

**Zusammenfassende Dokumentation
über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):**

**Anlage XI – Besondere Arzneimittel nach § 73d SGB V
Sildenafil bei der pulmonal arteriellen Hypertonie**

Vom 20. Mai 2010

Inhaltsverzeichnis

A.	Tragende Gründe und Beschluss	2
B.	Bewertungsverfahren	3
1.	Bewertungsgrundlagen	3
2.	Bewertungsentscheidung und Umsetzung	6
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	19
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	21
2.	Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen:	50
3.	Auswertung der Stellungnahmen	50

A. Tragende Gründe und Beschluss

(wird eingefügt)

B. Bewertungsverfahren

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) soll in Anlage XI der AM-RL festlegen, welche Arzneimittel die gesetzlichen Kriterien des § 73d SGB V erfüllen. Die Prüfung erfolgt maßgeblich auf Grundlage der Zulassung. Eine Literaturrecherche soll sicherstellen, dass der aktuelle Stand der medizinischen Erkenntnisse auf der Grundlage von klinischen Studien einer hohen Evidenzstufe dargestellt wird.

1. Bewertungsgrundlagen

Die Publikationen der Zulassungsbehörde EMEA sowie die aktualisierte Fachinformation dienen maßgeblich als Grundlage für die Änderung des Textes. Für die Zulassungserweiterung wurden der Zulassungsbehörde keine neuen Studien vorgelegt, sondern es erfolgte eine Neubewertung der zuvor eingereichten Studien. Um sicher zu stellen, dass keine neuen Erkenntnisse auf der Grundlage von klinischen Studien einer hohen Evidenzstufe vorliegen, erfolgte eine systematische Literaturrecherche. Es fanden sich keine zusätzlichen Studien, die den Einschlusskriterien entsprachen.

Die systematische Literaturrecherche wurde wie folgt durchgeführt:

Suchstrategie (Datum der Recherche: 1. Oktober 2009)

PubMed (Medline), 01.10.2009

Suchschritt	Suchtext
<u>#1</u>	Search (hypertension, pulmonary[MeSH Terms]) OR ("pulmonary hypertension"[Text Word])
<u>#2</u>	Search ("sildenafil"[Substance Name]) OR ("sildenafil nitrate"[Substance Name])
<u>#3</u>	Search sildenafil
<u>#4</u>	Search #2 OR #3
<u>#5</u>	Search #1 AND #4
<u>#6</u>	Search ("2008"[Publication Date] : "2009"[Publication Date]) AND (#1 AND #4) Limits: Randomized Controlled Trial

DIMDI-Superbase, 01.10.2009

Suchschritt	Suchtext
1	ME60 EM74 BA70 EA08 DD90 IS74
2	FT=sildenafil*
3	(CT="PULMONARY HYPERTENSION" OR (CT D "HYPERTENSION, PULMONARY" OR UT="HYPERTENSION, PULMONARY" OR IT="HYPERTENSION, PULMONARY" OR SH="HYPERTENSION, PULMONARY")) OR FT=pulmonary hypertension
4	2 AND 3
5	4 AND PY=2008 to 2009 AND pps=Mensch
6	(CT=("RANDOMIZED CONTROLLED CLINICAL TRIAL"; "RANDOMIZED CONTROLLED STUDIES"; "RANDOMIZED CONTROLLED STUDY"; "RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL"; "RANDOMIZED CONTROLLED TRAILS") OR DT="RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL") OR FT=randomized controlled
7	5 AND 6
8	check duplicates: unique in s=7

Cochrane Library, 01.10.2009

Suchschritt	Suchtext
#1	MeSH descriptor Hypertension, Pulmonary explode all trees
#2	pulmonary hypertension
#3	(#1 OR #2)
#4	(sildenafil*)
#5	(#3 AND #4)
#6	(#5), from 2008 to 2009

Die Auswahl der Literatur erfolgte nach den im Folgenden dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien. Die Ein- und Ausschlusskriterien sollen gewährleisten, dass insbesondere Unterlagen nach § 7 Abs. 2 (4. Kapitel Verfahrensordnung G-BA), die patientenrelevanten Endpunkte widerspiegeln und von hoher methodischer Qualität sind, in die Bewertung einbezogen werden.

Ein- und Ausschlusskriterien:

Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
Studienpopulation	
Pulmonal arterielle Hypertonie (PAH)	<ul style="list-style-type: none"> • Andere Erkrankungen als (PAH) • Studien an Gesunden • Tierexperimentelle Studien
Studiendesign	
Randomisierte, kontrollierte, klinische Studien, der Phase III	<ul style="list-style-type: none"> • Nicht randomisierte Studie • nur Studiendesign beschrieben • Beobachtungsstudien • Kongressberichte / Abstracts • unsystematische Reviews • Doppelpublikationen ohne relevante Zusatzinformation bzw. zu vorab nicht definierten Subgruppen
Intervention und Vergleichsbehandlung	
Sildenafil	<ul style="list-style-type: none"> • Andere Arzneimittel als Sildenafil • Sildenafil in einer anderen Indikation
Endpunkte:	
<ul style="list-style-type: none"> • Overall Survival • Progression free survival • Lebensqualität 	Andere klinische Endpunkte

Es wurden keine zusätzlichen, relevanten Studien gefunden, die den Einschlusskriterien entsprachen.

2. Bewertungsentscheidung und Umsetzung

Der Unterausschuss hat die Unterlagen gemäß § 7 Abs. 5 (Kapitel 4 der Verfahrensordnung) geprüft, bewertet und ist zu der Entscheidung gekommen, in Anlage XI den Text zu Sildenafil als besonderem Arzneimittel nach § 73d SGB V bei der Behandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie zu ändern. Die einzelnen Änderungen finden sich im Beschlussentwurf. An dieser Stelle sind die Änderungen sowie die Literaturverweise zur Klarstellung in den Text eingearbeitet.

Sildenafil

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

☒ Anwendungsgebiet

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

- primärer PAH und
- pulmonaler Hypertonie in Verbindung mit einer Bindegewebskrankheit.⁴

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

Der Einfluss von Sildenafil auf die Mortalität ist nicht bekannt.

Ursprünglich wurde Sildenafil nur für die Behandlung von Patienten der WHO-Funktionsklasse III zugelassen. Im Rahmen einer Neubewertung der Daten der beiden Studien, die zur Zulassung geführt haben, wurde die Zulassung für WHO-Funktionsklasse II beantragt und anschließend durch die EMEA genehmigt.^{1,2}

Der Zulassung zugrunde lag eine Studie (randomisiert, doppelblind, placebo-kontrolliert) bei 278 Patienten mit primärer PAH, PAH in Verbindung mit einer Bindegewebskrankheit und PAH nach chirurgischer Korrektur eines angeborenen Herzfehlers.³ Die Studienpopulation umfasste 68 (25 %) Männer und 209 (75 %) Frauen mit einem mittleren Alter von 49 Jahren (Altersbereich: 18 bis 81 Jahre) und einer 6-Minuten-Gehstrecke (6-MWD) zwischen 100 und 450 m (Mittelwert 344 m) bei Studienbeginn. 175 Patienten (63 %) hatten eine Diagnose mit primärer pulmonaler Hypertonie, 84 (30 %) eine Diagnose mit PAH in Verbindung mit einer Bindegewebskrankheit und 18 (7 %) eine Diagnose mit PAH nach einer chirurgischen Korrektur eines angeborenen Herzfehlers. Die meisten Patienten gehörten bei Studienbeginn in die WHO-Funktionsklasse II (107/277; 39 %) oder III (160/277; 58 %) und wiesen eine durchschnittliche 6-MWD von 378 m bzw. 326 m auf, weniger Patienten in die Funktionsklasse I (1/277; 0,4 %) oder IV (9/277; 3 %). Patienten mit einer linksventrikulären Auswurf-fraktion < 45 % oder mit linksventrikulärer Verkürzungsfraktion < 0,2 waren von einer Teilnahme ausgeschlossen.

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

Bei allen Dosierungen von Sildenafil zeigten die Patienten eine statistisch signifikante Reduktion des mittleren Pulmonalarteriendrucks (mPAP) im Vergleich zu denen mit Placebo. Die für Placebo berichteten Behandlungseffekte betragen –

2,7 mmHg ($p = 0,04$) für dreimal täglich 20 mg Sildenafil. Es gab keinen Nachweis für einen Unterschied in der Wirkung zwischen Sildenafil 20 mg und den höheren geprüften Dosierungen. Die mittlere Veränderung für den pulmonalen Gefäßwiderstand (PVR) gegenüber dem Ausgangswert betrug $-122 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$ mit dreimal täglich 20 mg Sildenafil. Nach 12 Wochen mit 20 mg Sildenafil war die prozentuale Senkung des PVR proportional größer (11,2 %) als die Reduktion für den systemischen Gefäßwiderstand (7,2 %).

Zusätzlich wurde eine Studie (randomisiert, placebokontrolliert, doppelblind) durchgeführt, in der 212 Patienten mit primärer PAH sowie 55 Patienten mit einer PAH in Verbindung mit einer Bindegewebskrankheit behandelt wurden. Die Patienten waren auf intravenös verabreichtes Epoprostenol (welches in Deutschland nicht zugelassen ist) eingestellt.⁵

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

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

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

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

Wirkstoff	Arzneimittel	Packungsgröße	AVK (€)	Tagestherapiekosten (€)	Jahrestherapiekosten (€)
1	2	3	4	5	6
Bosentan	Tracleer®	56 FT, 62,5 mg	3.289,89 €	(2 * 62,5 mg): 117,50 €	42.887 €
		56 FT, 125 mg	3.289,89 €	(2 * 125 mg): 117,50 € (2 * 250 mg): 235,00 €	42.887 - 85.775 €
		56 Tabl.z.Herst. e.Susp.z.Ein nehm. 32 mg	3.289,89 €	(4 * 32 mg = 128 mg) 235,00 € (8 * 32 mg= 256 mg) 470,00€	55.225 € 171.550 €
Iloprost	Ventavis	30 Amp./ 1 ml	769,39 €	(6-9 Ampullen): 153,90 – 230,80 €	56.173 - 84.260 €
		168 Amp./ 1ml	3.877,76 €	(6-9 Ampullen): 138,48 – 207,72 €	50.545 - 75.818 €
		300 Amp./ 2 ml	10.173,14€	(6-9 Ampullen): 203,46 – 305,19 €	74.263 - 111.394 €
Sildenafil	Revatio®	90 FT	880,65 €	(3 * 20 mg): 29,36 €	10.716 €
Sitaxentan-Natrium	Thelin™	28 FT	3.289,89 €	117,50 €	42.887 €

gemäß Lauer-Taxe (Stand 18. März 2010)

☒ Anforderungen an die Ärztin oder den Arzt für besondere Arzneimitteltherapie

- Fachärztin /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 Zertifizierungspunkte an krankheitsspezifischen 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 (Erst-antrag)

	[Datum]
Anschrift	[Ärztin oder Arzt für besondere Arzneimitteltherapie]
Betreff	Verordnung von Sildenafil-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, 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))? (Anlage Befunde in Kopie)
- 6) Ist eine pharmakologische Testung mittels einer Rechtsherzkatheteruntersuchung durchgeführt worden? Wie änderten sich die Werte?
- 7) In welcher Dosierung soll Sildenafil verordnet werden, allein oder in Kombination?
- 8) Welche weiteren Erkrankungen liegen vor?
- 9) Besteht derzeit eine Schwangerschaft?
- 10) Größe und Gewicht 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)

[Datum]

Anschrift [Ärztin oder Arzt für besondere Arzneimitteltherapie]

Betreff Verordnung von Sildenafil-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? (Anlage Befunde in Kopie)
- 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

[Datum]

Anschrift [Behandelnde Ärztin oder behandelnder Arzt]
Betreff Verordnung von Sildenafil-haltigen Arzneimitteln
Patientin oder Patient [Vor- und Nachname]
[Anschrift]
[Geschlecht]
[Geburtsdatum]
Erstantrag vom [...]
Erstmalige Verordnung am [...]
Folgeantrag vom [...]

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

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

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

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

Begründung:

Weitere Hinweise:

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

[Datum]

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

Erstantrag

Folgeantrag

Positive Beurteilung

Negative Beurteilung

Abkürzungen

6-MWD	6-Minuten-Gehstrecke
Amp	Ampulle
AVK	Apothekenverkaufspreis
CHD	congenital heart disease
KI	Konfidenzintervall
CTD	connective tissue disease
EMA	European Medicines Agency
FT	Filmtablette
Inf.-Lsg.	Infusionslösung
IPAH	idiopathische 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
WHO	Weltgesundheitsorganisation

Reference List

1. European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report (EPAR) for Revatio® (Sildenafil) Doc 30895705. 2005
2. European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report (EPAR) for Revatio® (Sildenafil) EMA/CHMP/512480/2009 (Update). 2009
3. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A et al. Sildenafil Citrate Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. N Engl J Med 2005;353(20):2148-2157.
4. Revatio®. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) Pfizer, Stand: Jul. 2009
5. Simonneau G, Rubin LJ, Galie N et al. Addition of Sildenafil to Long-Term Intravenous Epoprostenol Therapy in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension: A Randomized Trial. Ann Intern Med 2008;149(8):521-530.

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Folgende Organisationen wurden angeschrieben:

Organisation	Straße	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (VFA)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e.V.	Am Hofgarten 5	53113 Bonn
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e.V. (BAI)	Am Gaenslehen 4 - 6	83451 Piding
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)	Ubierstraße 73	53173 Bonn
Deutscher Generikaverband e.V.	Saarbrücker Str. 7	10405 Berlin
Gesellschaft für Phytotherapie e.V.	Oranienburger Chaussee 25	13465 Berlin
Pro Generika e.V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e.V.	Roggenstraße 82	70794 Filderstadt
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Deutsches Apothekerhaus Jägerstraße 49/50	10117 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin

Darüberhinaus wurde die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht (BAnz. Nr. 13 (S. 255) vom 26. Januar 2010).

Neben den Stellungnahmeberechtigten nach § 92 Abs. 3a SGB V wurde für dieses Stellungnahmeverfahren zur Verordnung von besonderen Arzneimitteln auch der Bundesärztekammer nach § 91 Abs. 5 SGB V Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

■ **Bundesministerium für Gesundheit**
Bekanntmachung [1384 A]
des Gemeinsamen Bundesausschusses
gemäß § 91 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)

Vom 17. Dezember 2009

Der Gemeinsame Bundesausschuss beabsichtigt, Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie einzuleiten:

1. Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage II, Lifestyle Arzneimittel, Ergänzung um das Fertigarzneimittel Azzalure®
2. Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage IV, Therapiehinweise, Ergänzung um den Therapiehinweis zu Cilostazol
3. Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage VI, Off-Label-Use, Ergänzung in Teil A um Nummer V Valproinsäure bei der Migräneprophylaxe im Erwachsenenalter
4. Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage VI, Off-Label-Use, Ergänzung in Teil B Nummer IV Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau
5. Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage VII, Aut idem, Ergänzung der Hinweise zur Austauschbarkeit von Darreichungsformen
6. Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage XI, Verordnung besonderer Arzneimittel, Ergänzung um einen Abschnitt Everolimus
7. Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage XI, Verordnung besonderer Arzneimittel, Änderung im Abschnitt zur Behandlung der PAH mit Sildenafil.

Gemäß § 92 Absatz 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmen, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene zu den beabsichtigten Änderungen der Arzneimittel-Richtlinie Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Die entsprechenden Entwürfe zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie werden zu diesem Zweck folgenden Organisationen und Verbänden mit der Bitte um Abgabe sachverständiger Stellungnahmen mit Schreiben vom 21. Januar 2010 zugeleitet:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z), Bundesvereinigung deutscher Apothekerverbände (ABDA), Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI), Verband Forschender Arzneimittelhersteller (VFA), Bundesverband der Arzneimittelhersteller e.V. (BAH), Deutscher Generikaverband e.V., Pro Generika e.V., Bundesverband der Arzneimittelimporteure e.V. (BAI), Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e.V., Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e.V., Gesellschaft für Phytotherapie e.V.

Stellungnahmen zu diesen Entwürfen einschließlich Literatur – wenn möglich in elektronischer Form (per CD-ROM oder per E-Mail) – sind bis zum

23. Februar 2010

zu richten an:

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Arzneimittel
Wegelystraße 8
10623 Berlin

1. E-Mail zur Anlage II: life-style@g-ba.de
2. E-Mail zur Anlage IV: therapiehinweise@g-ba.de
3. + 4. E-Mail zur Anlage VI: off-label-use@g-ba.de
5. E-Mail zur Anlage VII: aut-idem@g-ba.de
6. + 7. E-Mail zur Anlage XI: besondere_arzneimittel@g-ba.de

Betroffene pharmazeutische Unternehmen, die nicht Mitglieder der oben genannten Verbände sind, erhalten den Entwurf sowie die tragenden Gründe bei der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die Beschlüsse und die tragenden Gründe können auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de eingesehen werden.

Berlin, den 17. Dezember 2009

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Hess



Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10666 Berlin

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



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
"Arzneimittel"

Besuchsadresse:
Wegelystraße 8
10623 Berlin

Ansprechpartner/in:
Dr. Regina Skavron
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838210

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
arzneimittel@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
rs/r

Datum:
21. Januar 2010

Stellungnahmeverfahren über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage XI zum Abschnitt N zur Verordnung besonderer Arzneimittel nach § 73d SGB V

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 17. Dezember 2009 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Anlage XI einzuleiten.

Anlage XI zum Abschnitt N AM-RL soll wie folgt geändert werden:

- **Sildenafil bei der pulmonal arteriellen Hypertonie**

Im Rahmen Ihres Stellungnahmerechts nach § 92 Abs. 3a SGB V erhalten Sie bis zum

23. Februar 2010

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

Bitte begründen Sie Ihre Stellungnahme zum Richtlinienentwurf durch Literatur (z.B. relevante Studien). Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive einem standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis der Stellungnahme beizufügen. Beigefügt erhalten Sie das Begleitblatt „Literaturverzeichnis“. Wir weisen darauf hin, dass nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, berücksichtigt werden kann.

Mit Abgabe einer Stellungnahme erklären Sie sich einverstanden, dass diese in den tragenden Gründen bzw. in der zusammenfassenden Dokumentation wiedergegeben werden kann. Diese Dokumente werden jeweils mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

Der Gemeinsame Bundesausschuss ist eine juristische Person des öffentlichen Rechts nach § 91 SGB V. Er wird gebildet von:
Deutsche Krankenhausgesellschaft, Berlin · GKV Spitzenverband, Berlin ·
Kassenärztliche Bundesvereinigung, Berlin · Kassenärztliche Bundesvereinigung, Köln



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Ihre Stellungnahme einschließlich Literatur sowie Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis richten Sie bitte sowohl in Papier- als auch in elektronischer Form (z. B. per E-Mail oder per CD/DVD) als Word-Datei bzw. die Literatur als pdf-Dateien an:

**Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss „Arzneimittel“
Wegelystraße 8
10623 Berlin**

besondere_arzneimittel@g-ba.de

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gern zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

i. A. Dr. Regina Skavron
Referentin

Erläuterungen zur Erstellung von Literaturlisten als Anlage Ihrer Stellungnahme

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur die beige-fügte 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.

Muster		
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
Zeitschriften- artikel	1	AU:	Bruno MJ
		TI:	Endoscopic ultrasonography
		SO:	Endoscopy; 35 (11); 920-932 /2003/
Zeitschriften- artikel	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/
Buch	3	AU:	Stein J; Jauch KW (Eds)
		TI:	Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie
		SO:	Berlin: Springer. 2003
Internet- dokument	4	AU:	National Kidney Foundation
		TI:	Adult guidelines. Maintenance Dialysis. Nutritional Counseling and Follow-Up
		SO:	http://www.kidney.org/professionals/doqi/doqi/nut_a19.html
HTA-Doku- ment	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

Beschluss
des Gemeinsamen Bundesausschusses
über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens
zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XI - Besondere Arzneimittel nach § 73d SGB V:
Sildenafil bei der pulmonal arteriellen Hypertonie

Vom 17. Dezember 2009

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 17. Dezember 2009 die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/ 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a), zuletzt geändert am [] (BAnz. [] []), beschlossen:

- I. In Anlage XI wird der Abschnitt zu Sildenafil bei der Behandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie wie folgt geändert:
 - a) Im Abschnitt „Anwendungsgebiet“ nach dem Wort „Funktionsklasse“ die Angabe „II und“ ergänzt.
 - b) Im Abschnitt „Hinweise zu Patientengruppen und zur qualitätsgesicherten Anwendung“ werden folgende Änderungen durchgeführt.

Vor dem ersten Satz werden folgende Sätze ergänzt:

„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.“

Nach dem Satz „Der Einfluss von Sildenafil auf die Mortalität ist nicht bekannt.“ werden folgende Sätze ergänzt:

„Ursprünglich wurde Sildenafil nur für die Behandlung von Patienten der WHO-Funktionsklasse III zugelassen. Im Rahmen einer Neubewertung der Daten der beiden Studien, die zur Zulassung geführt haben, wurde die Zulassung für WHO-Funktionsklasse II beantragt und anschließend durch die EMEA genehmigt.“

Nach dem Wort „Epoprostenol“ wird folgende Klammer eingefügt:

„(welches in Deutschland nicht zugelassen ist)“

c) Die Kostentabelle wird um folgende Zeile (unter Zeile 4) für den Wirkstoff Bosentan ergänzt:

		56 Tabl.z.Her st.e.Susp. z.Einnehm . 32 mg	3289,89 €	(4 *32 mg= 128 mg) 235,00 € (8 *32mg= 256 mg) 470,00€	55225 € 171.550 €
--	--	--	-----------	--	--------------------------

Des Weiteren wird in der Klammer unter der Tabelle das Datum ersetzt durch: „9. November 2009“

II. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Berlin, den 17. Dezember 2009

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende

Hess

**Tragende Gründe zum Beschluss
des Gemeinsamen Bundesausschusses
über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens
zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XI - Besondere Arzneimittel nach § 73d SGB V:
Sildenafil bei der pulmonal arteriellen Hypertonie**

Vom 17. Dezember 2009

Inhaltsverzeichnis

1.	Rechtsgrundlagen	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
3.	Verfahrensablauf	3
4.	Bewertungsverfahren	6

1. Rechtsgrundlagen

Nach § 73d SGB V hat der Gemeinsame Bundesausschuss zur „Verordnung besonderer Arzneimittel“ in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 das Nähere zu Wirkstoffen, Anwendungsgebieten, Patientengruppen, zur qualitätsgesicherten Anwendung und zu den Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte für besondere Arzneimitteltherapie für die jeweiligen Arzneimittel festzulegen. Des Weiteren hat der Gemeinsame Bundesausschuss das Nähere zur Abstimmung des behandelnden Arztes mit einem Arzt für besondere Arzneimitteltherapie zu regeln. In den Richtlinien soll vorgesehen werden, dass die erstmalige Verordnung sowie eine Wiederholung der Verordnung nach Ablauf einer bestimmten Frist in Abstimmung mit einem Arzt für besondere Arzneimitteltherapie erfolgt, soweit dies zur Gewährleistung der Patientensicherheit, des Therapieerfolgs oder der Wirtschaftlichkeit erforderlich ist. In den Richtlinien sind angemessene Fristen für die Abstimmung des behandelnden Arztes mit einem Arzt für besondere Arzneimitteltherapie unter Berücksichtigung des indikationsspezifischen Versorgungsbedarfs vorzusehen sowie das Nähere zur Verordnung ohne vorherige Abstimmung in Notfällen.

Zur Konkretisierung der §§44-49 AM-RL werden besondere Arzneimittel in Anlage XI aufgenommen.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Am 28. März 2009 ist Sildenafil für die Behandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie (z.B. Revatio) als besonderes Arzneimittel nach § 73d SGB V in Anlage 13 in Kraft getreten. Am 1. April 2009 wurde Anlage 13 im Rahmen der Neufassung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage XI umbenannt. Die Zulassung von Revatio wurde am 7. Juli 2009 auf die Behandlung von Patienten mit PAH der WHO-Funktionsklasse II zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit erweitert, so dass eine Anpassung der Anlage XI notwendig wurde.

In den Sitzungen der AG „§73d – Besondere Arzneimittel“ des Unterausschusses Arzneimittel wurde die Anpassung des Textes in Anlage XI zu Sildenafil vorbereitet.

Die Publikationen der Zulassungsbehörde EMEA sowie die aktualisierte Fachinformation dienten maßgeblich als Grundlage für die Änderung des Textes. Für die Zu-

lassungserweiterung wurden der Zulassungsbehörde keine neuen Studien vorgelegt, sondern es erfolgte eine Nachbewertung der zuvor eingereichten Studien. Um sicher zu stellen, dass keine neuen Erkenntnisse auf der Grundlage von klinischen Studien einer hohen Evidenzstufe vorliegen, erfolgte eine systematische Literaturrecherche.

3. **Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss „Arzneimittel“ hat zur Vorbereitung seiner Beratungen eine Arbeitsgruppe einberufen, die sich aus Vertretern der Kassen- und Ärzteseite, der Deutschen Krankenhausgesellschaft sowie Patientenvertretern zusammensetzt.

In den vorbereitenden Sitzungen der Arbeitsgruppe wurde ein Vorschlag zur Änderung des Textes zu Sildenafil in Anlage XI erarbeitet. Das Ergebnis der Arbeitsgruppe wurde im Unterausschuss „Arzneimittel“ in den Sitzungen am 10. November und 8. Dezember 2009 beraten und die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Anlage XI konsentiert.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung der/s AG/UA/G-BA	Datum	Beratungsgegenstand
Sitzung AG „§73d - besondere Arzneimittel“	9. November 2009	Erarbeitung eines Entwurf zur Änderung des Textes zu Sildenafil in Anlage XI
Sitzung UA „Arzneimittel“	10. November 8. Dezember 2009	Beratung und Konsentierung des Entwurfs
Sitzung Plenum	17. Dezember 2009	Beschluss zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens

Zum Zeitpunkt der Einleitung des Stellungnahmeverfahrens stellen die vorliegenden tragenden Gründe den aktuellen Stand der zusammenfassenden Dokumentation dar, welche den stellungnahmeberechtigten Organisationen zur Verfügung zu stellen sind (1. Kapitel § 10 Abs. 2, VerFO G-BA).

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V wird den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Folgende Organisationen werden angeschrieben:

Organisation	Straße	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (VFA)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e.V.	Am Hofgarten 5	53113 Bonn
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e.V. (BAI)	Am Gaenslehen 4 - 6	83451 Piding
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)	Ubierstraße 73	53173 Bonn
Deutscher Generikaverband e.V.	Saarbrücker Str. 7	10405 Berlin
Gesellschaft für Phytotherapie e.V.	Oranienburger Chaussee 25	13465 Berlin
Pro Generika e.V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e.V.	Roggenstraße 82	70794 Filderstadt
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Deutsches Apothekerhaus Jägerstraße 49/50	10117 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin

Darüberhinaus wird die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht.

Neben den Stellungnahmeberechtigten nach § 92 Abs. 3a SGB V wird für dieses Stellungnahmeverfahren zur Verordnung von besonderen Arzneimitteln auch der Bundesärztekammer nach § 91 Abs. 5 SGB V Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben.

Als Frist zur Stellungnahme wird ein Zeitraum von 4 Wochen vorgeschlagen.

Berlin, den 17. Dezember 2009

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hess

4. Bewertungsverfahren

4.1 Bewertungsgrundlage

Die Publikationen der Zulassungsbehörde EMEA sowie die aktualisierte Fachinformation dienten maßgeblich als Grundlage für die Änderung des Textes. Für die Zulassungserweiterung wurden der Zulassungsbehörde keine neuen Studien vorgelegt, sondern es erfolgte eine Nachbewertung der zuvor eingereichten Studien. Um sicher zu stellen, dass keine neuen Erkenntnisse auf der Grundlage von klinischen Studien einer hohen Evidenzstufe vorliegen, erfolgte eine systematische Literaturrecherche. Es fanden sich keine zusätzlichen Studien, die den Einschlusskriterien entsprachen.

Die systematische Literaturrecherche wurde wie folgt durchgeführt:

Suchstrategie (Datum der Recherche: 1. Oktober 2009)

PubMed (Medline), 01.10.2009

Suchschritt	Suchtext
#1	Search (hypertension, pulmonary[MeSH Terms]) OR ("pulmonary hypertension"[Text Word])
#2	Search ("sildenafil"[Substance Name]) OR ("sildenafil nitrate"[Substance Name])
#3	Search sildenafil
#4	Search #2 OR #3
#5	Search #1 AND #4
#6	Search ("2008"[Publication Date] : "2009"[Publication Date]) AND (#1 AND #4) Limits: Randomized Controlled Trial

DIMDI-Superbase, 01.10.2009

Suchschritt	Suchtext
1	ME60 EM74 BA70 EA08 DD90 IS74
2	FT=sildenafil*
3	(CT="PULMONARY HYPERTENSION" OR (CT D "HYPERTENSION, PULMONARY" OR UT="HYPERTENSION, PULMONARY" OR IT="HYPERTENSION, PULMONARY" OR SH="HYPERTENSION, PULMONARY")) OR FT=pulmonary hypertension

6

4	2 AND 3
5	4 AND PY=2008 to 2009 AND pps=Mensch
6	(CT=("RANDOMIZED CONTROLLED CLINICAL TRIAL"; "RANDOMIZED CONTROLLED STUDIES"; "RANDOMIZED CONTROLLED STUDY"; "RANDOMIZED CONTROLLED TRAIL"; "RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL"; "RANDOMIZED CONTROLLED TRAILS") OR DT="RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL") OR FT=randomized controlled
7	5 AND 6
8	check duplicates: unique in s=7

Cochrane Library, 01.10.2009

Suchschritt	Suchtext
#1	MeSH descriptor Hypertension, Pulmonary explode all trees
#2	pulmonary hypertension
#3	(#1 OR #2)
#4	(sildenafil*)
#5	(#3 AND #4)
#6	(#5), from 2008 to 2009

Die Auswahl der Literatur erfolgte nach den im Folgenden dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien. Die Ein- und Ausschlusskriterien sollen gewährleisten, dass insbesondere Unterlagen nach § 7 Abs. 2 (4. Kapitel Verfahrensordnung G-BA), die patientenrelevanten Endpunkte widerspiegeln und von hoher methodischer Qualität sind, in die Bewertung einbezogen werden.

Ein- und Ausschlusskriterien:

Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
Studienpopulation	
Pulmonal arterielle Hypertonie (PAH)	<ul style="list-style-type: none"> • Andere Erkrankungen als (PAH) • Studien an Gesunden • Tierexperimentelle Studien
Studiendesign	
Randomisierte, kontrollierte, klinische Studien, der Phase III	<ul style="list-style-type: none"> • Nicht randomisierte Studie • nur Studiendesign beschrieben • Beobachtungsstudien • Kongressberichte / Abstracts • unsystematische Reviews • Doppelpublikationen ohne relevante Zusatzinformation bzw. zu vorab nicht definierten Subgruppen
Intervention und Vergleichsbehandlung	
Sildenafil	<ul style="list-style-type: none"> • Andere Arzneimittel als Sildenafil • Sildenafil in einer anderen Indikation
Endpunkte:	
<ul style="list-style-type: none"> • Overall Survival • Progression free survival • Lebensqualität 	Andere klinische Endpunkte

Es wurden keine zusätzlichen, relevanten Studien gefunden, die den Einschlusskriterien entsprachen.

4.2 Bewertungsentscheidung

Der Unterausschuss hat die Unterlagen gemäß § 7 Abs. 5 (Kapitel 4 der Verfahrensordnung) geprüft, bewertet und ist zu der Entscheidung gekommen, in Anlage XI den Text zu Sildenafil als besonderem Arzneimittel nach § 73d SGB V bei der Behandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie zu ändern. Die einzelnen Änderungen finden sich im Beschlussentwurf. An dieser Stelle sind die Änderungen zur Klarstellung in den Text eingearbeitet.

Sildenafil

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

☒ Anwendungsgebiet

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

- primärer PAH und
- pulmonaler Hypertonie in Verbindung mit einer Bindegewebskrankheit.⁴

☒ 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 $PAR > 1000 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$ angegeben. Entscheidend ist der klinische Gesamteindruck.

Der Einfluss von Sildenafil auf die Mortalität ist nicht bekannt.

Ursprünglich wurde Sildenafil nur für die Behandlung von Patienten der WHO-Funktionsklasse III zugelassen. Im Rahmen einer Neubewertung der Daten der bei-

10

den Studien, die zur Zulassung geführt haben, wurde die Zulassung für WHO-Funktionsklasse II beantragt und anschließend durch die EMEA genehmigt.^{1, 2}

Der Zulassung zugrunde lag eine Studie (randomisiert, doppelblind, placebo-kontrolliert) bei 278 Patienten mit primärer PAH, PAH in Verbindung mit einer Bindegewebskrankheit und PAH nach chirurgischer Korrektur eines angeborenen Herzfehlers.³ Die Studienpopulation umfasste 68 (25 %) Männer und 209 (75 %) Frauen mit einem mittleren Alter von 49 Jahren (Altersbereich: 18 bis 81 Jahre) und einer 6-Minuten-Gehstrecke (6-MWD) zwischen 100 und 450 m (Mittelwert 344 m) bei Studienbeginn. 175 Patienten (63 %) hatten eine Diagnose mit primärer pulmonaler Hypertonie, 84 (30 %) eine Diagnose mit PAH in Verbindung mit einer Bindegewebskrankheit und 18 (7 %) eine Diagnose mit PAH nach einer chirurgischen Korrektur eines angeborenen Herzfehlers. Die meisten Patienten gehörten bei Studienbeginn in die WHO-Funktionsklasse II (107/277; 39 %) oder III (160/277; 58 %) und wiesen eine durchschnittliche 6-MWD von 378 m bzw. 326 m auf, weniger Patienten in die Funktionsklasse I (1/277; 0,4 %) oder IV (9/277; 3 %). Patienten mit einer linksventrikulären Auswurfraction < 45 % oder mit linksventrikulärer Verkürzungsfraktion < 0,2 waren von einer Teilnahme ausgeschlossen.

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

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

Zusätzlich wurde eine Studie (randomisiert, placebokontrolliert, doppelblind) durchgeführt, in der 212 Patienten mit primärer PAH sowie 55 Patienten mit einer PAH in Verbindung mit einer Bindegewebskrankheit behandelt wurden. Die Patienten waren auf intravenös verabreichtes Epoprostenol (welches in Deutschland nicht zugelassen ist) eingestellt.⁵

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

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

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

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

Wirkstoff	Arzneimittel	Packungsgröße	AVK (€)	Tagestherapie-kosten (€)	Jahrestherapie-kosten (€)
1	2	3	4	5	6
Bosentan	Tracleer®	56 FT, 62,5 mg	3.289,89 €	(2 * 62,5 mg): 117,50 €	42.887 €
		56 FT, 125 mg	3.289,89 €	(2 * 125 mg): 117,50 € (2 * 250 mg): 235,00 €	42.887 - 85.775 €
		56 Tabl.z.Her st.e.Susp. z.Einnehm . 32 mg	3289,89 €	(4* 32 mg = 128 mg) 235,00 € (8* 32 mg= 256 mg) 470,00€	55225 € 171.550 €
Iloprost	Ventavis	30 Amp./ 1 ml	769,39 €	(6-9 Ampullen): 153,90 – 230,80 €	56.173-84.260 €
		168 Amp./ 1ml	3.877,76 €	(6-9 Ampullen): 138,48 – 207,72 €	50.545 - 75.818 €
		300 Amp./ 2 ml	10.173,14 €	(6-9 Ampullen): 203,46 – 305,19 €	74.263- 111.394 €
Sildenafil	Revatio®	90 FT	880,65 €	(3 * 20 mg): 29,36 €	10.716 €
Sitaxentan-Natrium	Thelin™	28 FT	3.289,89 €	117,50 €	42.887 €

gemäß Lauer-Tabax (Stand 9. November 2009)

☒ Anforderungen an die Ärztin oder den Arzt für besondere Arzneimitteltherapie

- Fachärztin /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 Zertifizierungspunkte an krankheitsspezifischen 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)

[Datum]

Anschrift	[Ärztin oder Arzt für besondere Arzneimitteltherapie]
Betreff	Verordnung von Sildenafil-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, 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))? (Anlage Befunde in Kopie)
- 6) Ist eine pharmakologische Testung mittels einer Rechtsherzkatheteruntersuchung durchgeführt worden? Wie änderten sich die Werte?
- 7) In welcher Dosierung soll Sildenafil verordnet werden, allein oder in Kombination?
- 8) Welche weiteren Erkrankungen liegen vor?
- 9) Besteht derzeit eine Schwangerschaft?
- 10) Größe und Gewicht 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)

[Datum]

Anschrift [Ärztin oder Arzt für besondere Arzneimitteltherapie]

Betreff Verordnung von Sildenafil-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. SvO ₂ und pulmonalarterielle Hämodynamik (z. B. PAR/PAP) seit der letzten Abstimmung entwickelt? (Anlage Befunde in Kopie) |
| 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

[Datum]

Anschrift [Behandelnde Ärztin oder behandelnder Arzt]
Betreff Verordnung von Sildenafil-haltigen Arzneimitteln
Patientin oder Patient [Vor- und Nachname]
[Anschrift]
[Geschlecht]
[Geburtsdatum]
Erstantrag vom [...]
Erstmalige Verordnung am [...]
Folgeantrag vom [...]

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

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

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

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

Begründung:

Weitere Hinweise:

18

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

[Datum]

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

Erstantrag

Folgeantrag

Positive Beurteilung

Negative Beurteilung

Abkürzungen

6-MWD	6-Minuten-Gehstrecke
Amp	Ampulle
AVK	Apothekenverkaufspreis
CHD	congenital heart disease
KI	Konfidenzintervall
CTD	connective tissue disease
EMA	European Medicines Agency
FT	Filmtablette
Inf.-Lsg.	Infusionslösung
IPAH	idiopathische pulmonalerielle Hypertonie
mPAP	mittlerer pulmonalerieller Druck
NYHA	New York Heart Association
PAH	Pulmonalerielle Hypertonie
PAR	Pulmonalerieller Widerstand
PAP	Pulmonalerieller Druck
p.o.	oral
SvO ₂	venöse Sauerstoffsättigung
WHO	Weltgesundheitsorganisation

Literaturverzeichnis zur Änderung der Anlage XI

Reference List

1. European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report (EPAR) for Revatio® (Sildenafil) Doc 30895705. 2005
2. European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report (EPAR) for Revatio® (Sildenafil) EMEA/CHMP/512480/2009 (Update). 2009
3. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A et al. Sildenafil Citrate Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. N Engl J Med 2005;353(20):2148-2157.
4. Revatio®. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) Pfizer, Stand: Jul. 2009
5. Simonneau G, Rubin LJ, Galie N et al. Addition of Sildenafil to Long-Term Intravenous Epoprostenol Therapy in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension: A Randomized Trial. Ann Intern Med 2008;149(8):521-530.

2. Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen:

Eingegangene Stellungnahmen:	Eingangsdatum
Bundesärztekammer	23. Februar 2010
Dr. Morf	12. Februar 2010
Prof. Dr. Berger	25. März 2010 (Eingang nach Ende der Frist)

3. Auswertung der Stellungnahmen

Die Bundesärztekammer hat zur geplanten Richtlinienänderung Stellung genommen:

1. Einwand

Die Bundesärztekammer hat sich in der Vergangenheit bereits mehrfach zu § 73d SGB V und der daraus resultierenden Richtlinienggebung geäußert (siehe die Stellungnahmen vom 17.06.08, 08.09.08, 21.11.08 und 10.11.2009 unter www.bundesaerztekammer.de). Aus Sicht der Bundesärztekammer ist § 73d SGB V bzw. dessen Umsetzung grundsätzlich zu kritisieren, da hierin insbesondere ein Eingriff in die Vertrauensbeziehung zwischen Arzt und Patient gesehen werden muss. Die Bundesärztekammer sieht an dieser Stelle daher davon ab, auf die vorgelegten Detailänderungen zur Zulassung eines in der Anlage XI zur Arzneimittel-Richtlinie aufgeführten Wirkstoffs einzugehen.

Bewertung

In der vorlegten Stellungnahme äußert sich die Bundesärztekammer nicht zu den zur Stellungnahme gegebenen Ergänzung zu Sildenafil in Anlage XI AM-RL.

Beschluss

Keine Änderung

Herr Dr. G. Morf (Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin, Kinderkardiologe) hat zur geplanten Richtlinienänderung stellunggenommen:

2. Einwand

In der zur Zeit gültigen Richtlinie zur Behandlung der pulmonalen Hypertonie ist in den Anforderungen an die Ärztin oder den Arzt für besondere Arzneimitteltherapie folgende Liste aufgeführt: Auf Seite 14 steht zur Qualifikation:

- 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

In dieser Aufzählung fehlen die Fachärzte für Kinder- und Jugendmedizin mit dem Schwerpunkt Kinderkardiologie. Beim Bosentan sind sie gelistet. Dies liegt eventuell an der fehlenden Zulassung des Sildenafil zur Behandlung von Kindern. Dieses Problem des Off-Label-Use verfolgt uns leider speziell in der Kinderkardiologie bei sehr vielen Medikamenten.

Wir beantragen die Ergänzung der Aufzählung um: "Fachärztin oder Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin mit dem Schwerpunkt Kinderkardiologie und der Zertifizierung der beteiligten Fachgesellschaften zur Behandlung von Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern".

Diese Zusatzqualifikation und die zugehörige Zertifizierung wurde gemeinsam erarbeitet von dem "Kompetenznetz Angeborene Herzfehler", der interdisziplinären Task Force "Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern"(EMAH) der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK), der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie (DGPK), der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG), der Arbeitsgemeinschaft Leitender Kardiologischer Krankenhausärzte e.V. (ALKK), dem Bundesverband Niedergelassener Kardiologen e.V. (BNK), der Arbeitsgemeinschaft Niedergelassener Kinderkardiologen e.V. (ANKK) unter Mitarbeit der Arbeitsgruppe "Kongenitale Herzfehler im Erwachsenenalter" der DGK, des Bundesverbandes Herzkrankte Kinder e.V. (BVHK) sowie der Bundesvereinigung Jugendliche und Erwachsene

mit Angeborenem Herzfehler e.V. (JEMAH) und der Deutschen Herzstiftung e.V .. <<http://www.kinderkardiologie.org/dgpkAkademieEMAH.shtml>>

Die Zahl der Fachärzte mit der Schwerpunktbezeichnung Kardiologie und dieser Zusatzbezeichnung ist bisher noch sehr gering, die Betreuung dieser Patientengruppe erfolgt deshalb überwiegend bei entsprechend spezialisierten Kinderkardiologen. Durch die Ergänzung der Liste wäre es den beteiligten Spezialisten, hier ausschließlich Kinderkardiologen mit der Zertifizierung zur Behandlung Erwachsener mit angeborenen Herzfehlern, möglich, ihre Patienten entsprechend den etablierten Behandlungsabläufen weiter zu betreuen.

Bewertung

Wie der Stellungnehmer zutreffend bemerkt, ist Sildenafil nicht für die Behandlung von angeborenen Herzfehlern bei Kindern zugelassen. Im EPAR finden sich folgende Informationen zum Zulassungsstatus von Revatio bei Kindern: "The safety and efficacy of sildenafil in children with pulmonary hypertension is not yet known, but it is being evaluated in 2 ongoing paediatric trials. An indication for paediatric patients was not requested in the current application." (Seite 10, EPAR Revatio <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Revatio/30895705en6.pdf>).

Bosentan besitzt eine Zulassung für die Behandlung von PAH in Assoziation mit kongenitalen Herzfehlern und Eisenmenger-Physiologie. Daher sind im Richtlinientext zu Bosentan Fachärzte für „Kinder- und Jugendmedizin Schwerpunkt Kinderkardiologie“ sowie für „Kinderheilkunde Schwerpunkt Kinderkardiologie“ bei den Anforderungen an die Ärztinnen und Ärzte für besondere Arzneimitteltherapie aufgelistet.

Das Verfahren zur Verordnung besonderer Arzneimittel ist nicht geeignet, den Off-Label-Use von Arzneimitteln zu regeln.

Beschluss

Keine Änderung

Herr Prof. Dr. Berger, Präsident der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie, hat sich nach Ablauf der Frist zur geplanten Richtlinienänderung geäußert.

3. Einwand

Mit der Veröffentlichung obiger Stellungnahme wird die Voraussetzung der Ärzte, die Sildenafil zur Behandlung der pulmonalarteriellen Hypertension verschreiben dürfen, definiert. [...] Diese Aufzählung ist insofern unvollständig, da die Fachärzte für Kinder- und Jugendmedizin mit dem Schwerpunkt Kinderkardiologie fehlen. In unserem Fachgebiet werden mit hoher Expertise Patienten mit pulmonal-arterieller Hypertension behandelt, vornehmlich im Kindes- und Jugendalter, aber auch zunehmend bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern im Erwachsenenalter. Gerade auch für die Patientengruppe der Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern (EMAH) wurde eine Zertifizierung durch die Fachgesellschaften DGPK, DGK, und DGTHG erarbeitet, die die hohe Expertise des Zertifizierungsinhabers für die EMAH Patienten beinhaltet

(<http://www.kinderkardiologie.org/dgpkAkademieEMAH.shtml>). Gerade diese Patienten profitieren von Einzel- und / oder Kombinationstherapien der gängigen Widerstandssenkern im Pulmonalkreislauf, natürlich auch von Sildenafil, auch wenn es im Kindesalter formal noch keine Zulassung des Sildenafil gibt, was jedoch im logischen Umkehrschluss nicht die Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern betrifft. Dies erfordert folglich die Erweiterung des Facharztes. Wir beantragen daher auch in Anlehnung an das vorbenannte Schreiben die Auflistung

- Fachärztin oder Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin mit Schwerpunkt Kinderkardiologie

unter der Definition der Anforderungen an die Ärztin oder den Arzt für besondere Arzneimitteltherapie.

Bewertung

Siehe Bewertung zu Einwand 2.

Beschluss

Keine Änderung