



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

Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Regadenoson

Vom 29. März 2012

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	2
1	Rechtsgrundlage.....	2
2	Eckpunkte der Entscheidung	2
3	Verfahrensablauf	4
4	Beschluss	7
B.	Bewertungsverfahren	13
1	Bewertungsgrundlagen.....	13
2	Bewertungsentscheidung.....	13
3	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	13
4	Nutzenbewertung.....	15
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	16
1	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	17
2	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	19
3	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	20
4	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung	20
5	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	20
5.1	Stellungnahme der Rapidscan Pharma Solutions EU Ltd.....	20
5.2	Stellungnahme des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)	32
5.3	Stellungnahme des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI).....	41
5.3	Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH	46
D.	Anlagen	53
1	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	53
2	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	68

A. Tragende Gründe und Beschluss

1 Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt auf Grund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgende Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das IQWiG mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2 Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Regadenoson wurde am 15. April 2011 erstmalig in Verkehr gebracht. Zum 14. Oktober 2011 wurde nach der Übergangsregelung gemäß § 10 Abs.1 und 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) das abschließende Dossier zu diesem Wirkstoff beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat nach Einreichung des Dossiers festgestellt, dass der pharmazeutische Unternehmer die nach § 35a Abs.1 i.V.m. 5. Kapitel § 9 VerfO für die Nutzenbewertung des Arzneimittels erforderlichen Nachweise nicht vollständig

vorgelegt hat und damit der Zusatznutzen von Regadenoson im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt gilt. Die Nutzenbewertung wurde am 16. Januar 2012 auf den Internetseiten des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Nach Auswertung der durchgeführten Stellungnahmeverfahren ist der G-BA zu folgendem Ergebnis gelangt:

Der pharmazeutische Unternehmer hat die für die Nutzenbewertung von Regadenoson erforderlichen Nachweise nicht vollständig vorgelegt. Damit gilt der Zusatznutzen des Arzneimittels gegenüber der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Abs.1 Satz 5 SGB V). Vorliegend fehlt es an der für die Bewertung des Zusatznutzens erforderlichen bibliographischen Literaturrecherche. Die bibliographische Literaturrecherche dient dazu, sicherzustellen, dass das zur Beantwortung der Fragestellung verfügbare Erkenntnismaterial vollständig vorliegt, mithin der G-BA in die Lage versetzt wird, in nachvollziehbarer Weise feststellen zu können, ob der pharmazeutische Unternehmer der ihm nach § 4 Abs.6 AM-NutzenV obliegenden Verpflichtung nachgekommen ist, alle für die konkrete Fragestellung der Nutzenbewertung relevanten Studien zu ermitteln. Die bibliographische Literaturrecherche stellt einen essentiellen Bestandteil der Methodik und der Standards der evidenzbasierten Medizin dar, auf deren Grundlage der Zusatznutzen darzulegen und nachzuweisen ist (vgl. § 7 Abs. 2 Satz 5 AM-NutzenV). Da die bibliographische Literaturrecherche durch den pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt wurde, kann die Vollständigkeit des Studienpools nicht beurteilt werden. Ausgehend davon, dass der Zusatznutzen vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier in einer dem in Modul 4 festgelegten Anforderungen entsprechenden Weise darzulegen und nachzuweisen ist (vgl. § 4 Abs. 1 Satz 1 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kap., § 9 Abs. 2 Satz 2 VerfO), mithin dem pharmazeutischen Unternehmer die Darlegungs- und Beweislast für den Nachweis eines Zusatznutzens obliegt, ist der G-BA nicht verpflichtet, anstelle des pharmazeutischen Unternehmers die Vollständigkeit des eingereichten Erkenntnismaterials nach Maßgabe der in der Verfahrensordnung festgelegten Anforderungen zu überprüfen. Eine Bewertung des Zusatznutzens von Regadenoson wurde vor dem Hintergrund der fraglichen Vollständigkeit des Studienpools nicht vorgenommen.

Legt ein pharmazeutischer Unternehmer die für die Nutzenbewertung eines Arzneimittels nach § 35a SGB V erforderlichen Nachweise nicht vollständig vor, können diese im laufenden Bewertungsverfahren nicht mehr nachgeschoben und berücksichtigt werden. Dies folgt aus § 35a Abs.1 Satz 4 SGB V, der für den Fall einer unterbliebenen oder nicht vollständigen Vorlage der erforderlichen Nachweise anordnet, dass der Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels als nicht belegt gilt. Damit korrespondiert die Regelung in § 4 Abs.4 Satz 1 AM-NutzenV, wonach der G-BA (nur) fristgerecht eingereichte Unterlagen zu berücksichtigen hat. Hinsichtlich der Berücksichtigung der fehlenden Nachweise im laufenden Bewertungsverfahren ist dem G-BA damit kein Ermessen eingeräumt. Dem entsprechend bestimmt 5.Kapitel, § 17 Abs.1 Satz 2 VerfO, dass, wenn der pharmazeutische Unternehmer trotz Aufforderung zu dem für die Vorlage des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt die erforderlichen Nachweise nicht oder nicht vollständig vorlegt, der G-BA die Feststellung trifft, dass der Zusatznutzen des Arzneimittels als nicht belegt gilt.

Dies gilt ausnahmsweise nicht, wenn das Arzneimittel in der Nutzenbewertung unter Gesichtspunkten bewertet wird, die für den pharmazeutischen Unternehmer nicht vorhersehbar waren. In solchen Fällen besteht die Möglichkeit, im Stellungnahmeverfahren ergänzende Bewertungen einzureichen, die vom G-BA bei der abschließenden Entscheidung berücksichtigt werden.

Die Möglichkeit, gestützt auf die Nachreichung nicht vollständig vorgelegter Nachweise, eine erneute Nutzenbewertung zu beantragen, besteht nicht. Dies folgt aus § 35a Abs.5 SGB V, der abschließend regelt, unter welchen Voraussetzungen eine erneute Nutzenbewertung beantragt werden kann. Danach kann der pharmazeutische Unternehmer eine erneute Nutzenbewertung beantragen, wenn er die Erforderlichkeit wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse nachweist. Ausgehend vom Sinn und Zweck der Norm vermögen danach nur solche, in der Regel durch wissenschaftlich einwandfrei geführte klinische Studien vermittelte Erkenntnisse, eine erneute Nutzenbewertung zu rechtfertigen, die sich zeitlich nach dem Beschluss über die Nutzenbewertung ergeben haben.

Abweichend von diesem Grundsatz hält es der G-BA ausnahmsweise in der Anfangsphase nach Inkrafttreten der maßgeblichen gesetzlichen und untergesetzlichen Regelungen zur frühen Nutzenbewertung vor dem Hintergrund der Neuheit des Bewertungsverfahrens und der daraus möglicherweise resultierenden Einstellungsschwierigkeiten im Hinblick auf die im 5.Kapitel der Verfahrensordnung festgelegten Anforderungen unter Berücksichtigung des Verhältnismäßigkeitsgrundsatzes für angemessen, pharmazeutischen Unternehmern, deren Dossier als nicht vollständig im Sinne des §35a Abs.1 Satz 5 SGB V beurteilt worden ist, in analoger Anwendung des § 35a Abs.5 SGB V die Möglichkeit einzuräumen, ein Jahr nach dem Beschluss gemäß § 35a Abs.3 i.V.m. Abs.1 Satz 5 SGB V, eine erneute Nutzenbewertung unter Vorlage eines um die fehlenden Nachweise vervollständigten Dossiers zu beantragen.

Darüber hinaus führte die Auswertung der Stellungnahmeverfahren zu keiner Änderung der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Ermittlung der Patientenzahlen erfolgte auf der Grundlage der Anzahl von 132.412 im Jahr 2009 zu Lasten der GKV erbrachten Stress-Myokardperfusionsaufnahmen (nach Lindner 2011). Mithilfe der publizierten Schätzung des Anteils der pharmakologischen Stress-Auslösung von 31% (Lindner 2011) wurde die Zahl von 41.048 pharmakologischen Stress-Myokardperfusionsaufnahmen ermittelt.

3 Verfahrensablauf

Am 15. April 2011 wurde Regadenoson in die große deutsche Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) aufgenommen, der pharmazeutische Unternehmer Rapiscan Pharma Solutions EU ltd. wurde mit Schreiben vom 21 April 2011 aufgefordert, für den Wirkstoff Regadenoson ein Dossier einzureichen.

Der pharmazeutische Unternehmer hat in einem am 7. Juli 2011 beim G-BA eingegangenen Schreiben beansprucht, den Wirkstoff aus der Lauer Taxe entfernt zu haben.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 13. Juli 2011 die zweckmäßige Vergleichstherapie für Regadenoson festgelegt.

Der G-BA teilte dem pharmazeutischen Unternehmer am 15. Juli 2011 mit, dass er an der Festlegung des maßgeblichen Zeitpunkts für das Inverkehrbringen aufgrund des erstmaligen Eintrags in die Lauer-Taxe festhält.

Das Dossier wurde am 14. Oktober 2011 eingereicht.

Der G-BA stellte bei der formalen Prüfung des Dossiers fest, dass der pharmazeutische Unternehmer die für die Nutzenbewertung von Regadenoson erforderlichen Nachweise zum maßgeblichen Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers nicht vorgelegt hat, so dass nach der Beratung der Ergebnisse der Prüfung im Unterausschuss am 3. November 2011 das Dossier als nicht vollständig beurteilt wurde.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 16. Januar 2012 auf der Internetseite des G-BA veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet mit Frist zur Abgabe von Stellungnahmen bis zum 6. Februar 2012.

Die mündliche Anhörung fand am 21. Februar 2012 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss „Arzneimittel“ eine Arbeitsgruppe beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung der AG § 35a am 13. März 2012 sowie in der Sitzung des Unterausschusses am 19. März 2012 abschließend beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 29. März 2012 die Änderung der AM-RL beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf:

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG § 35a	5. Juli 2011	Ermittlung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
UA Arzneimittel	13. Juli 2011	Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Beratung des Aufrechterhaltens des 15. April 2011 als maßgeblicher Zeitpunkt
UA Arzneimittel	3. November 2011	Feststellung der Unvollständigkeit des Dossiers, Vorbereitung der Nutzenbewertung des G-BA
UA Arzneimittel	17. November 2011	Erneute Beratung zur festgestellten Unvollständigkeit des Dossiers
UA Arzneimittel	21. Februar 2012	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	13. März 2012	Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung
UA Arzneimittel	19. März 2012	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage
Plenum	29. März 2012	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 29. März 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss
gem. § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hess

4 Beschluss

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel – Richtlinie (AM-RL) : Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Regadenoson

Vom 29. März 2012

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 29. März 2012 beschlossen, die 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] vom 31. März 2009, zuletzt geändert am 15. März 2012 (BAnz AT 16.04.2012 B6), wie folgt zu ändern:

- I. **Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Regadenoson wie folgt ergänzt:**

Regadenoson

Beschluss vom: 29. März 2012

In Kraft getreten am: 30. März 2012

BAnz AT 16.04.2012 B6

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Dieses Arzneimittel ist ein Diagnostikum. Rapiscan® ist ein selektiver koronarer Vasodilatator und wird als pharmakologischer Stressauslöser für Myokardperfusionsaufnahmen (myocardial perfusion imaging, MPI) mit Radionukliden bei erwachsenen, nicht ausreichend körperlich belastbaren Patienten angewendet.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Adenosin

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Adenosin:

Da die für die Nutzenbewertung von Regadenoson erforderlichen Nachweise nicht vollständig vorgelegt worden sind, gilt der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V).

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Myokardperfusionsaufnahmen mit pharmakologischer Stressauslösung:

ca. 41.000 Untersuchungen/jährlich

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

4. Therapiekosten

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus
Regadenoson (Rapiscan®)	1 x pro Myokardperfusionsaufnahme
Adenosin	1 x pro Myokardperfusionsaufnahme

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung	Verbrauch pro Myokardperfusionsaufnahme (70 kg Körpergewicht)
Regadenoson (Rapiscan®)	80 µg/ml	5 ml	5 ml
Adenosin Injektionslösung (Adenosin Life Medical®)	5 mg/ml	10 x 10 ml	5 min x 2,0 ml/ min: 10 ml
		10 x 50 ml	

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Abschläge
Regadenoson (Rapiscan®)	98,87 €	85,64 € (2,05 € ¹ , 11,18 ²)
Adenosin Injektionslösung (Adenosin Life Medical®) ² (10 x 10 ml Amp.)	328,77 €	286,44 € ² (2,05 € ¹ , 40,28 € ²)
Adenosin Injektionslösung (Adenosin Life Medical®) ² (10 x 50 ml Amp.)	931,21 €	812,64 € ² (2,05 € ¹ , 116,52 € ²)

¹ Rabatt nach § 130 SGB V

² Rabatt nach § 130a SGB V

Stand Lauer-Taxe 01. März 2012

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Myokardperfusionsaufnahme
Regadenoson (Rapiscan®)	85,64 €
Adenosin (Adenosin Life Medical®) (10 x 10 ml Amp.)	28,64 €
Adenosin (Adenosin Life Medical®) (10 x 50 ml Amp.)	16,25 €

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf der Homepage des Gemeinsamen Bundesausschusses am 30. März 2012 in Kraft.

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

Berlin, den 29. März 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hess

5. Anhang

5.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln
mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Regadenoson**

Vom 29. März 2012

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 29. März 2012 beschlossen, die 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 vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 15. März 2012 (BAnz AT 16.04.2012 B6), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Regadenoson wie folgt ergänzt:

Regadenoson

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Dieses Arzneimittel ist ein Diagnostikum. Rapiscan® ist ein selektiver koronarer Vasodilatator und wird als pharmakologischer Stressauslöser für Myokardperfusionsaufnahmen (myocardial perfusion imaging, MPI) mit Radionukliden bei erwachsenen, nicht ausreichend körperlich belastbaren Patienten angewendet.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Adenosin

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Adenosin:

Da die für die Nutzenbewertung von Regadenoson erforderlichen Nachweise nicht vollständig vorgelegt worden sind, gilt der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V).

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Myokardperfusionsaufnahmen mit pharmakologischer Stressauslösung:

ca. 41 000 Untersuchungen/jährlich

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

4. Therapiekosten

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus
Regadenoson (Rapiscan®)	1 x pro Myokardperfusionsaufnahme
Adenosin	1 x pro Myokardperfusionsaufnahme

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung	Verbrauch pro Myokardperfusionsaufnahme (70 kg Körpergewicht)
Regadenoson (Rapiscan®)	80 µg/ml	5 ml	5 ml
Adenosin Injektionslösung (Adenosin Life Medical®)	5 mg/ml	10 x 10 ml	5 min x 2,0 ml/min: 10 ml
		10 x 50 ml	



Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Abschläge
Regadenoson (Rapiscan [®])	98,87 €	85,64 € (2,05 € ¹ , 11,18 ²)
Adenosin Injektionslösung (Adenosin Life Medical [®]) ² (10 x 10 ml Amp.)	328,77 €	286,44 € ² (2,05 € ¹ , 40,28 € ²)
Adenosin Injektionslösung (Adenosin Life Medical [®]) ² (10 x 50 ml Amp.)	931,21 €	812,64 € ² (2,05 € ¹ , 116,52 € ²)

¹ Rabatt nach § 130 SGB V

² Rabatt nach § 130a SGB V

Stand Lauer-Taxe: 1. März 2012

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Myokardperfusionsaufnahme
Regadenoson (Rapiscan [®])	85,64 €
Adenosin (Adenosin Life Medical [®]) (10 x 10 ml Amp.)	28,64 €
Adenosin (Adenosin Life Medical [®]) (10 x 50 ml Amp.)	16,25 €

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf der Homepage des Gemeinsamen Bundesausschusses am 30. März 2012 in Kraft.

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

Berlin, den 29. März 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Hess

B. Bewertungsverfahren

1 Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 14. Oktober 2011 ein Dossier zum Wirkstoff Regadenoson eingereicht. Der G-BA hat, da die für die Nutzenbewertung von Regadenoson erforderlichen Nachweise zum maßgeblichen Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens nicht vollständig vorgelegt worden sind, festgestellt, dass der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt gilt..

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 16. Januar 2012 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2 Bewertungsentscheidung

3 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zugelassene Anwendungsgebiete von Regadenoson (Rapiscan®) gemäß der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels:

Dieses Arzneimittel ist ein Diagnostikum.

Rapiscan® ist ein selektiver koronarer Vasodilatator und wird als pharmakologischer Stressauslöser für Myokardperfusionsaufnahmen (myocardial perfusion imaging, MPI) mit Radionukliden bei erwachsenen, nicht ausreichend körperlich belastbaren Patienten angewendet.

Weitere für die pharmakologischer Stressauslöser für Myokardperfusionsaufnahmen zugelassene Wirkstoffe (gegebenenfalls nur für Teilgebiete):

Adenosin

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

„Die in der Anlage XII zur zweckmäßigen Vergleichstherapie getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.“

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

zweckmäßige Vergleichstherapie ist Adenosin.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

- (1) Adenosin ist nach Fachinformation indiziert zur pharmakologischen Provokation einer Myokardischämie in Verbindung mit Myokardszintigraphie (Thallium oder Technetium) oder Echokardiographie in Fällen, bei denen andere pharmakologische Stress-Mittel nicht anwendbar sind.
- (2) Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.
- (3) Durch den G-BA wurde bisher für mögliche Vergleichstherapien kein patientenrelevanter Nutzen festgestellt.
- (4) Adenosin ist auf Basis der Ausführungen unter den Punkten 1-3 und nach Durchführung einer Literaturrecherche nach dem allgemeinen Stand der medizinischen Erkenntnisse die zweckmäßige Therapie für die pharmakologische Stressauslösung für Myokardperfusionsaufnahmen (myocardial perfusion imaging, MPI) mit Radionukliden bei erwachsenen, nicht ausreichend körperlich belastbaren Patienten.
- (5) Mehrere Alternativen bestehen nicht.

4 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses „Arzneimittel“ zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

- a) Pharmakologische Stressauslösung für Myokardperfusionsaufnahmen (myocardial perfusion imaging, MPI) mit Radionukliden bei erwachsenen, nicht ausreichend körperlich belastbaren Patienten:

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Adenosin

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Adenosin:

Da die für die Nutzenbewertung von Regadenoson erforderlichen Nachweise nicht vollständig vorgelegt worden sind, gilt der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V).

- 1) Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen**

Myokardperfusionsaufnahmen mit pharmakologischer Stressauslösung:

ca. 41.000 Untersuchungen/jährlich.

- 2) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

- 3) Therapiekosten**

Bei der Kostenberechnung handelt es sich um eine deskriptive rechnerische Gegenüberstellung der laut Fachinformationen entstehenden Kosten. Die Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden für 2 Packungsgrößen (10*10 ml bzw. 10*50 ml) dargestellt.

Die Ermittlung der Patientenzahlen erfolgte auf der Grundlage der Anzahl von 132.412 im Jahr 2009 zu Lasten der GKV erbrachten Stress-Myokardperfusionsaufnahmen (nach Lindner 2011). Mithilfe der publizierten Schätzung des Anteils der pharmakologischen Stress-Auslösung von 31% (Lindner 2011) wurde die Zahl von 41.048 pharmakologischen Stress-Myokardperfusionsaufnahmen ermittelt.

Zur Ermittlung des Verbrauchs wurde entsprechend dem Standardpatienten (Bundesamt für Strahlenschutz 2010)¹ ein Körpergewicht von 70 kg zugrunde gelegt.

¹ Bundesamt für Strahlenschutz. Bekanntmachung der aktualisierten diagnostischen Referenzwerte für diagnostische und interventionelle Röntgenuntersuchungen. 2010.

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 Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1 Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Wirkstoff: Regadenoson - Gemeinsamer Bundesausschuss

Page 1 of 2

Informationsarchiv | Frühe Nutzenbewertung (§ 35a SGB V)

Wirkstoff: Regadenoson

Steckbrief

- Wirkstoff: Regadenoson
- Handelsname: Rapiscan®
- Therapeutisches Gebiet: Myokardperfusionsaufnahmen
- Pharmazeutischer Unternehmer: Rapiscan Pharma Solutions EU Ltd.

Fristen

- Beginn des Verfahrens: 15.04.2011
- Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens: 16.01.2012
- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 06.02.2012
- Beschlussfassung: Ende März 2012

Bemerkungen

unterliegt der Übergangsfrist nach § 10 AM-NutzenV

Die Nutzenbewertung wurde am 16.01.2012 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(13,2 kB\)](#)

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 06.02.2012
- Mündliche Anhörung: 21.02.2012

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist per E-Mail an nutzenbewertung35a@g-ba.de zu übermitteln.

Die Datenmenge pro E-Mail ist technisch auf max. 20 MB begrenzt - bitte teilen Sie größere Anhänge ggf. auf mehrere E-Mails auf.

Die Betreffzeile der E-Mail sollte folgende Angaben enthalten: *Stellungnahme - Regadenoson - 2011-04-15-D-024*

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/22/>

16.01.2012

- [Anlage III Word \(49,5 kB\)](#)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V 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 Ärztgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **06.02.2012** elektronisch an den G-BA (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Regadenoson - 2011-04-15-D-024*) zu richten. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln. Andere Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 21.02.2012 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 14.02.2012 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Ende März 2012). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Fußzeile

Stand: 16.01.12 [Letzte Änderungen \(als RSS-Feed\)](#)

<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/22/>

16.01.2012

2 Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Mündliche Anhörung am 21.02.2012 um 15:30 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Regadenoson**

Stand: 14.02.2012

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Therapiekosten auch im Vergleich zur jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie

3 Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Rapidscan Pharma Solutions EU Ltd. & Dr. Brent Blackburn	06.02.2012
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	06.02.2012
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.(BPI)	06.02.2012
Lilly Deutschland GmbH	31.01.2012

4 Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name	Anmeldung
Rapidscan Pharma Solutions EU Ltd. & Dr. Brent Blackburn	Hr. Dr. Lindner Hr. Semprich Hr. Dr. Forst Hr. Dr. Caeser Hr. Dr. Blackburn	13.02.2012
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	Hr. Dr. Throm Hr. Dr. Dintsios	07.02.2012
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)	Fr. Lietz	14.02.2012

5 Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

5.1 Stellungnahme der Rapidscan Pharma Solutions EU Ltd.

Datum	06.02.2012
Stellungnahme zu	Regadensoson/Rapiscan®
Stellungnahme von	Rapidscan Pharma Solutions EU Ltd

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Rapidscan Pharma Solutions EU Ltd</p>	<p>Der Gemeinsame Bundesausschuss kommt in seiner Nutzenbewertung vom 16.01.2012 zu Regadenoson zu der Schlussfolgerung, dass der Zusatznutzen nach §35a Abs. 1 Satz 5 SGB V nicht belegt ist.</p> <p>Als Grund für den nicht belegten Zusatznutzen führt der GBA ein unvollständiges Dossier an, da keine bibliographische Literaturrecherche vorgelegt wurde.</p> <p><u>Erwiderung Rapidscan Pharma Solutions EU Ltd</u></p> <p>Unter Berücksichtigung der in Modul 4, Abschnitt 4.2.1. genannten Komponenten, für die Bewertung und den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung, wurden Studien berücksichtigt, in denen Regadenoson im direkten Vergleich mit Adenosin als pharmakologischer Stressauslöser bei der Myokard-Perfusions-Szintigraphie untersucht wurde (CVT 5131, CVT 5132). Weiterhin wurden Studien berücksichtigt, in denen Regadenoson bei Patienten mit COPD/Asthma bronchiale als Begleiterkrankung untersucht wurde (CVT 5124, CVT 5125). Für diese Patientengruppe wird ein besonderer Zusatznutzen gegenüber Adenosin als zweckmäßige Vergleichstherapie in Anspruch genommen. Es wurden keine Studien berücksichtigt, in denen Regadenoson außerhalb des vorliegenden Anwendungsgebietes untersucht wurde. Weiterhin wurden keine Studien</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer hat die für die Nutzenbewertung von Regadenoson erforderlichen Nachweise nicht vollständig vorgelegt. Damit gilt der Zusatznutzen des Arzneimittels gegenüber der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Abs.1 Satz 5 SGB V). Vorliegend fehlt es an der für die Bewertung des Zusatznutzens erforderlichen bibliographischen Literaturrecherche. Die bibliographische Literaturrecherche dient dazu, sicherzustellen, dass das zur Beantwortung der Fragestellung verfügbare</p>

	<p>berücksichtigt die zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung noch nicht publiziert waren, was die Studien 3606-CL-3001, 3606-CL-3010 und 3606-CL-3002 von einer Berücksichtigung ausschloss.</p> <p>Die zusätzlich in den Studienregistern www.clinicaltrials.gov, www.clinicalstudyresults.org und www.apps.who.int/trialsearch/ durchgeführte Recherche bestätigte eine Gesamtzahl von vier klinischen Studien, auf die die oben genannten Kriterien zutrafen. Diese vier Studien wurden in der Nutzenbewertung berücksichtigt (Modul 4, Tabelle 4-4). Sie waren als Vollpublikationen verfügbar und sind zusammen mit den entsprechenden Studienreports in Modul 5 enthalten.</p> <p>Das vom GBA bemängelte Fehlen einer bibliographischen Literaturrecherche ist formal korrekt. Jedoch wurde die verfügbare relevante Literatur und die entsprechenden Studienreports vollständig in der Nutzenbewertung berücksichtigt.</p>	<p>Erkenntnismaterial vollständig vorliegt, mithin der G-BA in die Lage versetzt wird, in nachvollziehbarer Weise feststellen zu können, ob der pharmazeutische Unternehmer der ihm nach § 4 Abs.6 AM-NutzenV obliegenden Verpflichtung nachgekommen ist, alle für die konkrete Fragestellung der Nutzenbewertung relevanten Studien zu ermitteln. Die bibliographische Literaturrecherche stellt einen essentiellen Bestandteil der Methodik und der Standards der evidenzbasierten Medizin dar, auf deren Grundlage der Zusatznutzen darzulegen und nachzuweisen ist (vgl. § 7 Abs. 2 Satz 5 AM-NutzenV). Da die bibliographische Literaturrecherche durch den pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt wurde, kann die Vollständigkeit des Studienpools nicht beurteilt</p>
--	---	--

		<p>werden. Ausgehend davon, dass der Zusatznutzen vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier in einer dem in Modul 4 festgelegten Anforderungen entsprechenden Weise darzulegen und nachzuweisen ist (vgl. § 4 Abs. 1 Satz 1 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kap., § 9 Abs. 2 Satz 2 VerfO), mithin dem pharmazeutischen Unternehmer die Darlegungs- und Beweislast für den Nachweis eines Zusatznutzens obliegt, ist der G-BA nicht verpflichtet, anstelle des pharmazeutischen Unternehmers die Vollständigkeit des eingereichten Erkenntnismaterials nach Maßgabe der in der Verfahrensordnung festgelegten Anforderungen zu überprüfen. Eine Bewertung des Zusatznutzens</p>
--	--	--

		von Regadenoson wurde vor dem Hintergrund der fraglichen Vollständigkeit des Studienpools nicht vorgenommen.
Rapidscan Pharma Solutions EU Ltd	<p>Der Gemeinsame Bundesausschuss kommt in Anlage 1 seiner Nutzenbewertung vom 16.01.2012 zu Regadenoson zu der Schlussfolgerung, dass die Angaben zu der Anzahl der Patienten, zur qualitätsgesicherten Anwendung und den Therapiekosten nicht berücksichtigt werden konnten.</p> <p><u>Erwiderung Rapidscan Pharma Solutions EU Ltd</u></p> <p>Es ist Rapidscan Pharma Solutions EU Ltd. nicht bekannt, ob vom IQWiG eine vergleichende Bewertung von Regadenoson versus Adenosin als zweckmäßige Vergleichstherapie durchgeführt wurde. Rapidscan ist der Auffassung, dass die in Modul 3 enthaltenen Angaben zur Anzahl der Patienten (Abschnitt 3.2), zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4) und den Therapiekosten (Abschnitt 3.3) aussagefähig sind, um in einer Nutzenbewertung Berücksichtigung zu finden. Die in Modul 3 vorgelegten Daten erlauben eine vergleichende Diskussion gegenüber Adenosin, eine Abschätzung des möglichen Zusatznutzens und des Budgetrahmens. Das Fehlen von weitergehenden Erläuterungen zu den vom GBA festgestellten Schwächen in Modul 3 erlaubt allerdings keine direkte Stellungnahme zu den vom GBA kritisierten Aspekten der vorgelegten Daten, Berechnungen und Quellen. In Abschnitt 2 dieser Stellungnahme wird daher kurz auf die wesentlichen inhaltlichen Aspekte und Aussagen in den Abschnitten 3.2, 3.3 und 3.4 der</p>	<p>Die Ermittlung der Patientenzahlen erfolgte auf der Grundlage der Anzahl von 132.412 im Jahr 2009 zu Lasten der GKV erbrachten Stress-Myokardperfusionsaufnahmen (nach Lindner 2011). Mithilfe der publizierten Schätzung des Anteils der pharmakologischen Stress-Auslösung von 31% (Lindner 2011) wurde die Zahl von 41.048 pharmakologischen Stress-Myokardperfusionsaufnahmen ermittelt.</p>

	Nutzenbewertung eingegangen. Erforderliche Quellen und Literatur sind in Modul 5 der Nutzenbewertung enthalten.	
Rapidscan Pharma Solutions EU Ltd.	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u></p> <p>Der GBA hat in seiner Nutzenbewertung vom 10. Januar 2012 Adenosin als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt für die Verwendung als pharmakologischer Stressauslöser bei der Durchführung einer Myokard-Perfusions-Szintigraphie. Die beiden vorgelegten direkten Vergleichsstudien gegenüber Adenosin (CVT-5131 und CVT 5132) belegen die Vergleichbarkeit von Regadenoson und Adenosin in einer undifferenzierten Patientenpopulation. Für Patienten mit COPD/Asthma bronchiale als Begleiterkrankung besitzt Regadenoson ein Alleinstellungsmerkmal als pharmakologischer Stressauslöser, da für diese Patientengruppe keine zugelassene Alternative vorliegt. Ein Zusatznutzen bei Patienten mit COPD/Asthma bronchiale kann gegenüber Adenosin nicht bestimmt werden, da Adenosin kontraindiziert ist. Ebenso scheiden andere pharmakologische Substanzen grundsätzlich aus, da für sie keine Zulassung als pharmakologischer Stressauslöser in Verbindung mit der Myokard-Perfusions-Szintigraphie vorliegt. In zwei Plazebo kontrollierten klinischen Studien (CVT-5124 und CVT-5125) hat Regadenoson seine Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten mit COPD/Asthma bronchiale als Begleiterkrankung nachgewiesen. Mögliche weitere diagnostische Verfahren (z.B. Angiographie, Stress-Echo) liegen außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebiets und sind daher von einer Berücksichtigung ausgenommen.</p> <p>Rapidscan unterstützt die Berücksichtigung von Adenosin als zweckmäßige</p>	Stellungnahme hat keine Auswirkung auf den Beschluss oder dessen Begründung

	Vergleichstherapie	
--	--------------------	--

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
3	Rapidscan Pharma Solutions EU Ltd	<p><u>Anmerkung:</u> In der Anlage 1 zur Nutzenbewertung, Absatz 2 wird ausgeführt, dass die Angaben zur Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung, der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen, nicht berücksichtigt werden konnten.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Eine Änderung bzw. Kommentierung der Schlussfolgerung ist nicht möglich. Es sind keine ergänzenden Erläuterungen verfügbar, warum die vorgelegten Daten und Analysen nicht berücksichtigt werden konnten.</p> <p><u>Kommentar Rapidscan:</u> Rapidscan ist der Auffassung, dass die vorgelegten Angaben und Analysen aussagefähig sind und eine Einschätzung, der für Regadenoson relevanten Patientengruppen und ihrer Größe, erlauben. Angaben zur Definition und Größe der Patientenpopulation, sowie der Anzahl der zu erwartenden diagnostischen Untersuchungen, sind in Modul 3, Abschnitt 3.2.3 und Abschnitt 3.2.4 enthalten. Auf der Basis verfügbarer publizierter Quellen wird ausgeführt, dass die Gesamtzahl, der in Deutschland durchgeführten Myokard-Perfusions-Szintigraphien ca. 195.000/Jahr beträgt von denen ein Prozentsatz eine pharmakologisch ausgelöste</p>	<p>Da die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Nachweise zum Zusatznutzen nicht vollständig waren, hat der G-BA das eingereichte Dossier insgesamt nicht bei seiner Entscheidung berücksichtigt. Die Patientenzahlen wurden deshalb auf der Grundlage eigener Recherchen und Auswertungen ermittelt. Vorliegend erfolgte die Ermittlung der Patientenzahlen auf der Grundlage der Anzahl von 132.412 im Jahr 2009 zu Lasten der GKV erbrachten Stress-Myokardperfusionsaufnahmen (nach Lindner 2011). Mithilfe der publizierten Schätzung des Anteils der pharmakologischen Stress-Auslösung von 31%</p>

		<p>Stress Myokard-Perfusions-Szintigraphie erhält.</p> <p>Zusammenfassend bleibt festzuhalten, dass adäquate Informationen und Quellenangaben berücksichtigt wurden, um eine aussagefähige Definition und Anzahl der Patienten zu erhalten, die als Zielgruppe für Regadenoson in Frage kommen.</p>	<p>(Lindner 2011) wurde die Zahl von 41.048 pharmakologischen Stress-Myokardperfusionsaufnahmen ermittelt.</p>
3	Rapidscan Pharma Solutions EU Ltd	<p><u>Anmerkung:</u> In der Anlage 1 zur Nutzenbewertung, Absatz 3 wird ausgeführt, dass die Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung, nicht berücksichtigt werden konnten.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Eine Änderung bzw. Kommentierung der Schlussfolgerung ist nicht möglich. Es sind keine ergänzenden Erläuterungen verfügbar, warum der vorgelegte Risk-Management Plan in der Bewertung, nicht berücksichtigt werden konnte</p> <p><u>Kommentar Rapidscan:</u> Rapidscan ist der Auffassung, dass der vorgelegte Risk-Management Plan zu Regadenoson die notwendigen Maßnahmen zur Sicherheit der Patienten beschreibt. Der Plan wurde den europäischen Zulassungsbehörden in der vorliegenden Form präsentiert und akzeptiert.</p>	<p>Formulierung im Beschluss zu Regadenoson:</p> <p>„Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.“</p>
3	Rapidscan Pharma Solutions	<p><u>Anmerkung:</u> In der Anlage 1 zur Nutzenbewertung, Absatz 4 wird ausgeführt, daß die Angaben zu den Therapiekosten nicht</p>	<p>Die Therapiekosten wurden im Beschluss auf der Grundlage</p>

	EU Ltd	<p>berücksichtigt werden konnten</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Eine Änderung bzw. Kommentierung der vorgelegten Schlussfolgerung ist nicht möglich. Es sind keine ergänzenden Angaben verfügbar, warum die vorgelegten Daten und Analysen nicht berücksichtigt werden konnten.</p> <p><u>Kommentar Rapiscan:</u> Rapiscan ist der Auffassung, daß die vorgelegten Angaben und Analysen aussagefähig sind und eine Einschätzung der Kosten ermöglichen, die auf die pharmakologische Stressauslösung entfallen. Angaben zu den Kosten des zu bewertenden Arzneimittels, den Kosten für zusätzlich notwendige GKV Leistungen und den Jahrestherapiekosten sind in Modul 3 in den Abschnitten 3.3.3, 3.3.4 und 3.3.5 enthalten.</p> <p>Ein Vial Regadenoson (5ml) ist ausreichend zur pharmakologischen Stressauslösung pro Patient. Die peripher intravenöse Verabreichung von Regadenoson dauert ca. 10sec. Adenosin wird intravenös verabreicht, mit einer Dosis von 140µg/kg/min, über einen Zeitraum von 6min, wofür eine Infusionspumpe erforderlich ist. Zur Verabreichung von Adenosin sind zudem separate IV-Zugänge empfohlen, um Adenosin und den radioaktiven Marker separat zu applizieren.</p> <p>Für Adenosin entstehen unterschiedliche Kosten pro Patient durch die gewichtsbezogene Verabreichung. Für einen Patient mit 83kg Körpergewicht (entspricht dem durchschnittlichen Gewicht der Patienten, die in die klinischen Studien eingeschlossen wurden)</p>	<p>der Angaben der Lauer-Taxe, Stand 1. März 2012 und den jeweiligen Fachinformationen von Regadenoson (Rapiscan®) und der zweckmäßigen Vergleichstherapie dargestellt.</p>
--	--------	--	---

		<p>werden 69.700µg appliziert, wofür drei Vials Adenosin erforderlich sind. Für Patienten >107kg Körpergewicht sind >90.000µg Adenosin erforderlich, was den Inhalt von 4 Vials erfordert.</p> <p>Die leicht unterschiedlichen Kosten, zwischen Regadenoson und Adenosin, für einen durchschnittlichen Patienten mit 83kg Körpergewicht, werden überwiegend ausgeglichen durch höhere Verbrauchskosten im Zusammenhang mit der Verabreichung von Adenosin (z.B. Einsatz einer Infusionspumpe, Notwendigkeit von zwei IV-Zugängen, Notwendigkeit einer extension line). Diese Kosten fallen für Regadenoson nicht an. Weitere kostenrelevante Faktoren, zugunsten Regadenoson, sind die Einfachheit der Handhabung (keine Dosiskalkulation erforderlich, geringer Koordinationsaufwand), eine geringe Personalbindung und reduzierte Fehlerwahrscheinlichkeit bei der Verabreichung des pharmakologischen Stressauslösers. Patientenseitig führt die vereinfachte Handhabung zu einer besseren Verträglichkeit und Sicherheit von Regadenoson.</p> <p>Zusammenfassend bleibt festzuhalten, dass Regadenoson sich vorteilhaft von Adenosin unterscheidet, keine höheren Kosten verursacht und auch bei Patienten mit COPD/Asthma bronchiale zum Einsatz kommen kann.</p>	
	<p>Rapidsan Pharma Solutions EU Ltd</p>	<p><u>Verträglichkeit von Regadenoson</u></p> <p>Fortlaufend erhobene Pharmacovigilance Daten von mehr als 6 Millionen Patienten die Regadenoson erhalten haben bestätigen die bevorzugte Risiko-Nutzen Bewertung</p>	<p>Stellungnahme hat keine Auswirkung auf den Beschluss oder dessen Begründung</p>

	<p>Von 2015 Patienten in Phase III Studien, die entweder Regadenoson oder Adenosin erhielten, liegen Safety Daten vor. Im Vergleich zu Adenosin ist Regadenoson assoziiert mit einer geringeren Inzidenz an Hitzewallungen, Brustschmerz, Angina Pectoris und einer erhöhten Inzidenz an Kopfschmerz.</p> <p>Da die Dokumentation von unerwünschten Ereignissen in der Regel nicht differenziert zwischen unterschiedlichen Schweregraden und Dauer wurde ein spezieller Fragebogen angewandt um Daten zur Verträglichkeit zu erheben. Nach Verabreichung der verblindeten Studienmedikation wurden die Patienten gebeten, zwei Fragen zu beantworten: (1) Wie fühlen Sie sich? (2) Wie beurteilen Sie den Test im Vergleich zur Adenosin-Gabe während der baseline.</p> <p>Alle Patienten erhielten während der baseline Adenosin open label verabreicht. Dies wurde gefolgt von der randomisierten Gabe der Studienmedikation (Regadenoson oder Adenosin). Patienten fühlten sich besser nach Gabe von Regadenoson im Vergleich zu Adenosin während der randomisierten Studienphase ($p < 0,001$). Patienten die Regadenoson als verblindete Studienmedikation erhalten hatten fühlten sich besser als Patienten die Adenosin erhalten hatten, jeweils im Vergleich zur Adenosin-Gabe während der baseline ($p < 0,001$). Auf der Basis dieser Daten folgt, daß Regadenoson besser toleriert wird als Adenosin.</p>	
--	---	--

5.2 Stellungnahme des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)

Datum	06.02.2012
Stellungnahme zu	Regadenoson (Rapiscan®)
Stellungnahme von	vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Inna Dabisch, Dr. Ch.-Markos Dintsios

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
vfa	<p>Einführung</p> <p>Am 16. Januar 2012 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für Regadenoson (Rapiscan®) von Rapiscan Pharma für die Myokardperfusionsaufnahmen veröffentlicht. Danach gilt ein Zusatznutzen dieses Diagnostikums im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Adenosin) als nicht belegt.</p> <p>Rapiscan® ist ein selektiver koronarer Vasodilatator und wird als pharmakologischer Stressauslöser zur Darstellung der Herzmuskeldurchblutung (Myocardial Perfusion Imaging/MPI) mit Radionukliden bei erwachsenen, nicht ausreichend körperlich belastbaren Patienten angewendet.</p> <p>Trotz Aufforderung hat der pharmazeutische Unternehmer die erforderlichen Nachweise für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V nicht vollständig vorgelegt. Daher kam das IQWiG zu dem Schluss, ein Zusatznutzen sei nicht belegt (Grundlage: § 35a Abs.1 Satz 5 SGB V).</p>	
vfa	<p>Transparenz</p>	

	<p>Für die Gewährleistung der allgemeinen Verfahrenstransparenz wäre es wünschenswert, eine ausreichende schriftliche Begründung zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie seitens des G-BA zeitnah zu erfahren.</p> <p>Denn die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (hier: Adenosin) kann weitreichende Konsequenzen für die betroffenen Diagnostika-Hersteller bedeuten.</p> <p>Allerdings handelt es sich beim Regadenoson (Rapiscan®) nicht um ein Medikament mit therapeutischer Wirkung, so dass im Rahmen der frühen Nutzenbewertung eine zweckmäßige Therapie festgelegt wird. Vielmehr sollte für Regadenoson als Diagnostikum ein zweckmäßiges Vergleichsverfahren benannt werden.</p>	
vfa	<p>Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Gemäß §35a SGB V, der Rechtsverordnung und Verfahrensordnung wird der Zusatznutzen für die Arzneimittel mit einer therapeutischen Wirkung ermittelt. Ein Diagnostikum ist kein Arzneimittel, das auf einen therapeutischen Erfolg abzielt. Daher kann der Begriff der zweckmäßigen Vergleichstherapie zum Regadenoson nicht angewendet werden.</p> <p>Darüber hinaus, sollen therapeutische Verbesserungen und die Therapiekosten für die GKV beschrieben werden. Das Gesetz stellt also eindeutig auf Therapeutika und medikamentöse Arzneimittel ab, und nicht auf Diagnostika, die zu Untersuchungszwecken verwendet werden.</p> <p>Im Falle von Regadenoson, das als Stressauslöser für</p>	<p>Der Einwand ist unbegründet. Den gesetzlichen Grundlagen zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen in § 35a SGB V lässt sich entnehmen, dass der Gesetzgeber Arzneimittel zur Erkennung von Krankheiten (Diagnostika) von der Nutzenbewertung nach § 35a Abs.1 SGB V nicht ausnehmen wollte. Ausgangspunkt dieser Beurteilung ist , dass der Wortlaut</p>

	<p>Myokardperfusionsaufnahmen eingesetzt wird, kann höchstens vom Vergleich der Verfahren gesprochen werden, wo dieses Diagnostikum nur als eine Komponente des Untersuchungsverfahrens von Relevanz ist.</p>	<p>der Regelung in § 35a Abs.1 Satz SGB V den sachgegenständlichen Geltungsbereich der Nutzenbewertung allgemein auf die Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen erstreckt („Der Gemeinsame Bundesausschuss bewertet den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.“), ohne den Untersuchungsgegenstand der Nutzenbewertung durch thematisch eingrenzende Zusätze auf die Behandlung einer Erkrankung in einem engeren Sinne zu beschränken. Dem entspricht die Begrifflichkeit in § 35a Abs.1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V, wonach der pharmazeutische Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu übermitteln hat. Auch der Begriff „medizinisch“ bzw. „Medizin“ umfaßt seiner Wortbedeutung nach das Erkennen von Krankheiten („Medizin als</p>
--	--	---

		<p>„Wissenschaft vom gesunden und kranken Menschen, von den Ursachen, Wirkungen und der Vorbeugung und Heilung der Krankheiten“ vgl. Psychrembel, Klinisches Wörterbuch, 262 Aufl., 2011, Seite 1281). Daraus ist zu schließen, dass der Begriff des Nutzens bzw. Zusatznutzens weit auszulegen ist in der Weise, dass sein Bedeutungsgehalt nicht nur das Verfahren der Behandlung einer Krankheit in einem engeren Sinne, sondern auch das der Erkennung von Krankheiten, d.h. die Diagnostik, mitumfaßt. Diese Auslegung steht schließlich auch in Einklang mit der systematischen Betrachtung der Regelung in § 35a Abs.1 Satz 1 SGB V. Die Nutzenbewertung nach § 35a Abs.1 Satz 1 SGB V dient der Konkretisierung des Wirtschaftlichkeitsgebotes bei der Versorgung von Versicherten mit Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Der Anspruch auf Versorgung mit Arzneimitteln ist in § 27 Abs.1 S.1 i.Vm. § 31</p>
--	--	--

		<p>Abs.1 S.1 SGB V geregelt. Danach haben Versicherte Anspruch auf Krankenbehandlung, wenn sie notwendig ist, um eine Krankheit zu erkennen, zu heilen, ihre Verschlimmerung zu verhüten oder Krankheitsbeschwerden zu lindern. Der Begriff der Krankenbehandlung umfaßt damit auch das Verfahren der Erkennung von Krankheiten; daraus folgt, dass der Anspruch auf Krankenbehandlung auch die Versorgung mit Arzneimitteln zur Erkennung von Krankheiten umfaßt. Ausgehend hiervon bezieht sich der sachgenständige Geltungsbereich der Nutzenbewertung nach § 35a Abs.1 S.1 SGB V auf Arzneimittel, die nicht nur in einem engeren Sinne der Therapie nach Diagnosestellung dienen, sondern auch zum Zwecke der Diagnostik eingesetzt werden.</p>
--	--	--

vfa	<p>Definition des Zusatznutzens</p> <p>Gemäß der Verfahrensordnung des G-BA, Kapitel 5 Abs. 2. § 5 (7) wird die therapeutische Bedeutung eines Zusatznutzens mittels solcher Kriterien definiert wie eine Heilung der Erkrankung, eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer, eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen oder die weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen (Erreichung des erheblichen Zusatznutzens).</p> <p>All diese Kriterien sind in Bezug auf ein diagnostisches Mittel nicht anwendbar. Folglich sind Diagnostika in einem Zusatznutzenverfahren fehlplatziert. Es sei denn, es erfolgt eine Modifikation und Anpassung der Definition des Zusatznutzens speziell für die diagnostischen Mittel.</p>	vgl. Stellungnahme zu dem vorangegangenen Einwand
vfa	<p>Unvollständigkeit des Dossiers</p> <p>Laut der vom G-BA veröffentlichten Nutzenbewertung des IQWiG zum Regadenoson gelte der Zusatznutzen nach der im § 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V angeordneten Rechtsfolge als nicht belegt, da das pharmazeutische Unternehmen die erforderlichen Nachweise für die Nutzenbewertung nach trotz Aufforderung nicht vollständig vorgelegt habe.</p> <p>Für eine bessere Nachvollziehbarkeit der Angemessenheit dieser Aussage und aufgrund der anstrebenden Transparenz würden wir in der Veröffentlichung des unvollständigen Dossiers seitens des G-BA erhebliche Vorteile sowohl für die pharmazeutischen Unternehmen als</p>	Grundsätzlich sollen mit dem Beschluss nach § 35a Abs.3 SGB V nur diejenigen Unterlagen veröffentlicht werden, auf die sich die Bewertung stützt. Da die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Nachweise zum Zusatznutzen nicht vollständig waren, hat der G-BA das eingereichte Dossier insgesamt nicht bei seiner Entscheidung berücksichtigt. Deshalb unterliegt es nicht der Veröffentlichungspflicht.

	auch für die Öffentlichkeit sehen.	
--	------------------------------------	--

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
		Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
		Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

5.3 Stellungnahme des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)

Datum	<< 06.02.2012 >>
Stellungnahme zu	Regadenoson
Stellungnahme von	Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Rapiscan® ist ein Diagnostikum. Zwar fällt ein Diagnostikum unter den Arzneimittelbegriff gem. § 2 Abs. 1 Nr. 2 b AMG, das der Pflicht zur Zulassung unterliegt und in diesem Rahmen Wirksamkeit, Qualität und Unbedenklichkeit nachweisen muss. Der Verwendungszweck ist jedoch die Erstellung einer Diagnose, im vorliegenden Fall durch Myokardperfusionsaufnahmen, und nicht die Heilung oder Linderung von Erkrankungen oder die Prophylaxe.</p> <p>Daher ist fraglich, ob die Zielstellung der frühen Nutzenbewertung, das Vorliegen eines therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzens eines Arzneimittels im Vergleich zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie zu bewerten, für ein Diagnostikum passt, da mit dem Produkt kein therapeutisches Ziel verfolgt wird.</p> <p>Da sich der G-BA entschieden hat, PUMA-Arzneimittel aus grundsätzlichen Erwägungen der frühen Nutzenbewertung zuzuführen, obwohl es sich bei diesen Arzneimitteln nicht um Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen handelt, würde der Verband es</p>	<p>Der Einwand ist unbegründet. Den gesetzlichen Grundlagen zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen in § 35a SGB V lässt sich entnehmen, dass der Gesetzgeber Arzneimittel zur Erkennung von Krankheiten (Diagnostika) von der Nutzenbewertung nach § 35a Abs.1 SGB V ausnehmen wollte. Ausgangspunkt dieser Beurteilung ist, dass der Wortlaut der Regelung in § 35a Abs.1 Satz SGB V den sachgegenständlichen Geltungsbereich der Nutzenbewertung allgemein auf die Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen erstreckt („Der Gemeinsame Bundesausschuss bewertet den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.“), ohne den Untersuchungsgegenstand der Nutzenbewertung durch thematisch eingrenzende Zusätze auf die Behandlung einer Erkrankung in einem engeren Sinne zu beschränken. Dem entspricht die Begrifflichkeit</p>

	<p>für sinnvoll erachten, in der G-BA-Verfahrensordnung auch klarzustellen, dass Produkte, die zwar formal einen Status als Arzneimittel haben, aber nicht der Therapie oder Prophylaxe einer Erkrankung, sondern der Diagnose dienen, nicht als Arzneimittel im Sinne von § 2 der G-BA-Verfahrensordnung anzusehen sind.</p> <p>Dies ist sicherlich auch damit zu begründen, dass dem ganzen Wesen der Nutzenbewertung nach und der Intention des Gesetzgebers folgend nur eine Bewertung von therapeutisch oder prophylaktisch wirkenden Arzneimitteln im Regime des § 35a SGB V sinnvoll ist. Dies ist bereits daran zu erkennen, dass schon der vom Gesetzgeber gewählte Begriff der „zweckmäßigen Vergleichstherapie“ eine therapeutische Verwendung des zu bewertenden Produktes impliziert, die bei einem Diagnostikum nicht gegeben ist.</p>	<p>in § 35a Abs.1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V, wonach der pharmazeutische Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu übermitteln hat. Auch der Begriff „medizinisch“ bzw. „Medizin“ umfaßt seiner Wortbedeutung nach das Erkennen von Krankheiten („Medizin als „Wissenschaft vom gesunden und kranken Menschen, von den Ursachen, Wirkungen und der Vorbeugung und Heilung der Krankheiten“ vgl. Psychrembel, Klinisches Wörterbuch, 262 Aufl., 2011, Seite 1281). Daraus ist zu schließen, dass der Begriff des Nutzens bzw. Zusatznutzens weit auszulegen ist in der Weise, dass sein Bedeutungsgehalt nicht nur das Verfahren der Behandlung einer Krankheit in einem engeren Sinne, sondern auch das der Erkennung von Krankheiten, d.h. die Diagnostik, mitumfaßt. Diese Auslegung steht schließlich auch in Einklang mit der systematischen Betrachtung der Regelung in § 35a Abs.1 Satz 1 SGB V. Die Nutzenbewertung nach § 35a Abs.1 Satz 1 SGB V dient der Konkretisierung des Wirtschaftlichkeitsgebotes bei der Versorgung von Versicherten mit Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Der Anspruch auf Versorgung mit Arzneimitteln ist in § 27 Abs.1 S.1 i.Vm. § 31 Abs.1 S.1 SGB V geregelt. Danach haben Versicherte Anspruch auf Krankenbehandlung, wenn sie notwendig ist,</p>
--	--	---

		<p>um eine Krankheit zu erkennen, zu heilen, ihre Verschlimmerung zu verhüten oder Krankheitsbeschwerden zu lindern. Der Begriff der Krankenbehandlung umfaßt damit auch das Verfahren der Erkennung von Krankheiten; daraus folgt, dass der Anspruch auf Krankenbehandlung auch die Versorgung mit Arzneimitteln zur Erkennung von Krankheiten umfaßt. Ausgehend hiervon bezieht sich der sachgenständige Geltungsbereich der Nutzenbewertung nach § 35a Abs.1 S.1 SGB V auf Arzneimittel, die nicht nur in einem engeren Sinne der Therapie nach Diagnosestellung dienen, sondern auch zum Zwecke der Diagnostik eingesetzt werden.</p>
--	--	---

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
		Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
		Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

5.3 Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH

Datum	27.01.2012
Stellungnahme zu	Regadenoson/ Rapiscan® - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGBV Dossierbewertung: Auftrag A11-22 vom 14.10.2011
Stellungnahme von	Lilly Deutschland GmbH Werner-Reimers-Straße 2-4 61352 Bad Homburg

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Lilly Deutschland GmbH	<p><u>Transparenz:</u> Da von einem Beschluss zur zweckmäßigen Vergleichstherapie/-verfahren (Adenosin) weitreichende Konsequenzen für die mittelbar und unmittelbar betroffenen Diagnostika Unternehmen ausgehen, wäre es wünschenswert, eine ausführliche schriftliche Begründung zu formulieren. Diese sollte im Idealfall zum Zeitpunkt der Festlegung der adäquaten Vergleichstherapie für die Öffentlichkeit einzusehen sein.</p>	Stellungnahme hat keine Auswirkung auf den Beschluss oder dessen Begründung
Lilly Deutschland GmbH	<p><u>Vergleichstherapie:</u> § 35a SGBV, die Rechtsverordnung und Verfahrensordnung stellen nach unserer Auffassung keine Rechtsgrundlage für eine frühe Nutzenbewertung eines Diagnostikums dar. Das Gesetz geht von der Bewertung des Zusatznutzens gegenüber einer Vergleichstherapie aus. Darüber hinaus, sollen die therapeutische Verbesserungen und die Kosten der Therapie für die GKV beschrieben werden. Das Gesetz stellt also eindeutig auf Therapeutika und „medikamentöse“ Arzneimittel ab und nicht auf Diagnostika.</p>	Der Einwand ist unbegründet. Den gesetzlichen Grundlagen zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen in § 35a SGB V lässt sich entnehmen, dass der Gesetzgeber Arzneimittel zur Erkennung von Krankheiten (Diagnostika) von der Nutzenbewertung nach § 35a Abs.1 SGB V ausnehmen wollte. Ausgangspunkt dieser Beurteilung ist, dass der Wortlaut der Regelung in § 35a Abs.1 Satz SGB V den sachgegenständlichen Geltungsbereich der Nutzenbewertung allgemein auf die Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen

	<p>Der Begriff Vergleichstherapie ist bei der Bewertung eines Diagnostikums nicht zweckgemäß. Ein therapeutischer Erfolg kann von einem Diagnostikum nicht erbracht werden. Allenfalls kann ein diagnostisches Vergleichsverfahren festgelegt werden, auf das gänzlich andere Kriterien zutreffen als ein Therapeutikum.</p> <p>Besser sollte von einem Vergleichsverfahren die Rede sein, da Regadenoson als Stressauslöser für Myokardperfusionsaufnahmen eingesetzt wird und somit nur eine Komponente dieses Untersuchungsverfahrens darstellt.</p>	<p>Wirkstoffen erstreckt („Der Gemeinsame Bundesausschuss bewertet den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.“), ohne den Untersuchungsgegenstand der Nutzenbewertung durch thematisch eingrenzende Zusätze auf die Behandlung einer Erkrankung in einem engeren Sinne zu beschränken. Dem entspricht die Begrifflichkeit in § 35a Abs.1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V, wonach der pharmazeutische Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu übermitteln hat. Auch der Begriff „medizinisch“ bzw. „Medizin“ umfaßt seiner Wortbedeutung nach das Erkennen von Krankheiten (Medizin als „Wissenschaft vom gesunden und kranken Menschen, von den Ursachen, Wirkungen und der Vorbeugung und Heilung der Krankheiten“ vgl. Psychrembel, Klinisches Wörterbuch, 262 Aufl., 2011, Seite 1281).). Daraus ist zu schließen, dass der Begriff des Nutzens bzw. Zusatznutzens weit auszulegen ist in der Weise, dass sein Bedeutungsgehalt nicht nur das Verfahren der Behandlung einer Krankheit in einem engeren Sinne, sondern auch das der Erkennung von Krankheiten, d.h. die Diagnostik, mitumfaßt. Diese Auslegung steht schließlich auch in Einklang mit der systematischen Betrachtung der Regelung in §</p>
--	---	---

		<p>35a Abs.1 Satz 1 SGB V. Die Nutzenbewertung nach § 35a Abs.1 Satz 1 SGB V dient der Konkretisierung des Wirtschaftlichkeitsgebotes bei der Versorgung von Versicherten mit Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Der Anspruch auf Versorgung mit Arzneimitteln ist in § 27 Abs.1 S.1 i.Vm. § 31 Abs.1 S.1 SGB V geregelt. Danach haben Versicherte Anspruch auf Krankenbehandlung, wenn sie notwendig ist, um eine Krankheit zu erkennen, zu heilen, ihre Verschlimmerung zu verhüten oder Krankheitsbeschwerden zu lindern. Der Begriff der Krankenbehandlung umfaßt damit auch das Verfahren der Erkennung von Krankheiten; daraus folgt, dass der Anspruch auf Krankenbehandlung auch die Versorgung mit Arzneimitteln zur Erkennung von Krankheiten umfaßt. Ausgehend hiervon bezieht sich der sachgenständige Geltungsbereich der Nutzenbewertung nach § 35a Abs.1 S.1 SGB V auf Arzneimittel, die nicht nur in einem engeren Sinne der Therapie nach Diagnosestellung dienen, sondern auch zum Zwecke der Diagnostik eingesetzt werden.</p>
Lilly Deutschland GmbH	<p><u>Definition des Zusatznutzens:</u> Die Verfahrensordnung des G-BA spricht rein von Therapievergleichen, was eine Anwendbarkeit auf Diagnostika unmöglich macht. Dies drückt sich beispielhaft besonders im Kapitel 5 Absatz 2 § 5 (7)</p>	<p>Stellungnahme hat keine Auswirkung auf den Beschluss oder dessen Begründung</p>

	<p>der Verfahrensordnung des G-BA aus. Hierbei wird zur Erreichung der höchsten Nutzenkategorie Heilung, erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer, oder eine langfristige Freiheit von Symptomen gefordert. All dies ist für ein Diagnostikum qua Definition unmöglich. Deshalb dürfen Diagnostika nicht in ein Nutzenverfahren eingeschlossen werden, sofern nicht die Nutzendefinition so geändert wird, dass sie auch auf Diagnostika zutreffend ist.</p>	
Lilly Deutschland GmbH	<p><u>Unvollständigkeit des Dossiers:</u> In der veröffentlichten Nutzenbewertung des IQWiG wird davon gesprochen, dass der pharmazeutische Unternehmer die erforderlichen Nachweise für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V dem G-BA trotz Aufforderung nicht vollständig vorgelegt hat. Dies impliziert, dass ein Dossier eingereicht wurde. Um für die Öffentlichkeit die Angemessenheit der von IQWiG und G-BA verkündeten Rechtsfolge nach § 35a Abs.1 Satz 5 SGB V beurteilen zu können, ist eine Veröffentlichung dieses unvollständigen Dossiers nötig und rechtlich geboten.</p>	<p>Grundsätzlich sollen mit dem Beschluss nach § 35a Abs.3 SGB V nur diejenigen Unterlagen veröffentlicht werden, auf die sich die Bewertung stützt. Da die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Nachweise zum Zusatznutzen nicht vollständig waren, hat der G-BA das eingereichte Dossier insgesamt nicht bei seiner Entscheidung berücksichtigt. Deshalb unterliegt es nicht der Veröffentlichungspflicht.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
		Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
		Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

D. Anlagen

1 Wortprotokoll der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

Mündliche Anhörung

gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des G-BA

hier: Wirkstoff Regadenoson

Sitzung im Hause
des Gemeinsamen Bundesausschusses
in Berlin
am 21. Februar 2012
von 15.38 Uhr bis 16.24 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Rapidscan Pharma Solutions EU Ltd.** und **Dr. Brent Blackburn:**

Herr Dr. Blackburn

Herr Dr. Lindner

Herr Semprich

Herr Dr. Forst

Herr Dr. Caeser

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Throm

Herr Dr. Dintsios

Angemeldete Teilnehmer für den **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI):**

Frau Lietz

Beginn der Anhörung: 15.38 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Meine sehr geehrte Dame! Meine Herren! Ich begrüße Sie zur vierten Anhörung des heutigen Tages. Ich würde zunächst gern feststellen, wer an dieser Anhörung teilnimmt: Herr Dr. Blackburn, Herr Dr. Lindner, Herr Semprich – Herr Dr. Forst ist entschuldigt – und Herr Dr. Caesar, alle von der Firma Rapidscan Pharma Solutions; Herr Dr. Throm und Herr Dr. Dintsios sind vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller; Frau Lietz ist vom Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie.

Ich begrüße Sie zu dieser Anhörung, die etwas aus dem Rahmen fällt, weil wir es hier nicht mit einem Dossier zu tun haben, zu dem das IQWiG eine Nutzenbewertung abgegeben hat. Vielmehr ist dieses Dossier vom Gemeinsamen Bundesausschuss als unvollständig und somit nicht bewertbar beurteilt worden. Von daher gilt nach dem Gesetz der Zusatznutzen als nicht belegt. Wir müssen das Verfahren trotzdem durchführen und eine Vergleichstherapie festsetzen; sie ist bereits festgesetzt worden. Auf dieser Grundlage sind dann die Verhandlungen mit dem GKV-Spitzenverband über den Erstattungsbetrag zu führen, wobei der Preis der Vergleichstherapie gleichzeitig die Obergrenze bei den dann zu führenden Verhandlungen darstellt.

Dazu wollen wir Sie hören. Sie haben dazu auch Stellung genommen. Sie haben ja ein Dossier eingereicht, aber dieses Dossier hat aus unserer Sicht erhebliche Mängel. Wir sind zwar in der Anfangsphase relativ großzügig mit Dossiers umgegangen, aber wir müssen auf bestimmte Dinge bestehen. Wenn Sie es ablehnen, uns eine bibliografische Literaturrecherche einzureichen, erschwert dies die Auswertung. Wir haben keine Amtsermittlungspflicht. Sie müssen in Ihrem Dossier den Zusatznutzen darlegen. Wenn Sie erhebliche Teile nicht einreichen und erwarten, dass wir das sozusagen in Eigenregie aufarbeiten, ist aus unserer Sicht eine Grenze überschritten. Wir können nicht immer großzügig sein; wir müssen die Grenzen einhalten. Das war der Grund, warum wir in diesem Fall zum ersten Mal entschieden haben, dass ein Dossier von uns nicht akzeptiert wird, weil es nicht vollständig ist. Sie haben jetzt natürlich die Möglichkeit, sich dazu zu positionieren. Ich gebe Ihnen gerne Gelegenheit, Ausführungen dazu zu machen. Wer möchte von Ihnen das Wort ergreifen? – Herr Caesar.

Herr Dr. Caesar (Rapidscan Pharma/Dr. Brent Blackburn):

Herr Dr. Hess, herzlichen Dank für die Möglichkeit, die Situation hier ein bisschen zu erklären. Ich möchte erst einmal eine grundsätzliche Frage stellen: Mit Dr. Blackburn haben wir hier einen englischsprachigen Teilnehmer. Können wir uns gegebenenfalls, wenn entsprechende Fragen gestellt werden, mit ihm auf Englisch kurzschließen?

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Natürlich, ja.

Herr Dr. Caesar (Rapidscan Pharma/Dr. Brent Blackburn):

Wunderbar. – Es ist sicherlich richtig, dass – dies haben wir auch in der Stellungnahme dargelegt – keine formelle Literaturrecherche im Dossier enthalten ist. Trotzdem sind wir der Auffassung, dass wir im Dossier die relevante Literatur zu Regadenoson und Adenosin in dem zweckmäßigen Anwendungsgebiet „Myocardial Perfusion *Imaging*“ berücksichtigt haben. Sie haben recht – so haben wir das auch in der Stellungnahme dargestellt –: Formal haben wir im Dossier keine Literaturrecherche. Wir wissen aber, dass wir die Literatur, die zu Adenosin und Regadenoson existiert, berücksichtigt haben. Ich sehe Ihren Punkt, möchte aber klarstellen: Es ist nicht so, dass wir keine Literaturrecherche durchgeführt haben.

Weiterhin möchte ich als einleitende Bemerkung Bezug nehmen auf die Nutzenbewertung vom 16. Januar. Dort haben Sie geschrieben, dass das Anwendungsgebiet für Regadenoson „Pharmacological Stress Myocardial Perfusion Imaging“ ist – so wurde es definiert – und dass als zweckmäßige Vergleichstherapie Adenosin ausgewählt worden ist. Wir haben in der Stellungnahme dargelegt, dass wir das auch so sehen, dass dies der Vorstellung und Auffassung von Rapidscan

entspricht. Hinsichtlich der Vergleichstherapie und des Anwendungsgebiets sind wir also einer Meinung.

Darüber hinaus sind wir aber aufgrund der Datenbasis, über die wir auch im Dossier diskutiert haben, der Auffassung, dass Regadenoson durch die Beschränkung auf das Anwendungsgebiet, so wie im Dossier dargelegt, sehr wohl einen Zusatznutzen im Vergleich zu Adenosin hat. Dies ergibt sich durch das verbesserte Safety und Tolerability Profile von Regadenoson gegenüber Adenosin und gleichzeitig durch die Entscheidung der europäischen Zulassungsbehörde, für Regadenoson keine Einschränkungen vorzusehen, da es keine Gegenanzeige zur Verwendung bei Patienten mit der *Komorbidität* Asthma oder COPD gibt. Daher sagen wir: Auf der Basis der EMA-Entscheidung und der berücksichtigten Literatur im Dossier hat Regadenoson einen geringen Zusatznutzen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. – Wie gesagt: Wenn wir unsere Entscheidung umsetzen, würde das bedeuten, dass wir einen solchen Zusatznutzen jetzt gar nicht bewerten können, weil durch die nicht vollständige Einreichung des Dossiers gesetzlich ein solcher Zusatznutzen als nicht belegt gilt. Das schließt nicht aus, dass Sie diese Lücke füllen können, aber mit einem Jahr Verzögerung. Das ist die Konsequenz, die sich daraus ergibt. In der Zwischenzeit würde Adenosin die Vergleichstherapie sein – dies akzeptieren Sie ja –, und zwar mit der Folge, dass der Preis für Adenosin gleichzeitig die Obergrenze für die Verhandlungen über den Erstattungspreis darstellt. Der Zusatznutzen gilt als nicht belegt. Das können Sie nachholen, wenn Sie glauben, dass Sie einen belegen können. Wir haben allerdings Zweifel, ob er belegbar ist. Es kann also, wenn es zu einer Bewertung durch das IQWiG kommt, sein, dass dann das Ergebnis des Studienvergleichs ist, dass ein Zusatznutzen nicht hinreichend belegt ist. Dann haben wir das gleiche Ergebnis. Selbst wenn man das Verfahren eröffnen würde, könnte es also sein, dass man zum gleichen Endergebnis kommt, dass kein Zusatznutzen belegt ist.

Wie gesagt, es ist nicht so, dass Sie nicht im deutschen Markt erscheinen können. Sie sind nach wie vor zulasten der GKV verordnungsfähig. Es geht nur um den Erstattungspreis. Dieser Erstattungspreis wäre der Preis der Vergleichstherapie, die wir festgesetzt haben. Das ist Adenosin. Ich weiß nicht, welches Präparat konkret dies ist.

(Zuruf: Adenosin!)

- Ist es ein konkretes Einzelpräparat, oder ist es eine Wirkstoffklasse?

(Zuruf: Das ist ein Wirkstoff!)

Das ist die Preisobergrenze in den Verhandlungen des GKV-Spitzenverbands mit Ihnen. Er würde über einen Erstattungspreis mit Ihnen verhandeln – das ist sowieso die Konsequenz –, und wenn Sie glauben, einen Zusatznutzen belegen zu können, dann können Sie das gerne tun; aber dann muss das Dossier vervollständigt werden.

Herr Dr. Caeser (Rapidscan Pharma/Dr. Brent Blackburn):

Darauf würde ich gerne reagieren. Wir haben sehr wohl verstanden, welche Implikationen die jetzige Situation hat. Trotzdem müssen wir auf dem Weg zu einer Bewertung über eine Anzahl methodischer Themen diskutieren, die im Zusammenhang mit Regadenoson wichtig sind. Wir haben uns bei der Erstellung des Dossiers sehr schwer damit getan, die Zielkriterien in der Nutzenbewertungsverordnung für einen Zusatznutzen auf eine pharmakologische Substanz anzuwenden, die in Verbindung mit einem diagnostischen Verfahren eingesetzt wird; das war ein erschwerender Faktor.

Ich bin der Meinung, dass die jetzigen Zielkriterien in der Nutzenbewertungsverordnung auf eine Substanz wie Regadenoson nicht zutreffen. Dort stehen Kriterien wie Morbidität und Mortalität. Regadenoson leistet einen Beitrag zur Durchführung eines diagnostischen Verfahrens. Jeder, der solch ein Dossier schreibt, hat von Anfang an damit zu kämpfen. Man muss zwei Dinge in Übereinstimmung bringen, die schwer in Übereinstimmung zu bringen sind. Das ist ein Faktor, der sich durch das ganze Dossier zieht. Wir haben uns im Dossier auf die wesentlichen vier Studien konzentriert, weil wir der Auffassung sind: Auch wenn wir weitere Studien hinzunehmen, wird dadurch

dieses grundsätzliche konzeptionelle Problem nicht gelöst. Wir hätten also mehr Volumen generiert, aber nicht unbedingt mehr Klarheit.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. – Dazu kann ich – ich bin Jurist – jetzt fachlich nichts sagen. Ich weiß nicht, wer von Ihnen in der Lage ist, fachlich zu begründen, warum wir diese Vergleichstherapie gewählt haben und warum wir diese Nutzenbewertung auch für Diagnostika durchführen müssen. Wir können nicht sagen: Diagnostika fallen nicht darunter. Diese Diskussion hat es gegeben. Aber dies ist gesetzlich eindeutig geregelt. Ich würde gern Herrn Kaiser bitten.

Herr Dr. Kaiser:

Ich will mich nicht zur zweckmäßigen Vergleichstherapie äußern; ich glaube, diese ist unstrittig. Eben ist gesagt worden, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie, die der G-BA festgelegt hat, von Ihnen akzeptiert wird. Die primäre Frage, die Sie gestellt haben, ist: Passen die Nutzenkriterien gemäß Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung auf die Evaluation diagnostischer Tests? Dabei geht es um die Frage, was man mit diesem diagnostischen Test erreichen möchte. Möchte man mit dem diagnostischen Test eine Sicherheit der Aussage zu dem bekommen, was man untersucht, möchte man einfach nur etwas untersuchen und feststellen, oder möchte man mit der Feststellung auch einen Therapieerfolg erreichen?

Sie führen beispielweise eine Röntgenaufnahme der Lunge nicht durch, weil Sie gern wissen wollen, ob Schatten auf der Lunge sind, sondern weil Sie davon abhängig eine Therapie durchführen wollen, zum Beispiel eine Antibiotikatherapie, um einen bestimmten Therapieerfolg zu erreichen. Die Frage ist – ich bleibe bei dem Beispiel mit der Röntgenaufnahme der Lunge –: Führt ein bestimmtes Verfahren, das die Röntgenaufnahme der Lunge ein bisschen verfeinert, also eine etwas bessere Auflösung bewirkt, zu einem besseren Therapieerfolg beim Patienten? Die bessere Auflösung ist nicht der Therapieerfolg für den Patienten, sondern Therapieerfolg für den Patienten ist, wenn aufgrund der Aufnahme eine zielgerichtete Therapie angestrebt werden kann, die zu einem anderen Therapieerfolg führt, zum Beispiel dass nur in bestimmten Fällen eine Antibiotikatherapie durchgeführt wird.

Genau diese Koppelung zwischen Testergebnis und Therapieerfolg ist das, was der Gesetzgeber – deswegen hat er bei den Nutzenkriterien keine Trennung zwischen diagnostischen Tests und den Arzneimitteln mit therapeutischem Ansatz gemacht – offenbar sehen will und was auch bei der Evaluation diagnostischer Tests üblich ist. Es ist zweigeteilt: Das eine sind die diagnostische Güte, Sensitivität, Spezifität; aber da kann man nicht stehen bleiben, wenn es um klinischen Benefit geht. Es geht zum anderen darum, ob dieser Test eine Auswirkung hat. Das ist eine übliche und wesentliche Diskussion im Zusammenhang mit Screening-Tests, aber auch diagnostischen Tests.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Müller.

Herr Müller:

Völlig unbestritten. Ich würde noch ergänzen: Es kommt noch hinzu, dass es sich hierbei um ein Arzneimittel handelt – das Röntgenbild ist ja kein Arzneimittel –, das man spritzt und das insofern der Zulassung als Arzneimittel unterliegt. Insofern sehe ich durchaus die Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung zumindest mit dem Kriterium „Nebenwirkungen“ – das reklamieren Sie ja auch – als zutreffend an; unabhängig von dem, was Sie zu dem Punkt gesagt haben, wie man zum Nutzen kommt.

Herr Dr. Caeser (Rapidscan Pharma/Dr. Brent Blackburn):

Nach meiner Auffassung sind die genannten Beispiele nicht eins zu eins auf Regadenoson zu übertragen, weil das diagnostische Verfahren, das hier zur Anwendung kommt, die Myokard-Perfusions-Szintigraphie, nur fokussiert ist auf Patienten, die so weit eingeschränkt sind, dass sie körperlich nicht mehr belastbar sind, sodass man eine pharmazeutische Substanz als Stressauslöser einsetzt. Die Wirkung von Regadenoson in diesem Kontext ist zur Unterstützung der Durchführung des diagnostischen Verfahrens, damit vernünftige Bilder dabei herauskommen, damit diagnostische

Sicherheit möglich wird. So haben wir hier innerhalb des Anwendungsgebietes „Myocardial Perfusion Imaging“ einen Vergleich Adenosin vs. Regadenoson. Wir vergleichen aber das diagnostische Verfahren der MPS nicht grundsätzlich mit anderen Verfahren; das würde eindeutig über den Rahmen hinausgehen. Dafür könnten auch keine Belege vorgelegt werden, denn das würde ein völlig anderes Studiendesign erfordern.

Wir haben in unserer Analyse und auch in unserem Dossier einfach dargelegt, dass wir in diesem Rahmen operieren. Es steht auch in der Nutzenbewertung des G-BA, dass die Anwendung bzw. Applikation eben die MPS ist. Hier vergleichen wir uns direkt nur für diese Applikation mit Adenosin.

Ihr Punkt wäre eine darüber hinausgehende Fragestellung, inwieweit unterschiedliche diagnostische Verfahren – mit Stress, ohne Stress oder was auch immer – miteinander vergleichbar sind. Darum geht es aber hier nicht.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Lindner.

Herr Dr. Lindner (Rapidsan Pharma/Dr. Brent Blackburn):

Ich möchte noch einmal in dem Bild bleiben, das Sie gerade genannt haben. Es geht an sich nicht darum, die Diagnostik genauer zu machen – das Verfahren der Myokard-Perfusions-Szintigraphie bleibt auf dem Niveau –, es geht vielmehr darum, Patienten, die bisher nicht geröntgt werden konnten, weil sie zum Beispiel nicht vor die Röntgenröhre gebracht werden konnten, als Patientengruppe mit aufzunehmen. Insbesondere die Patienten, die eine Lungenerkrankung, eine obstruktive Ventilationsstörung oder Asthma als Grundlage haben, sollen noch in dieses Boot mit hereingenommen werden, indem für sie eben auch die Diagnostik der Myokard-Perfusions-Szintigraphie geöffnet wird, also eine Antwort auf die Frage, ob diese Patienten eine KHK haben oder nicht, gegeben werden kann. Das eigentliche Verfahren der Szintigraphie, dessen Neuigkeit, wird damit an sich nicht beeinflusst.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Das würden Sie, Herr Müller, auch gar nicht bestreiten, oder?

Herr Müller:

Gerade das, was Sie sagen, entspricht ja genau der Anforderung an die Bewertung, die wir hier machen. Wenn Sie sagen: Patientengruppen können jetzt mit einem Arzneimittel behandelt werden, die mit dem bisherigen Standard – auch Arzneimittel, nicht Behandlung im Sinne der diagnostischen Untersuchung – nicht behandelt werden konnten, entspricht das ja dem, was wir hier in dieser Bewertung herauskriegen wollten. Das ist ja das, was Sie im Dossier darlegen sollen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Erst einmal Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser:

Das, was Sie jetzt schildern, ist die Frage von bestimmten Subgruppen: Ist dieses Verfahren überhaupt für bestimmte Gruppen geeignet? Trotzdem muss man sich natürlich die Frage stellen, ob die Anwendung des Verfahrens mit dem einen Arzneimittel, wenn denn ein Ergebnis festgestellt wird, im Vergleich zu dem anderen Arzneimittel zu einem positiveren Therapieergebnis führt. Da ist schon die Koppelung zu der Therapie, die dann hinterher durchgeführt wird.

Sie machen jetzt eigentlich eine andere Frage auf: Sie sagen nämlich eigentlich, dass bestimmte Patienten einer Untersuchung mit der Vergleichstherapie gar nicht zugeführt werden können. Dann fragt man sich natürlich, ob es zweckmäßig ist, wenn sie nicht zugeführt werden können. Da machen Sie gerade etwas anderes auf. Sie beschreiben im Grunde genommen: Es gibt eine Patientengruppe, die nicht umfasst ist.

Herr Dr. Lindner (Rapidscan Pharma/Dr. Brent Blackburn):

Ja, weil das bisherige Verfahren da kontraindiziert ist.

Herr Dr. Kaiser:

Die ursprüngliche Frage war doch: im Vergleich zu der Therapie. Diese Frage kann man ja separat auch noch mal diskutieren. Aber bleiben wir doch mal bei Patienten, wo beide Therapien angewandt werden können, wo man also davon ausgehen muss, dass Adenosin zweckmäßig ist; bei Kontraindikation ist es ja vielleicht nicht zweckmäßig oder doch, je nachdem wie groß die Gruppe ist. Verbleiben wir mal bei Patienten ohne Lungenfunktionsstörung. Da muss man sich doch die Frage stellen, ob die Anwendung des neuen Arzneimittels einen Zusatznutzen gegenüber der Anwendung von Adenosin bringt.

Die methodische Frage, wie man die Kriterien von Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung und diagnostischen Tests übereinbringt, versuchte ich eben zu beantworten. Das bringt man überein, indem man eben nicht stehen bleibt bei den Kenngrößen für diagnostische Genauigkeit, Sensibilität, Spezifität, sondern indem man einen Schritt weitergeht. Es kann durchaus sein, dass Sie Studien benötigen – es geht hier ja nicht um die Zulassung, sondern um die Frage nach dem Zusatznutzen –, um die Frage beantworten zu können: Komme ich, wenn ich diesen Test durchführe und Therapieentscheidungen – KHK liegt vor, ja oder nein; es wird ein Katheter durchgeführt, ja oder nein, oder was auch immer – zu treffen habe, wenn man eh Arzneimittel anwendet, zu einem größeren Therapieerfolg, als wenn diese Untersuchung mit Adenosin gemacht wird?. Und das muss eben hinausgehen über die reine Testgüte.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Caesar.

Herr Dr. Caesar (Rapidscan Pharma/Dr. Brent Blackburn):

Wir haben ja die Situation, dass die im Dossier verwendeten Studien zu Regadenoson vs. Adenosin zeigen, dass mit Regadenoson ein besseres Nebenwirkungs- und Verträglichkeitsprofil einhergeht. Wir haben bisher nicht davon gesprochen, dass damit eine höhere diagnostische Rate einhergeht, aber hinsichtlich des Safety-Profiles schneidet Regadenoson besser ab.

Darüber hinaus gibt es natürlich jene Patientenpopulation innerhalb der Myocardial-Perfusion-Imaging-Situation, die kein Adenosin aufgrund der entsprechenden Warnhinweise auf Asthma- oder COPD-Gegenindikation erhalten können, und für diese Patienten gibt es natürlich innerhalb dieses Anwendungsgebiets keine therapeutische Alternative, weil keine weiteren pharmakologischen Stressauslöser innerhalb dieser Gruppe zugelassen sind.

Mit Regadenoson besteht die Möglichkeit, dass ich jetzt auch ein MPS-Verfahren bei Patienten mit der Komorbidität Asthma und COPD durchführen kann. Damit sehen wir auf jeden Fall einen deutlichen therapeutischen Fortschritt im Vergleich zu anderen pharmakologischen Stressauslösern in diesem Anwendungsgebiet.

Im Moment haben wir die Situation, dass eine Gruppe von Patienten unter anderem mit Präparaten bzw. pharmakologischen Stressauslösern behandelt wird, die nicht zugelassen sind. Diese Konstellation würde durch Regadenoson, das keine entsprechenden Gegenanzeigen hat, aus der Welt geschafft

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Gut, aber das würde voraussetzen, dass Sie ein Dossier einreichen, das das in der nötigen Vollständigkeit darlegt. Damit sind wir in der Lage, das entsprechend zu bewerten, wobei die Vergleichstherapie dann eventuell zu teilen ist in die Fälle, wo man Adenosin einsetzen kann, wo Sie einen Zusatznutzen belegen, und die Fälle, wo man es nicht einsetzen kann, weil es kontraindiziert ist, wo Sie ein Alleinstellungsmerkmal in Anspruch nehmen. Das kann man ja alles machen, nur wir brauchen erst das Dossier.

Ich verstehe nicht, warum Sie nicht all diese Studien eingereicht haben, auch die, wo Sie sagen, da ist es kontraindiziert. Die Studien hätten Sie doch trotzdem einreichen können oder eine bibliographische Studienanalyse durchführen können. Also, es geht ja nicht darum, dass wir Ihr Produkt nicht akzeptieren, sondern es geht darum, dass Sie ein so unvollständiges Dossier eingereicht haben, dass wir gesagt haben: Wir sind nicht in der Lage, dieses Dossier zu bewerten.

Diese Lücke kann jetzt leider Gottes nicht mehr gefüllt werden. Wir müssen jetzt quasi die Entscheidung treffen, Vergleichstherapie ist Obergrenze. Sie haben aber natürlich die Möglichkeit, dieses Dossier zu vervollständigen. Dann würde man sich im Jahresverzug über die Vergleichstherapie noch einmal unterhalten müssen und könnte die Argumente in der Bewertung nachholen, die Sie jetzt hier ergänzend einbringen.

Ich als Jurist bin jetzt natürlich überhaupt nicht in der Lage, diesen inhaltlichen Gedankengängen zu folgen, nur: Wir sind hier in einem Entscheidungsprozess, der nach bestimmten gesetzlichen Regelungen abläuft. Von daher ist die Konsequenz, die jetzt zu ziehen ist, vorgegeben. Ihre Aussage, dass Sie inhaltlich ein Problem mit der Darlegung des Zusatznutzens haben, kann ich im Prinzip nicht nachvollziehen; denn, so wie Sie es darstellen, müsste es möglich sein, das Dossier so einzubringen, dass man die Aspekte „Zusatznutzen plus Kontraindikation“ und „Alleinstellungsmerkmal“ durchaus bewerten kann.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Caeser.

Herr Dr. Caeser (Rapidscan Pharma/Dr. Brent Blackburn):

Ich widerspreche der Aussage der Unvollständigkeit des Dossiers nicht. Trotzdem bin ich der Ansicht, dass es auf der Basis von dem, was wir im Dossier dargelegt haben, auch zum Vergleich von Regadenoson gegenüber Adenosin, sehr wohl möglich gewesen wäre, zu erkennen, in welche Richtung wir gegenüber Adenosin argumentieren.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Es ist richtig, dass man das hätte erkennen können. Nur, Sie müssen Folgendes berücksichtigen: Wir haben heute die vierte Anhörung. Wir haben über 20 Dossiers zu bewerten. Der Gesetzgeber hat klare Vorgaben gemacht. Er hat gesagt: Es müssen alle Studien eingereicht werden; es muss die bibliographische Literaturrecherche eingereicht werden, weil wir selber keine Amtsermittlungspflicht haben. Wir haben deswegen keine Amtsermittlungspflicht, weil wir innerhalb von drei Monaten bewerten müssen. Das ist eine sehr kurze Zeit. Wir müssen von Ihnen als Hersteller erwarten, dass Sie uns ein so vollständiges Dossier liefern, dass wir nicht suchen müssen, selber Recherchen anstellen müssen, sondern dass Sie uns das so präsentieren, dass wir quasi in den drei Monaten diese Bewertung auch reibungslos durchführen können.

Die Lücken, die da enthalten sind, kann man natürlich füllen, indem man jetzt alles noch mal durchcheckt; das wäre wahrscheinlich sogar möglich. Nur können Sie von uns nicht erwarten, dass wir jetzt hier selber einsteigen und selber die Recherche machen; dazu sind Sie verpflichtet. Deswegen war dies der erste Fall, bei dem wir gesagt haben: Das können wir, jedenfalls nicht in der Zeit, so durchführen, wie es notwendig ist. Deswegen haben wir das Dossier als unvollständig ablehnen müssen. Das heißt nicht, dass Sie keinen erneuten Anlauf machen können. Nur haben wir eben jetzt erst mal die Bruchstelle: Das Dossier ist aus unserer Sicht nicht vollständig. Wir werden jetzt den weiteren Weg gehen müssen.

Die Vergleichstherapie akzeptieren Sie ja; es geht also gar nicht um die Akzeptanz der Vergleichstherapie. Darüber müssen wir uns also gar nicht streiten. Das Nächste wäre, dass Sie jetzt Verhandlungen mit dem GKV-Spitzenverband über den Erstattungspreis führen; da ist nun leider für ein Jahr der Preis von Adenosin die Obergrenze, auch wenn Sie meinen, dieser Preis ist für Sie zu niedrig. Aber Ihre Indikation bleibt weiterhin bestehen, das heißt, Sie sind ja im Markt. Sie sind auch für die Kontraindikation im Markt; Sie können das Präparat dort einsetzen. Es geht gar nicht darum, dass Sie das Produkt jetzt nicht weitergehend einsetzen können als Adenosin, dass Sie die Lücke in der Tat füllen, weg vom Off-Label-Use hin zu einer eigenständigen Möglichkeit der Diagnostik – diese

Möglichkeit hat Ihr Produkt. Darum geht es jetzt hier heute überhaupt nicht. Heute geht es darum, für die Erstattungspreisverhandlungen eine Basis zu finden.

Die Indikation, die Zulassung, die Möglichkeit des breiteren Einsatzes Ihres Produktes bleibt völlig unberührt, für ein Jahr allerdings zu einem Preis, den Sie vielleicht als zu niedrig ansehen. Das können Sie aber heilen. Das müsste so geschehen, dass Sie uns, wie gesagt, das Dossier vervollständigen, damit wir in der Lage sind, auf dieser Basis eine Bewertung auch nach den entsprechenden Kriterien durchzuführen. Dann können Sie im nächsten Jahr mit einer neuen Bewertung – unter Umständen mit belegtem Zusatznutzen – auch in eine erneute Erstattungspreisverhandlung gehen. Diese Möglichkeit haben Sie, und von der sollten Sie vielleicht auch Gebrauch machen. Ich sehe mich nur nicht in der Lage – das sieht das Gesetz leider auch nicht vor –, zu sagen: Alles zurück; wir steigen jetzt in die inhaltliche Bewertung ein. Die Möglichkeit sehe ich nicht.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Vöcking.

Herr Dr. Vöcking:

Ich möchte das als Jurist und zugelassener Rechtsanwalt gern aus meiner Sicht einmal verdeutlichen und versuche einmal, die Verfahrensordnung darzustellen: Sie haben eben die Option aufgezeigt, man könne im Grunde aufgrund der vorliegenden Unterlagen entscheiden. Das hat der Gesetzgeber so nicht vorgesehen. Es gibt nur zwei Grundentscheidungen des Gesetzgebers.

Erstens, noch einmal: Dieses Gremium hier, der Gemeinsame Bundesausschuss, der Unterausschuss selbst, hat keine Amtsermittlungspflicht.

Zum Zweiten – und das ist ganz bewusst vom Gesetzgeber auch diskutiert und entschieden worden –: Der pharmazeutische Unternehmer soll alles das, was im Raum ist, vorlegen – keine Selektion. Es mag sein, dass sich aus den anderen Unterlagen nichts Gegenteiliges ergibt. Damit soll dieser Ausschuss in die Lage versetzt werden, die ganze Bandbreite beurteilen zu können. Es kann ja sein, dass irgendwelche Studien existieren, die eher negativ sind, die aber nicht auf dem Tisch sind. Insofern klare Entscheidung des Gesetzgebers: Alles auf den Tisch, und dann kann entschieden werden.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Caesar.

Herr Dr. Caesar (Rapidscan Pharma/Dr. Brent Blackburn):

Ich habe das verstanden, und mir sind auch die Spielregeln des Verfahrens klar. Deswegen habe ich in meinem Eingangsstatement ja darauf hingewiesen, dass wir hier Übereinstimmung hinsichtlich von Adenosin als Vergleichspräparat haben, und dass die Basis die Verwendung im Rahmen des Myocardial-Perfusion-Imaging-Verfahrens ist. Ich meine, darauf habe ich zu Anfang hingewiesen, Sie haben das ebenfalls noch einmal gesagt. Das ist die Basis für das weitere Vorgehen.

Ich habe sehr wohl auch verstanden: Klar, die Literaturrecherche ist unvollständig. Ich persönlich bin der Auffassung, dass wir hier alles Relevante verwandt haben, aber ich sehe die formale Schwäche, und die müsste man gegebenenfalls, wenn man das möchte, in einem zweiten Anlauf überwinden. Dann müssten wir natürlich auch vorher mit dem Unterausschuss die Diskussion hinsichtlich Anwendbarkeit der Zielkriterien für den Zusatznutzen suchen, wie sie momentan in der Nutzenbewertungsverordnung liegen, weil es für mich ein ganz erhebliches Problem war, hier etwas Sinnvolles zu schreiben; denn bei dem, wie das hier definiert ist, bleibe ich mit einem Diagnostikum – da kann ich machen, was ich möchte – immer im unteren Bereich und habe nie eine Chance, einen beträchtlichen Zusatznutzen zu zeichnen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Haben Sie bisher überhaupt ein Beratungsgespräch in Anspruch genommen?

Herr Dr. Caesar (Rapidscan Pharma/Dr. Brent Blackburn):

Nein.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Es wäre für das Folgeverfahren natürlich dringend anzuraten, dass Sie ein Beratungsgespräch in Anspruch nehmen, dass man diese Dinge dann miteinander erörtert und Ihnen auch das Beratungsergebnis mitteilt. Auf dieser Grundlage sollten Sie das Dossier erstellen. Dann wird es auch so bewertet, wie Sie sich das vorstellen. – Herr Caesar.

Herr Dr. Caesar (Rapidscan Pharma/Dr. Brent Blackburn):

Dagegen wehre ich mich nicht, und das war einer der Agendapunkte.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. – Herr Dintsios.

Herr Dr. Dintsios (vfa):

Ich habe eine technische Frage an Herrn Kaiser, weil er ja die Verlinkung zwischen Diagnostik und patientenrelevantem Zusatznutzen aufgezeigt hat. Hier geht es ja nicht um Diagnostik als solche. Das ist wichtig, weil es für das Unternehmen eventuell in einem Jahr von Relevanz für die Einreichung des Dossiers sein kann. Hier geht es vielmehr um vorbereitende Maßnahmen für eine bildgebende Diagnostik im Myokardinfarktfall. Das heißt: Es ist nicht die Diagnostik als solche. Somit ist es nicht damit getan, dass man hier zum Beispiel wenige Nebenwirkungen als Komparator aufzeigt. Wenn ich das aufnehme, was Herr Kaiser gesagt hat, müssen wir den gesamten Therapiepfad von der Diagnostik bis zur Intervention mit bewerten. Aber hier sind wir nicht in der Diagnostik, sondern in der Vorbereitung zur bildgebenden Diagnostik. Da reicht das nicht aus. Die Verlinkung, die jetzt vorgestellt wurde, geht mir für diesen Fall ein bisschen zu weit.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Das hat Herr Kaiser, glaube ich, auch so nicht gemeint. Die Diagnostik als solche ist ja unstrittig. Das ist dieselbe Diagnostik, die auch bei anderen Patienten durchgeführt wird. Hier geht es darum, die Patienten zu dieser Diagnostik zu führen. – Herr Kaiser.

(Herr Dr. Dintsios (vfa): Das hat er so vermittelt!)

Herr Dr. Kaiser:

Ich würde erwarten, dass der pharmazeutische Unternehmer im Dossier eine entsprechende Argumentation darlegt. Dann wird man die bewerten müssen, und dann muss man sich natürlich auch fragen, ob diese Patienten alle einer solchen Untersuchung zugeführt werden sollten, ob diese konkrete Untersuchung Perfusions-Szintigraphie tatsächlich auch die richtige ist. Das kann man ja auch hinterfragen. Da spielen also schon noch einige Sachen eine Rolle. Die Durchführung alleine ist es, glaube ich, nicht. Es muss schon Sinn machen, das durchzuführen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Frau Lietz noch.

Frau Lietz (BPI):

Ich habe Herrn Kaiser auch so verstanden, dass für ihn der relevante Nutzen einer Diagnostik letzten Endes in einem besseren Behandlungsergebnis besteht, also im Prinzip im besseren Therapieergebnis. Das Problem bei einem Diagnostikum ist aber, dass sich das schon von der Zweckbestimmung her eben in der Diagnose an sich erschöpft; also dass das, was eben mit der Zulassung belegt ist, gewollt ist, worauf sich die Wirksamkeit richtet.

Bei der Gelegenheit will ich gerne auch meine juristische Sicht zu dieser Fragestellung hier darlegen:

Das Arzneimittelgesetz kennt bei der Definition der Funktionsarzneimittel zwei Kategorien von Arzneimitteln: einmal die therapeutischen Arzneimittel und einmal die diagnostischen Arzneimittel, mit den entsprechend unterschiedlichen Zielsetzungen.

Auch das SGB V unterscheidet in diversen Vorschriften zwischen den verschiedenen Behandlungsstufen, nämlich der Diagnose und Therapie, dem Erkennen einer Erkrankung und deren Behandlung. Das fängt an bei § 25 mit dem Anspruch auf Untersuchungsmethoden, bei der Definition der Krankenbehandlung geht's weiter; das brauche ich Ihnen nicht zu erzählen.

Das Gesetz regelt aber auch ausdrücklich die Fälle, in denen ein diagnostischer Nutzen speziell evaluiert werden muss. Zum Beispiel geht es im § 92 Abs. 1 um die Frage des diagnostischen oder therapeutischen Nutzens, analog findet sich das im § 135 SGB V. Warum? Weil eben in diesen Fällen der Nutzen für ein Diagnostikum noch mal anders zu bestimmen ist, eben aus der Natur des Produkts an sich.

Wenn man sich jetzt allerdings die Vorschriften in § 35a und auch in § 35b anschaut, stellt man fest, dass es da ausschließlich um den therapeutischen Nutzen geht. § 35a spricht von der Bewertung der therapeutischen Bedeutung; es ist die therapeutische Verbesserung nachzuweisen. Wenn man in die Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung schaut, stellt man fest, dass der Nutzen definiert wird als therapeutische Effekte in Bezug auf die Morbidität, die Verkürzung von Krankheitsdauer etc. pp. Das sind alles therapeutische Effekte, die auch mit der Zielsetzung eines Therapeutikums im Sinne von § 2 Abs. 1 Nr. 2a AMG übereinstimmen und eben nicht der eines Diagnostikums.

Deswegen meine ich, dass der Anwendungsbereich der frühen Nutzenbewertung, auch der Kosten-Nutzen-Bewertung für Diagnostika gar nicht eröffnet ist.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Diese Argumentation kenne ich. Mit der haben wir uns auch auseinandergesetzt. Zum einen: Der § 92 Abs. 1 hat ausdrücklich Arzneimittel ausgenommen; übrigens, wie Sie wissen, im Zusammenhang mit dem AMNOG. Arzneimittel sind also nicht mehr Gegenstand der Bewertung nach § 92 Abs. 1, müssen also als Arzneimittel behandelt werden, auch wenn sie nur diagnostisch eingesetzt werden. Wir können also nicht die Krücke des § 92 nehmen, sondern wir haben hier eine Regelung, die generell für neue Wirkstoffe gilt, ohne dass hier irgendein Bezug auf Diagnostika oder Therapeutika genommen wird. Es geht also um Arzneimittel. Neue Wirkstoffe – das sind eben auch diagnostische Wirkstoffe – müssen von uns bewertet werden. Das ist unsere Rechtsposition; darüber können wir uns gerne streiten, aber das hilft jetzt hier nicht weiter.

Hier hilft weiter, dass wir als Bundesausschuss den Standpunkt vertreten, dass Diagnostika in den Anwendungsbereich des § 35a fallen, zumal sie, wie gesagt, aus § 92 ausdrücklich ausgenommen worden sind. Von daher müssen wir diese Bewertung durchführen. Es ist richtig, dass bei diesem Diagnostikum ein Spezifikum besteht, da es nicht in direktem Zusammenhang mit einem Krankheitsbild steht. Hier geht es vielmehr darum, eine Röntgenuntersuchung vorzubereiten, wobei man natürlich – das müssen Sie dann darlegen – für den Personenkreis, für den Sie dieses Präparat einsetzen, schon die Frage mit beantworten muss: Ist das Röntgenbild überhaupt notwendig? Aber das wird wahrscheinlich der Fall sein. Ich gehe mal davon aus, dass das dargelegt werden kann.

Was Sie vorgetragen haben, ist ja zurzeit durchaus in Ihrem Präparat schon angelegt, das heißt: Das Präparat ist in Deutschland zugelassen. Das Präparat hat seinen belegten Nutzen aufgrund der Zulassung. Es ist zulasten der Krankenkassen verordnungsfähig. Es geht also überhaupt nicht um die Frage: Sind Diagnostika in Deutschland zugelassen oder nicht? Und: Wofür sind sie zugelassen? Alles das ist entschieden, auch zulasten der Kassen entschieden.

Es geht nur um den Erstattungsbetrag, zu dem es nach Ablauf des einen Jahres zulasten der Kassen weiterverordnet wird. Aufgrund unserer Rechtsauffassung, die zurzeit nun mal verbindlich ist, es sei denn, wir verlieren irgendwann einen Musterprozess, geht es darum, dass Sie jetzt auf dieser Rechtsgrundlage mit dem GKV-Spitzenverband in die Verhandlungen eintreten müssen, Sie aber nicht gehindert sind, Ihr Dossier noch mal – – also erst mal, sich beraten zu lassen, in dieser Beratung die Anforderung an das Dossier auszuhandeln und dann das Dossier einzureichen mit der Folge, dass

wir uns hier in einem Jahr wiedersehen und wir uns dann über ein Dossier und dessen Bewertung unterhalten. Dann wird eventuell auch ein Zusatznutzen bejaht, ja nachdem, ob Sie diesen Zusatznutzen belegen können, wobei ich da diese zwei Schienen sehe: Die eine ist Zusatznutzen gegenüber dem Vergleichsprodukt, in der Population, wo das Vergleichsprodukt auch verordnungsfähig ist, und die andere ist Zusatznutzen sowieso gegenüber der Population, für die das Vergleichsprodukt gar nicht angewendet werden kann, weil es kontraindiziert ist. In der zweiten Gruppe kann der Zusatznutzen ja unter Umständen sehr viel eher belegt werden. Das alles kann ich aber nicht vorhersehen, das muss bewertet werden. Dazu stehen wir gerne zur Verfügung. – Herr Caesar.

Herr Dr. Caesar (Rapidscan Pharma/Dr. Brent Blackburn):

Ich würde gerne dazu noch ergänzen, dass unter der Annahme, dass Diagnostika unter den § 35a fallen, wir in einem Beratungsgespräch natürlich diskutieren wollen, inwieweit die jetzigen Zielkriterien für den Zusatznutzen auf Produkte anwendbar sind. Das wäre einer der Kernpunkte, auf die ich da gehen würde; denn ich habe meine Zweifel, dass Diagnostika oder pharmakologische Produkte, die diagnostische Verfahren unterstützen, dort adäquat abgebildet sind.

Ich würde Herrn Kaiser hinsichtlich des analytischen Horizontes widersprechen, dass in der Diskussion zu Regadenoson die Sinnhaftigkeit der Myokard-Perfusions-Szintigraphie zur Diskussion steht; denn ich diskutiere ausschließlich auf der Basis Adenosin gegen Regadenoson und stelle nicht die Folgefrage, ob die Myokard-Perfusions-Szintigraphie grundsätzlich sinnvoll ist, weil das eine völlig andere Diskussion ist.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Gut. – Das ist aber jetzt hier nicht weiter zu diskutieren, sondern wäre dann in dem Beratungsgespräch zu klären, wobei das Vergleichsprodukt ja wohl eingesetzt wird – wir haben es als Standardtherapie ausgewählt – und auch der Vorbereitung derselben diagnostischen Leistung dient, sodass das ja, jedenfalls in diesem Anwendungsbereich, gar nicht infrage steht. Da geht es nur darum, ob Sie besser sind. Es geht allenfalls darum, ob Sie bei Patienten im kontraindizierten Bereich, wo die Vergleichstherapie gar nicht eingesetzt werden kann, einen zusätzlichen diagnostischen Vorteil erreichen, also ob bei diesen Patienten überhaupt diese Diagnostik notwendig ist. Aber das kann ich jetzt nicht von mir aus entscheiden. – Noch einmal Herr Caesar.

Herr Dr. Caesar (Rapidscan Pharma/Dr. Brent Blackburn):

Ja, das wäre natürlich eine größere Diskussion, die man in einem Beratungsgespräch zu führen hätte. Dazu hätten wir sehr wohl eine Meinung.

(Herr Kaesbach: Hoffen wir!)

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Ja, klar. Davon gehe ich aus.

Ich glaube, wir haben das ausdiskutiert. Sie können sich ja weiter juristisch beraten lassen. Sie können natürlich sagen: Wir wollen durchboxen, dass Diagnostika gar nicht darunter fallen. Das führt dann zu einem mindestens drei Jahre dauerenden Musterprozess. Sie können aber auch den Weg gehen, sich dieser Bewertung zu stellen, um damit auch den Wert Ihres Produktes zu untermauern. Es ist ja nicht nur eine Rechtsfrage, sondern auch eine wirtschaftliche Frage. Wenn Sie den Preis der Vergleichstherapie akzeptieren, dann brauchen wir gar nicht weiter zu verhandeln; denn dann würde Ihrem Anliegen Rechnung getragen werden, als Diagnostikum im deutschen Markt verordnungsfähig zu sein.

Es geht ja nur um Folgendes: Wenn man mit einem Diagnostikum in den Markt geht, für das man einen höheren Preis möchte – ich vermute, dass Sie einen höheren Erstattungspreis haben wollen als das Vergleichsprodukt –, dann müssen Sie den vorgegebenen Weg gehen, ein Beratungsgespräch mit uns führen und ein vollständiges Dossier einreichen. Sie können natürlich auch dem Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie und seiner Juristin folgen und sagen: Ich möchte das

gerne prozessual geklärt haben. Davon halte ich persönlich nichts. Auch ich bin Jurist und Rechtsanwalt, aber ich glaube, das ist ein langer Weg.

Letzten Endes würden Sie über diesen Weg auch keine Aussage zur Wertigkeit Ihres Produktes bekommen. Dann ist es zwar vielleicht im Markt, aber wenn es teurer ist, stellt sich die Frage der Wirtschaftlichkeit. Dann würden Sie unter Umständen in Regressgefahr geraten, wenn der Preis höher ist als der des vergleichbaren Produkts. Dann würde man den Ärzten sagen: Das darfst du aber nicht verordnen, das ist zu teuer, du musst das andere verordnen. Es muss also auch in Ihrem Interesse liegen, sich den höheren diagnostischen Wert von uns bestätigen zu lassen, wenn Sie einen höheren Erstattungsbetrag haben wollen. Das würden Sie über einen Prozess nie erreichen. So würden Sie allenfalls erreichen, dass Sie als Diagnostika nicht unter das AMNOG fallen, aber Sie fallen unter das Wirtschaftlichkeitsgebot.

Herr Caesar, Sie haben noch einmal das Wort. Dann, denke ich, haben wir das Ergebnis, das wir heute erreichen können, erreicht.

Herr Dr. Caesar (Rapidscan Pharma/Dr. Brent Blackburn):

Ich meine, ich habe mit keiner meiner Aussagen etwas in Richtung Prozess angedeutet.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Nein. Nachdem das hier aber so dezidiert vorgetragen worden ist, fühlte ich mich veranlasst, Ihnen noch einmal meine Meinung dazu mitzuteilen.

Herr Dr. Caesar (Rapidscan Pharma/Dr. Brent Blackburn):

Es ist sicherlich so, dass wir darüber nachdenken müssen, wie wir hier verfahren. Da muss ich mich nicht wiederholen. Wenn wir hier erneut mit einem Dossier aufwarten würden, dann wäre über diese Kernfragen im Rahmen eines Beratungsgesprächs zu diskutieren. Die Bedenken, die ich bereits geäußert habe, müsste man dann sehr wohl inhaltlich angehen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank für dieses Gespräch. Ich glaube, wir haben den Sachverhalt geklärt. – Herr Kaesbach, bitte schön.

Herr Kaesbach:

Gestatten Sie mir eine Frage. Haben Sie irgendwelche Anhaltspunkte, wie viele Patienten mit dieser Methode behandelt werden können oder sollen?

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Caesar.

Herr Dr. Caesar (Rapidscan Pharma/Dr. Brent Blackburn):

Mit welcher? Mit Regadenoson oder grundsätzlich mit pharmakologischer Stressinduktion?

Herr Kaesbach:

Zunächst einmal mit Regadenoson.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Lindner.

Herr Dr. Lindner (Rapidscan Pharma/Dr. Brent Blackburn):

Die Daten beziehen sich auf Erhebungen, die wir in den Jahren 2006 bis 2010 über die *Myokard-Perfusions-Szintigrafie* in Deutschland durchgeführt haben. Es werden ungefähr 200.000 Belastungs-Perfusions-Szintigrafien in Deutschland durchgeführt. Gegenwärtig sind ungefähr 30 Prozent dieser Untersuchungen pharmakologischer Natur, weil die Patienten so krank sind, dass sie ergometrisch nicht mehr belastet werden können. Über diese fünf Jahre haben wir gesehen, dass der Anteil der Patienten, die noch fahrradergometrisch belastbar sind, deutlich rückläufig ist; ungefähr 10 bis

15 Prozent dieser Patienten haben ernsthafte Lungenprobleme. Man kann hochschätzen, dass 10.000 bis 20.000 Patienten pro Jahr aufgrund ihrer Lungenerkrankung eine Regadenoson-Indikation haben.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Danke. Frage beantwortet?

Herr Kaesbach:

Ja.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Dann schlieÙe ich diese Anhörung. Ich gehe davon aus, dass wir uns wiedersehen. Alles Gute!

(Schluss der Anhörung: 16.24 Uhr)

2 Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Abteilung Fachberatung Medizin

***Vorläufige Recherche zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach §35a
SGB V***

Vorgang: Regadenoson (vor Dossier)

Auftrag von: Welke

bearbeitet von: Kulig/Olberg

Datum: 01.07.2011

Indikation für die Recherche:

Englisch (lt. EPAR): *'This medicinal product is for diagnostic use only: Rapiscan is a selective coronary vasodilator for use as a pharmacological stress agent for radionuclide myocardial perfusion imaging (MPI) in adult patients unable to undergo adequate exercise stress.'*

Deutsch (lt. SPC): *„Rapiscan ist ein selektiver koronarer Vasodilatator und wird als pharmakologischer Stressauslöser für Myokardperfusionsaufnahmen (myocardial perfusion imaging, MPI) mit Radionukliden bei erwachsenen, nicht ausreichend körperlich belastbaren Patienten angewendet.“*

Berücksichtigte Wirkstoffe: Adenosin (Vasodilatator), Dobutamin (Sympathomimetikum), (Dipyridamol (Vasodilatator; nicht in Deutschland zugelassen!))

Adenosin (lt. Fachinfo):

- *„Beseitigung paroxysmaler supraventrikulärer Tachykardien (PSVT) bei Beteiligung des AV-Knotens.“*
- *„Induktion eines kurzen AV-Blocks zur Erfassung und Lokalisierung akzessorischer Leitungsbahnen beim Präexzitations-Syndrom.“*
- *„Pharmakologische Provokation einer Myokardischämie in Verbindung mit Myokardszintigraphie (Thallium oder Technetium) oder Echokardiographie in Fällen, bei denen andere pharmakologische Stress-Mittel nicht anwendbar sind.“*

Dobutamin (lt. Fachinfo):

- *„Dobutamin ist indiziert, wenn eine positive inotrope Behandlung erforderlich ist, für Patienten mit kardialer Dekompensation infolge einer eingeschränkten myokardialen Kontraktilität, die entweder bedingt ist durch eine organische Herzerkrankung oder durch einen herzchirurgischen Eingriff, vor allem, wenn es sich um eine kardiale Dekompensation mit vermindertem Herzzeitvolumen (low cardiac output) und erhöhtem Pulmonalkapillar-Druck (PCP) handelt.“*
- *„Dobutamin ist indiziert, wenn eine positive inotrope Behandlung erforderlich ist, für Patienten mit kardialer Dekompensation infolge einer eingeschränkten myokardialen Kontraktilität, die entweder bedingt ist durch eine organische Herzerkrankung oder durch einen herzchirurgischen Eingriff, vor allem, wenn es sich um eine kardiale Dekompensation mit vermindertem Herzzeitvolumen (low cardiac output) und erhöhtem Pulmonalkapillar-Druck (PCP) handelt.“*

- „Zur Ischämiediagnostik – wenn eine körperliche Belastung nicht durchführbar oder nicht aussagekräftig ist – und zur Vitalitätsdiagnostik im Rahmen einer echokardiographischen Untersuchung (Dobutamin- Stress-Echokardiographie).“

Gegenüberstellung Myokardperfusionsszintigraphie (Nuklearmedizinische Diagnostik) vs. Stressechokardiographie mittels Pharmaka

Quelle	Myokardperfusionsszintigraphie	Stressechokardiographie
Harrisons, 2008	<ul style="list-style-type: none"> • Allgemein Wahl des geeigneten Belastungsuntersuchung: Welcher Belastungstest für den Patienten am geeignetsten ist, hängt vom Ruhe-EKG, der körperlichen Belastbarkeit des Patienten und der Ausstattung und Erfahrung des jeweiligen Zentrums ab. • Bei nicht körperlich belastbaren Patienten sollte eine Bildgebung unter pharmakologischer Belastung erfolgen • Wenn ein bildgebendes Verfahren indiziert ist, hängt die <u>Entscheidung Echokardiographie versus nuklearmedizinisch Verfahren nicht nur von der Klinik, sondern auch von der Erfahrung und den Möglichkeiten des jeweiligen Zentrums ab.</u> Für den Patienten ist oft die beste Untersuchung die, mit der das jeweilige Zentrum die meiste Übung und Erfahrung hat. In bestimmten Situationen kann natürlich die eine Methode geeigneter sein als die andere. <ul style="list-style-type: none"> • Indikation: Wenn ein Patient einen <u>früheren Myokardinfarkt</u> hatte, und bestimmt werden soll, ob einer <u>Myokardregion ischämisch</u> ist, ist die <u>nukleare Bildgebung das bevorzugte Verfahren.</u> • Güte des Verfahrens: In der Erkennung einer Myokardischämie sind nuklearmedizinische Verfahren <u>sensitiver</u>, aber <u>weniger spezifisch als</u> die <u>Echokardiographie.</u> • Hochrisikobefunde: Große oder multiple belastungsinduzierte Defekte oder ein großer fixierter Defekt mit LV-Dilatation oder einer erhöhte TI-201 Aufnahme in die Lunge. • Pharmaka: Die <u>bevorzugten Wirkstoffe sind Adenosin und Dipyridamol.</u> <p>→ <u>Bei obstruktiven Lungenerkrankungen mit Kontraindikation für die Gabe von Adenosin und Dipyridamol kann Dobutamin als Alternativsubstanz benutzt werden, obwohl damit keine</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Indikation: Die Echokardiographie liefert zusätzliche Informationen über <u>kardiale Strukturen.</u> Sofern <u>begleitend Fragen hinsichtlich Klappenerkrankung, Perikarderkrankung oder Aortenerkrankungen</u> beantwortet werden sollen. • Einschränkung: Der hauptsächlich limitierende Faktor der Echokardiographie, ist die <u>Unmöglichkeit, bei allen Patienten diagnostisch verwertbare Bilder zu liefern,</u> speziell bei <u>Patienten mit COPD</u> oder ausgeprägter <u>Adipositas.</u> Wenn die Endokardabgrenzung schon on der Ruheeckokardiographie nicht sicher gelingt, sollte von einer Stressechokardiographie abgesehen werden, es sei denn, Ultraschallkontrastmittel können angewandt werden. • Hochrisikobefunde: Bei der Stressechokardiographie sind gefährdet: Patienten mit einem Abfall der EF, multiplen neuen regionalen Wandbewegungsstörungen, Anstieg des endsystolischen Volumens auf geringer Belastungsstufe.

	<u>identische Durchblutungssteigerung erreicht wird.</u>	<ul style="list-style-type: none"> • Pharmaka: Für Patienten die körperlich nicht belastbar sind, steht mit <u>Dobutamin ein Arzneimittel zur Verfügung, das den myokardialen Sauerstoffverbrauch erhöht.</u>
Camm et al. (2009)	<ul style="list-style-type: none"> • Various imaging techniques are available to detect ischemia, including nuclear perfusion imaging and stress echocardiography (or CMR). These techniques are based on demonstration of stress-induced wall motion or perfusion abnormalities, indicative of ischemia. 	
	<ul style="list-style-type: none"> • Nuclear perfusion imaging employs radioactive tracers to assess myocardial perfusion during stress and at rest, yielding sensitivities and specificities of approximately 90% for detection of coronary artery disease (CAD). 	<ul style="list-style-type: none"> • Stress echocardiography detects wall motion at rest and during stress, yielding sensitivities and specificities on the range of 80-84% for detection of CAD.
Herold, 2010	<p>Myokardperfusionsszintigrafie (MPS) und Single-Photonen-Emissionscomputertomographie (SPECT) mit dem Kaliumanalogon ²⁰¹Thallium oder ^{99m}Technetium-^{99m}-markierten Perfusionsmarker Sestamibi oder Tetrofosmin. Sensitivität 90 % und Spezifität ca. 75 %.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Irreversibler Aktivitätsverlust in narbigen Myokardbezirken • Reversible Aktivitätsminderung in ischämischen Myokardarealen unter Ergometerbelastung. KHK-Patienten mit unauffälligem Befund sollen eine rel. günstige Prognose haben. 	<p>(a) Belastung mittels Ergometrie) b) Belastung mittels Pharmaka: z.B.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infusion des Vasodilatators Dipyridamol, der über Steal-Phänome Ischämie in Stenosegebieten auslöst (Antidot: Theophyllin). • Infusion eines kurz wirksamen Sympathomimetikums (Dobutamin oder Arbutamin), das den myokardialen O₂-Verbrauch erhöht (Antidot: Betablocker). <p>Nachweis systolischer Wandbewegungsstörungen (WBS) als Folge einer belastungsinduzierten Myokardischämie. Sensitivität und Spezifität bis 90 % (abhängig von der Beschallbarkeit (Anatomie) und der Erfahrung des Untersuchers). Bei WBS bereits unter Ruhebedingungen (z.B. nach Infarkt) ist die Beurteilbarkeit der Stress-Echokardiographie eingeschränkt.</p>

Abbildung: Algorithmus zur Auswahl der Initialen Belastungsuntersuchung (Quelle: Harrisons, 2008)

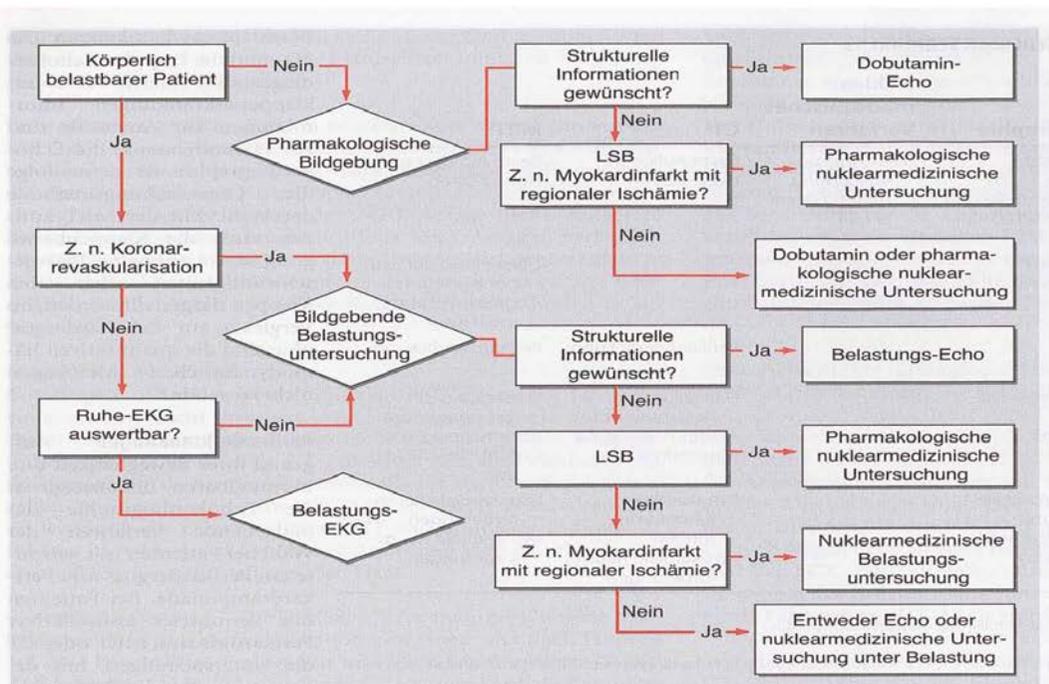


ABBILDUNG 222-11 Algorithmus zur Auswahl der initialen Belastungsuntersuchung bei Patienten mit Thoraxschmerzen. Bei körperlich belastbaren Patienten ohne vorausgegangene Revaskularisierung und mit auswertbarem Ruhe-EKG kann initial eine Belastungs-Echokardiographie erfolgen. Das für den jeweiligen Patienten geeignete Verfahren hängt von zahlreichen Faktoren ab (siehe Text). LSB = Linkschenkelblock; Echo = Echokardiographie; EKG = Elektrokardiographie; Z. n. = Zustand nach.

Pharmacologic stress testing: Experience with dipyridamole, adenosine, and dobutamine (Quelle: McGuinness & Talbert)

**Table 1.
Methods of Assessing Ischemic Responses to Stress Testing**

Technique	Variable	Specific Findings	
		Qualitative ^a	Quantitative ^b
Thallium planar scintigraphy	Myocardial perfusion	Defects in thallium uptake (fixed defect, ^c redistribution defect ^d)	Percent uptake, ^e segmental uptake, ^f number of abnormal segments
Single photon emission computed tomography	Myocardial perfusion	Defects in thallium uptake (fixed defect, redistribution defect)	Percent uptake, segmental uptake, number of abnormal segments
Echocardiography	Myocardial wall motion	Abnormalities in wall motion (change from baseline, new motion), types of wall motion (hypokinesis, hyperkinesis, dyskinesis, akinesis)	Wall-motion abnormalities (location, number), wall-motion severity score, degree of wall-motion change
Electrocardiography	Electrical conductance	ST-segment changes, arrhythmias	ST-segment changes (number of leads with changes, degree of change)

^a The type of change or the defect is described according to myocardial region, but the degree of abnormality is not graded. The regions are defined by the views taken during echocardiography or nuclear scanning or are based on the electrocardiographic leads. The same regions are also used for qualitative analysis.

^b Various scales are used to grade the abnormality. The severity of ischemia can be determined. In some cases, a dose-response relationship between the stressor (the drug or the exercise) and the ischemic response can be determined.

^c An area with little uptake of thallium on both the initial scan and the repeat scan. A fixed defect indicates an area that is inadequately perfused even at rest (e.g., the area of a myocardial infarction).

^d An area of the myocardium that shows little uptake on the initial scan (area appears to be ischemic) but shows increased uptake—possibly comparable to the uptake in surrounding areas—on the repeat scan done four hours later. A redistribution defect indicates an area of myocardium that is susceptible to ischemia under stress but is adequately perfused at rest. This finding is also known as a time-dependent defect.

^e The percentage of thallium taken up into areas of the myocardium.

^f The regions that take up thallium. Standard views of the myocardium are taken during thallium scanning that correspond to specific anatomical regions.

Übersicht Leitlinien zu nicht-invasiven Bildgebungsverfahren (zur Darstellung Myokardszintigraphie vs. Stressechographie mit Pharmaka)

Leitlinien	
NICE (2003)	<p>Use of non-invasive functional testing for myocardial ischaemia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • When offering non-invasive functional imaging for myocardial ischaemia use: <ul style="list-style-type: none"> • Myocardial perfusion scintigraphy with single photon emission computed tomography (MPS with SPECT) or stress echocardiography or first-pass contrast-enhanced magnetic resonance (MR) perfusion or MR imaging for stress-induced wall motion abnormalities. • 'Use <u>adenosine, dipyridamole or dobutamine as stress agents for MPS with SPECT</u> and adenosine or dipyridamole for first-pass contrast-enhanced MR perfusion.' • 'Use exercise or <u>dobutamine for stress echocardiography</u> or MR imaging for stress-induced wall motion abnormalities.'
EANM/ESC (2005)	<p>... 'who are unable to exercise at all for non-cardiac reasons (e.g. owing to severe pulmonary disease, arthritis, amputation or neurological disease), should undergo <u>pharmacological stress perfusion imaging</u>, a very good alternative to dynamic exercise. Two groups of drugs are commonly used as substitutes for exercise stress testing: <u>vasodilators (dipyridamole and adenosine), creating coronary hyperaemia, and the sympathomimetic agents (dobutamine), increasing myocardial oxygen demand</u>'...</p>
Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) (2010)	<p>Bildgebende Verfahren</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stress-Echokardiographie mit körperlicher oder pharmakologischer Belastung (Dobutamin); • Myokardszintigraphie (alle gängigen Tracer) mit körperlicher oder pharmakologischer Belastung (Dipyridamol oder Adenosin); • Dobutamin Stress Magnetresonanztomografie (DSMR); • Myokard-Perfusions-MRT mit pharmakologischer Belastung (Dipyridamol oder Adenosin). <p>Wann immer möglich, sollte eine physiologische (körperliche) Belastung bevorzugt durchgeführt werden.</p> <p>Empfehlungen zur nichtinvasiven Diagnostik bei Verdacht auf KHK:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei Patienten mit mittlerer Vortestwahrscheinlichkeit oder bei Patienten, die nicht soweit belastungsfähig sind, dass sich im Belastungs-EKG ein relevanter Befund ergeben würde, soll ein bildgebendes Verfahren mit pharmakologischer Belastung durchgeführt werden (↑↑)

	<ul style="list-style-type: none"> • Begründung (Evidenz): ... Kann der Patient allerdings die nötige Belastungsstufe (z. B. 85 % der altersadaptierten maximalen Herzfrequenz) nicht erreichen, <u>sollte in Kombination mit einem bildgebenden Verfahren pharmakologisch belastet werden (Dobutamin, Dipyridamol, Adenosin)</u>. Die diagnostische Aussagekraft von bildgebenden Verfahren mit pharmakologischer Belastung ist <u>ähnlich der mit körperlicher Belastung</u>, Dobutamin-EKG wird als pharmakologischer Test zur Ischämiediagnostik nicht empfohlen. • Ein <u>Myokardperusions-Untersuchung mit Adenosin oder Dipyridamol</u> soll bei Patienten mit einer mittleren Vortestwahrscheinlichkeit für KHK durchgeführt werden, wenn eine der folgenden EKG-Veränderungen vorliegt: Kammerrhythmus durch Schrittmacher; Linksschenkelblock. (↑↑) <ul style="list-style-type: none"> ○ Begründung(Evidenz): Patienten mit mittlerer Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eine KHK sind die Kandidaten für einen nichtinvasiven Belastungstest. Bei o. g. EKG-Veränderungen sind ST Streckenveränderungen zur Ischämiediagnostik nicht verwertbar. <u>Auf Grund des abnormen Kontraktionsablaufes ist die Beurteilung von belastungsinduzierten Wandbewegungsstörungen schwierig, aber möglich, sodass ein Stress-Echo nur eingeschränkt empfohlen werden kann.</u> Daten zum Stress- MRT und LSB liegen nicht vor, können aber ähnlich bewertet werden.
ACC/AHA (2009)	<p>Noninvasive Stress Testing:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ...'the 2 main techniques used in preoperative evaluation of patients undergoing noncardiac surgery who cannot exercise are <u>to increase myocardial oxygen demand</u> (by pacing or intravenous <u>dobutamine</u>) and to <u>induce hyperemic responses</u> by pharmacological <u>vasodilators</u> such as intravenous <u>dipyridamole or adenosine</u>. <u>The most common examples presently in use are dobutamine stress echocardiography (DSE) and intravenous dipyridamole/adenosine myocardial perfusion imaging with both thallium-201 and technetium-99m...</u>'
Anagnostopoulos et al. (2004)	<p>Basierend auf einer systematischen Literaturrecherche bis 2002.</p> <p>Pharmacological stress:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pharmacological stress is an excellent alternative to dynamic exercise, provided that exercise tolerance, symptoms, and ECG changes during dynamic exercise are not required • <u>Genannte pharmakologischen Stressauslöser:</u> Adenosin, (Dipyridamol), Dobutamin.

Studienevidenz	
Kim et al. (2001)	<p>Metaanalyse basierend auf einer Literaturrecherche bis 1999 bei Patienten die sich einer Echokardiographie oder single-photon emission computed tomography (SPECT) plus Stresstestung mit Adenosine (<i>Dipyridamol</i>) oder Dobutamine unterzogen haben</p> <p><u>Ziel:</u> Diagnosestellung von koronaren Herzerkrankungen (Alle Patienten machten auch eine Koronarangiographie)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es wurden 82 Studien eingeschlossen. <p>Ergebnisse (für Adenosin wiedergegeben):</p> <p><u>SPECT (basierend auf 44 Studien; N=3737) vs. Echokardiographie (basierend auf 66 Studien; N=6448):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Vasodilator SPECT vs. Vasodilator Echokardiographie:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Vasodilator (adenosin oder dipyridamol) SPECT wies eine höhere Sensitivität, aber niedrigere Spezifität auf als Vasodilator Echokardiographie (<u>Sensitivität:</u> 90% (95KI%:89-92) vs. 72% (95%KI: 62-79) & <u>Spezifität:</u> 75% (95%KI: 70-79) vs. 91% (95%KI: 88-93). • <u>Vasodilator SPECT (30 Studien mit Thallium) vs. Dobutamin SPECT (14 Studien mit sestamibi):</u> <ul style="list-style-type: none"> • Studien zu Vasodilatoren SPECT zeigten im Vergleich zu Studien mit Dobutamin SPECT eine höhere Sensitivität und eine vergleichbare Spezifität (<u>Sensitivität:</u> 90% (95KI%:89-92) vs. 82% (95%KI: 77-87) / <u>Spezifität:</u> 75% (95%KI: 70-79) vs. 75% (95%KI: 70-79). • <u>Dobutamin Echokardiographie vs. Vasodilator Echokardiographie:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Dobutamin Echokardiographie zeigte eine höhere Sensitivität aber eine niedrigere Spezifität als Vasodilator Echokardiographie (Sensitivität: 80% (95%KI: 77-83) vs. 72% (95%KI: 62-79) / Spezifität: 84% (95%KI: 80-86) vs. 91% (95%KI: 88-93). <p><u>Fazit (der Autoren):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Allgemein: SPECT Studien weisen eine höhere Sensitivität auf, während Echokardiographie Studien eine höhere Spezifität aufweisen. • Wenn Echokardiographie Studien mit SPECT Studien verglichen werden, werden unter Adenosin,

	<p>(dipyridamol) SPECT Studien die höchsten Sensitivitätsergebnisse erzielt. Adenosin, (dipyridamol) Echokardiographie Studien zeigen die höchste Spezifität.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Hinweis:</u> Die Resultate der Studien mit Dobutamin sind signifikant unterschiedlich verglichen mit denen von Vasodilatoren. Dobutamin ist eine inotrop wirkende Substanz. Dobutamin wirkt nicht wie Vasodilatoren als erstes auf die Blutzufuhr des Herzmuskels, sondern steigert den myokardialen Bedarf durch Steigerung der Herzfrequenz und Kontraktilität. <p><u>Kommentar FBMed:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei Bildgebung mit SPECT war Dipyridamol das meist genutzte Diagnostikum • Bei Bildgebung mit Echokardiographie war Dobutamin das meist genutzte Diagnostikum.
<p>Marwick et al. (1993)</p>	<p><u>Ziel der Studie:</u> Prospektiv direkt vergleichende Studie zur Bestimmung des optimalen Stresses bei den Bildgebungsverfahren Zweidimensionale Echocardiographie (2DE) und ^{99m}Tc-methoxyisobutyl isonitrile (MIBI)-SPECT unter Gabe von Adenosin und Dobutamin (in den selben Patienten und Rahmenbedingungen)</p> <p><u>Endpunkte:</u> Erreichen der Maximum Dosierung, Auftreten von schwerer Ischämie, Nebenwirkungen</p> <p><u>Ergebnisse:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Treffsicherheit ('accuracy') von 2DE und Szintigraphie</u> (Identifikation Anwesenheit (N=59) oder Abwesenheit (N=38) von 50 % ≥ Stenose; N (Total) =97 Patienten): <ul style="list-style-type: none"> • Echokardiographie: Adenosin (2DE): <ul style="list-style-type: none"> • Sensitivity: 58% / Specificity: 87% / Accuracy: 69% • Szintigraphie: Adenosin (MIBI SPECT): <ul style="list-style-type: none"> • Sensitivity: 86% / Specificity: 71% / Accuracy: 80% • Echokardiographie: Dobutamin (2 DE): <ul style="list-style-type: none"> • Sensitivity: 85% / Specificity: 82% / Accuracy: 84% • Szintigraphie: Dobutamin (MIBI SPECT): <ul style="list-style-type: none"> • Sensitivity: 80% / Specificity: 74% / Accuracy: 77% • <u>Nebenwirkungen:</u> Es traten 35 Fälle von Nebenwirkungen unter Dobutamin (36%) und 27 Fälle unter

	Adenosin (28%; p=NS) auf die zu einer Beendigung der Studie führten. Bei Dobutamin waren die Nebenwirkungen vorrangig bestimmt durch das Auftreten von Hypotonie, bei Adenosin aufgrund Atemnot (Dyspnoe).
--	--

Literaturquellen:

- **Camm et al. (2009).** Cardiovascular Medicine. ESC Textbook (2nd Edition).
- **Dietel et al. (2008).** Harrisons Innere Medizin. McGraw-Hill
- **Herold (2010).** Innere Medizin.
- **Kim et al. (2001).** Pharmacologic stress testing for coronary disease diagnosis: A meta-analysis. Am Heart J. 2001 Dec;142(6):934-44.
- **Marwick et al. (1993).** Selection of the optimal nonexercise stress for the evaluation of ischemic regional myocardial dysfunction and malperfusion. Comparison of dobutamine and adenosine using echocardiography and 99mTc-MIBI single photon emission computed tomography. Circulation. 1993 Feb;87(2):345-54.
- **McGuinness & Talbert (1994):** Pharmacologic stress testing: Experience with dipyridamole, adenosine, and dobutamine. Am J Hosp Pharm, 51:328-46