002/14651858.CD003111.
59. Watts, N.B.: Efficacy of teriparatide and alendronate on nonvertebral fractures (letter), in: J. Clin. Endocrinol. Metab. 88 (2003), S. 1402-1403.
60. Welsh Medicine Partnership: Therapeutic Development Assessment: Teriparatide (Forsteo®), 6a/AWMSG/0604,
<http://www.wales.nhs.uk/sites/documents/371/Enclosure%206a%20Teriparatide%20WMP%20Assessment.pdf> [16.05.2006].
61. Zanchetta, J.R.; Bogado, C.E.; Ferretti, J.L. et al.: Effects of teriparatide [recombinant human parathyroid hormone (1-34)] on cortical bone in postmenopausal women with osteoporosis, in: J. Bone Miner. Res. 18 (2003), S. 539-543.
62. Ziegler, R.: Osteoporosetherapie: Ist die Kombination eines Stimulators des Knochenanbaus mit einer Antiresorptivum sinnvoll?,
<http://www.akdae.de/25/Archiv/20042.pdf> [16.05.2006].

Siegburg, den 18. Juli 2006

Gemeinsamer Bundesausschuss

Der Vorsitzende

Hess

**Erläuterung zum Beschluss des Gemeinsamen
Bundesausschusses zur Einleitung eines
Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der
Arzneimittel-Richtlinie**

**Änderung der Anlage 4 der Arzneimittel-Richtlinie:
Ergänzung der Therapiehinweise nach Nr. 14 der AMR um
Teriparatid**

1. Gesetzlicher Auftrag nach § 92 SGB V

Um dem Arzt eine therapie- und preisgerechte Auswahl der Arzneimittel zu ermöglichen, sind zu den einzelnen Indikationsgebieten Hinweise aufzunehmen, aus denen sich für Arzneimittel mit pharmakologisch vergleichbaren Wirkstoffen oder therapeutisch vergleichbarer Wirkung eine Bewertung des therapeutischen Nutzens auch im Verhältnis zum jeweiligen Apothekenabgabepreis und damit zur Wirtschaftlichkeit der Verordnung ergibt. Nach § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V können in der Arzneimittel-Richtlinie auch Therapiehinweise zu Arzneimitteln außerhalb von Zusammenstellungen gegeben werden; die Sätze 3 und 4 sowie Absatz 1 Satz 1 dritter Halbsatz gelten entsprechend.

2. Erläuterungen zum Richtlinienentwurf vom 18.07.2006

2.1 Neuer Therapiehinweis der Anlage 4 nach Nr. 14 der Arzneimittel-Richtlinie

Der erste Beschluss zum Therapiehinweis der Anlage 4 Nr. 14 „Teriparatid (z. B. Forsteo®) ist am 21. Dezember 2004 gefasst worden. Das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) hat den Beschluss nicht beanstandet. Der Beschluss wurde durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) aufgrund des laufenden Gerichtsverfahrens beim Landessozialgericht Nordrhein-Westfalen zu Clopidogrel (L 11 KA 103/03) nicht abschließend beraten. Nach Beschluss des Bundessozialgerichts (BSG) vom 31.05.2006 (B 6 KA 13/05 R) wird ein erneutes Stellungnahmeverfahren eingeleitet, das die aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse berücksichtigt.

Erläuterungen zur Erstellung von Literaturlisten als Anlage Ihrer Stellungnahme

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur die beigefügte Tabellen-Vorlage „Literaturverzeichnis“.

Für jede Literaturstelle sind immer 3 Felder (Zeilen) vorgegeben. Bitte tragen Sie Autoren, Titel und Quellenangabe in die dafür vorgesehenen Zeilen entsprechend des u.a. Musters ein.

<i>Muster</i>		Nr.	Feldbezeichnung	Text
	1	AU:	(Autoren, Körperschaft, Herausgeber: getrennt durch Semikolon)	
		TI:	(Titel)	
		SO:	(Quelle, d.h. Zeitschrift oder Internetadresse oder Ort: Verlag. Jahr)	

Bitte verwenden Sie diese Tabellenstruktur unverändert inklusive der vorgegebenen Feldbezeichnungen.

Die korrekte Eingabe für unterschiedliche Literaturtypen finden Sie im folgenden Beispiel:

Literaturliste [*Institution/Firma*]

Beispiel	Nr.	Feldbezeichnung	Text
<i>Zeitschriften- artikel</i>	1	AU:	Bruno MJ
		TI:	Endoscopic ultrasonography
		SO:	Endoscopy; 35 (11); 920-932 /2003/
<i>Zeitschriften- artikel</i>	2	AU:	National Guideline Clearinghouse; National Kidney Foundation
		TI:	Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure
		SO:	Am J Kidney Dis; 35 (6 Suppl 2); S1-140 /2000/
<i>Buch</i>	3	AU:	Stein J; Jauch KW (Eds)
		TI:	Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie
		SO:	Berlin: Springer. 2003
<i>Internet- dokument</i>	4	AU:	National Kidney Foundation
		TI:	Adult guidelines. Maintenance Dialysis. Nutritional Counseling and Follow-Up
		SO:	http://www.kidney.org/professionals/dog/dog/nut_a19.html
<i>HTA-Doku- ment</i>	5	AU:	Cummins C; Marshall T; Burls A
		TI:	Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) feeding in the enteral nutrition of dysphagic stroke patients
		SO:	Birmingham: WMHTAC. 2000

