

**Tragende Gründe**  
**zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses**  
**über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 13:**  
**Verordnung besonderer Arzneimittel**

Vom 19. Februar 2009

**Inhaltsverzeichnis**

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlagen</b>	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung</b>	<b>2</b>
<b>3.</b>	<b>Verfahrensablauf</b>	<b>6</b>
<b>4.</b>	<b>Würdigung der Stellungnahmen</b>	<b>8</b>
<b>5.</b>	<b>Literatur</b>	<b>26</b>
<b>6.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens</b>	<b>28</b>

## **1. Rechtsgrundlagen**

Nach § 73d SGB V zur „Verordnung besonderer Arzneimittel“ hat der Gemeinsame Bundesausschuss in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 das Nähere zu Wirkstoffen, Anwendungsgebieten, Patientengruppen, zur qualitätsgesicherten Anwendung und zu den Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte für besondere Arzneimitteltherapie (entsprechend § 73d Abs. 2 SGB V) für die jeweiligen Arzneimittel festzulegen. Des Weiteren hat der Gemeinsame Bundesausschuss das Nähere zur Abstimmung des behandelnden Arztes mit einem Arzt für besondere Arzneimitteltherapie zu regeln. In den Richtlinien soll vorgesehen werden, dass die erstmalige Verordnung sowie eine Wiederholung der Verordnung nach Ablauf einer bestimmten Frist in Abstimmung mit einem Arzt für besondere Arzneimitteltherapie erfolgt, soweit dies zur Gewährleistung der Patientensicherheit, des Therapieerfolgs oder der Wirtschaftlichkeit erforderlich ist. In den Richtlinien sind angemessene Fristen für die Abstimmung des behandelnden Arztes mit einem Arzt für besondere Arzneimitteltherapie unter Berücksichtigung des indikationsspezifischen Versorgungsbedarfs vorzusehen sowie das Nähere zur Verordnung ohne vorherige Abstimmung in Notfällen. Zur Konkretisierung des Abschnitts Q der Richtlinie werden die besonderen Arzneimittel in die Anlage 13 aufgenommen.

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Die Anlage 13 der Arzneimittel-Richtlinie wird um die Wirkstoffe Ambrisentan und Treprostinil ergänzt.

Arzneimittel mit dem Wirkstoff Ambrisentan (z. B. Volibris®) werden als besondere Arzneimittel nach § 73d SGB V in Anlage 13 aufgenommen. Das Anwendungsgebiet ist die Behandlung von Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklassen II und III zur Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit bei idiopathischer PAH (IPAH) und PAH assoziiert mit einer Bindegewebserkrankung.

Die Bandbreite an differentialdiagnostischen und differentialtherapeutischen Alternativen in der Diagnose und Behandlung der PAH kombiniert mit dem Nebenwirkungsprofil der in Frage kommenden Arzneimitteln erfordert besondere Fachkenntnisse. Dies wird schon in der Fachinformation zu Volibris® gefordert, da die Behandlung

nur durch einen Arzt eingeleitet oder überwacht werden soll, der in der Behandlung der PAH erfahren ist. Zur Verbesserung der Qualität der Anwendung und der Sicherung der Patientensicherheit von Ambrisentan-haltigen Arzneimitteln sind demnach besondere Fachkenntnisse erforderlich, die über das Übliche hinausgehen. Hinzu kommen die stark variierenden, zum Teil hohen Jahrestherapiekosten der differentialtherapeutischen Möglichkeiten bei der Behandlung der PAH, so dass die Abwägung, welche Behandlungsmöglichkeit im individuellen Fall zweckmäßig ist, besondere Fachkenntnisse erfordert, auch im Hinblick auf eine wirtschaftliche Mittelverwendung. Die Aufnahme von Ambrisentan-haltigen Arzneimitteln in Anlage 13 und die zu ihrer Verordnung gegebenen Hinweise gewährleisten somit, dass diese Arzneimittel unter dem Gesichtspunkt der Qualitätssicherung „gezielt den Patientengruppen zugutekommen, die davon am meisten profitieren“ (BT-Drucks. 16/3100, Seite 115).

Die „Anforderungen an den Arzt für besondere Arzneimitteltherapie“ ergeben sich aus dem Krankheitsbild der PAH und den Anforderungen gemäß der arzneimittelrechtlichen Zulassung für die Anwendung Ambrisentan-haltigen Arzneimittel. Mit den genannten Facharztqualifikationen werden grundsätzliche Qualifikationen für den Arzt für besondere Arzneimitteltherapie festgelegt. Für die Beurteilung und Verordnung von Ambrisentan-haltigen Arzneimitteln ist es erforderlich, dass der Arzt für besondere Arzneimitteltherapie in der Behandlung der PAH erfahren ist. Dafür muss er mindestens 10 Patienten pro Jahr behandelt haben und jährlich mindestens 10 Zertifizierungspunkte an krankheitsspezifischen Fortbildungen dokumentieren. Die geforderte Anzahl an behandelten Patienten soll gewährleisten, dass der Arzt für besondere Arzneimitteltherapie über praktische Kenntnisse in der komplexen Diagnostik und Behandlung verfügt. Diesen praktischen Kenntnissen soll eine hochqualitative theoretische Ausbildung zugrunde liegen, die der Arzt im Rahmen von spezifischen Fortbildungen vertieft.

In dem Abschnitt „Abstimmung des behandelnden Arztes mit einem Arzt für besondere Arzneimitteltherapie“ werden die „Fristen für die Abstimmung“ benannt, sowie die Dokumentations- bzw. Antragsbögen aufgeführt mit den jeweils geforderten Informationen zur „Abstimmung des behandelnden Arztes mit einem Arzt für besondere Arzneimitteltherapie (Erstantrag)“, „Abstimmung des behandelnden Arztes mit ei-

nem Arzt für besondere Arzneimitteltherapie (Weiterverordnung/ Folgeantrag)“, die „Antwort des Arztes für besondere Arzneimitteltherapie“ an den verordnenden Arzt und die „Antwort des Arztes für besondere Arzneimitteltherapie zur Übersendung an die Krankenkasse des Patienten“. Die Informationen, die dem Arzt für besondere Arzneimitteltherapie mitzuteilen sind, ergeben sich zum einen aus dem Krankheitsbild der PAH und zum anderen aus den pharmakologischen Eigenschaften von Ambrisentan-haltigen Arzneimitteln.

Arzneimittel mit dem Wirkstoff Treprostinil (z. B. Remodulin) werden als besondere Arzneimittel nach § 73d SGB V in Anlage 13 aufgenommen. Das Anwendungsgebiet ist die Behandlung von Patienten mit primärer pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) zur Verbesserung der Belastbarkeit und zur Milderung der Krankheitssymptome bei Patienten mit NYHA-Klasse III.

Die Bandbreite an differentialdiagnostischen und differentialtherapeutischen Alternativen in der Diagnose und Behandlung der PAH, kombiniert mit dem Nebenwirkungsprofil der in Frage kommenden Arzneimitteln, erfordert besondere Fachkenntnisse. Dies wird schon in der Fachinformation zu Remodulin gefordert; so soll die Behandlung mit Remodulin nur von einem Arzt eingeleitet und kontrolliert werden, der in der Behandlung der PAH erfahren ist. Ein Zur Verbesserung der Qualität der Anwendung und der Sicherung der Patientensicherheit von Treprostinil-haltigen Arzneimitteln sind demnach besondere Fachkenntnisse erforderlich, die über das Übliche hinausgehen. Hinzu kommen die stark variierenden, zum Teil hohen Jahrestherapiekosten der differentialtherapeutischen Möglichkeiten bei der Behandlung der PAH, sodass die Abwägung, welche Behandlungsmöglichkeit im individuellen Fall zweckmäßig ist, besondere Fachkenntnisse erfordert, auch im Hinblick auf eine wirtschaftliche Mittelverwendung. Die Aufnahme von Treprostinil-haltigen Arzneimitteln in die AMR und die zu ihrer Verordnung gegebenen Hinweise gewährleisten somit, dass diese Arzneimittel unter dem Gesichtspunkt der Qualitätssicherung „gezielt den Patientengruppen zugutekommen, die davon am meisten profitieren“ (BT-Drucks. 16/3100, Seite 115).

Die „Anforderungen an den Arzt für besondere Arzneimitteltherapie“ ergeben sich aus dem Krankheitsbild der PAH und den Anforderungen gemäß der arzneimittelrechtlichen Zulassung für die Anwendung von Remodulin. Mit den genannten Facharztqualifikationen werden grundsätzliche Qualifikationen für den Arzt für besondere Arzneimitteltherapie festgelegt. Für die Beurteilung und Verordnung von Treprostinilhaltigen Arzneimitteln ist es erforderlich, dass der Arzt für besondere Arzneimitteltherapie in der Behandlung der PAH erfahren ist. Dafür muss er mindestens 10 Patienten pro Jahr behandelt haben und jährlich mindestens 10 Zertifizierungspunkte an krankheitsspezifischen Fortbildungen dokumentieren. Die geforderte Anzahl an behandelten Patienten soll gewährleisten, dass der Arzt für besondere Arzneimitteltherapie über praktische Kenntnisse in der komplexen Diagnostik und Behandlung verfügt. Diesen praktischen Kenntnissen soll eine hochqualitative theoretische Ausbildung zugrunde liegen, die der Arzt im Rahmen von spezifischen Fortbildungen vertieft.

In dem Abschnitt „Abstimmung des behandelnden Arztes mit einem Arzt für besondere Arzneimitteltherapie“ werden die „Fristen für die Abstimmung“ benannt, sowie die Dokumentations- bzw. Antragsbögen aufgeführt mit den jeweils geforderten Informationen zur „Abstimmung des behandelnden Arztes mit einem Arzt für besondere Arzneimitteltherapie (Erstantrag)“, „Abstimmung des behandelnden Arztes mit einem Arzt für besondere Arzneimitteltherapie (Weiterverordnung/ Folgeantrag)“, die „Antwort des Arztes für besondere Arzneimitteltherapie“ an den verordnenden Arzt und die „Antwort des Arztes für besondere Arzneimitteltherapie zur Übersendung an die Krankenkasse des Patienten“. Die Informationen, die dem Arzt für besondere Arzneimitteltherapie mitzuteilen sind, ergeben sich zum einen aus dem Krankheitsbild der PAH und zum anderen aus den pharmakologischen Eigenschaften von Treprostinilhaltigen Arzneimitteln.

Aus den im Rahmen des gesetzlichen Stellungnahmeverfahrens eingegangenen Stellungnahmen zu Ambrisentan und Treprostinil haben sich keine weiteren Erkenntnisse ergeben.

### **3.        Verfahrensablauf**

#### **3.1       Formaler Ablauf der Beratungen**

Der Unterausschuss „Arzneimittel“ hat zur Vorbereitung seiner Beratungen eine Arbeitsgruppe einberufen, die sich aus Vertretern der Kassen- und Ärzteseite sowie Patientenvertretern zusammensetzt. In den vorbereitenden Sitzungen der Arbeitsgruppe wurde ein Vorschlag zur Ergänzung der Anlage 13 um die Wirkstoffe Ambri-sentan und Treprostinil erarbeitet. Das Ergebnis aus der Arbeitsgruppe wurde anschließend im Unterausschuss „Arzneimittel“ in der Sitzung am 12. August 2008 be-raten und die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimit-tel-Richtlinie in Anlage 13 konsentiert. Das Stellungnahmeverfahren wurde mit Be-schluss vom 16. Oktober 2008 eingeleitet. Mit Frist vom 21. November 2008 hatten die Stellungnehmer 4 Wochen Gelegenheit zur Stellungnahme. Die dazu eingegan-genen Stellungnahmen wurden ausgewertet. Der Beschlussentwurf und die trageden Gründe wurden am 13. Januar 2009 im Unterausschuss konsentiert. In der Sitzung des Plenums am 19. Februar 2009 wurde die Ergänzung der Anlage 13 um die Wirk-stoffe Ambrisentan und Treprostinil beschlossen.

#### **3.2       Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens**

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 16. Oktober 2008 die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 13 zum Abschnitt Q beschlossen.

Mit Schreiben vom 20. Oktober 2008 wurde den Stellungnahmeberechtigten nach § 92 Abs. 3a SGB V (Anhang 6.1) bis zum 21. November 2008 Gelegen-heit zur Stellungnahme zur Richtlinienänderung gegeben (Anhang 6.2).

Eingegangene Stellungnahmen	Eingangsdatum
Bundesärztekammer	21.11.2008
VFA (GlaxoSmithKline)	14.11.2008
OMT GmbH	04.12.2008

Nach Auswertung der Stellungnahmen wurde der Entwurf zur Ergänzung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 13 um die Wirkstoffe „Ambrisentan“ und „Treprostinil“ im Unterausschuss „Arzneimittel“ am 13. Januar 2009 abschließend beraten.

### 3.3 Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Sitzung der AG „§73 d - Zweitmeinung“	30. Juni und 29. Juli 2008	Beratung über die Ergänzung der Anlage 13 um die Wirkstoffe Ambrisentan und Treprostinil (auch unter Einbeziehung der DKG)
53. Sitzung des UA „Arzneimittel“	12. August 2008	Beratung über die Ergänzung der Anlage 13
Sitzung der AG „§73 d - Zweitmeinung“	20. August 2008	Beratung über den Beschlussentwurf und die tragenden Gründe
54. Sitzung des UA „Arzneimittel“	4. September 2008	Beratung sowie Konsentierung des Beschlussentwurfs und der tragenden Gründe zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens
3. Sitzung des Plenums des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 91 Abs. 1 SGB V	18. September 2008	Beschluss zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens
1. Sitzung des UA „Arzneimittel“ (neue Besetzung)	7. Oktober 2008	Beratung über Änderung des Beschlusses zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens
4. Sitzung des Plenums	16. Oktober 2008	Änderung des Beschlusses zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens vom 18. September 08
3. Sitzung des UA „Arzneimittel“	9. Dezember 2008	Kenntnisnahme der Stellungnahmen sowie Auftrag zur Auswertung
4. Sitzung des UA „Arzneimittel“	13. Januar 2009	Beratung und Konsentierung des Beschlussentwurfs und der tragenden Gründe
8. Sitzung des Plenums	19. Februar 2009	Beschluss über die Ergänzung der Anlage 13 um die Wirkstoffe Ambrisentan und Treprostinil

#### 4. Würdigung der Stellungnahmen

##### **Stellungnahmeverfahren nach § 92 Abs. 3a SGB V im Rahmen der Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMR) in Abschnitt Q/ Anlage 13**

###### A) Allgemeine Einwände

##### Stellungnahme der Bundesärztekammer vom 21. November 2008

###### 1. Einwand:

Die Bundesärztekammer sieht in § 73d SGB V und der daraus resultierenden Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln einen gravierenden Eingriff in die Vertrauensbeziehung zwischen Arzt und Patient (vgl. die Stellungnahme der Bundesärztekammer vom 17.06.2008 unter [www.bundesaerztekammer.de](http://www.bundesaerztekammer.de)). Die Indikationsstellung für den Einsatz besonderer Arzneimittel muss immer in einem Gesamtkonzept der Behandlung gesehen werden, bei dem interdisziplinäre Erörterung und Diskussion der Therapiestrategie unter Berücksichtigung evidenzbasierter Leitlinien selbstverständlich sind. Das Zweitmeinungsverfahren n. § 73d SGB V widerspricht jedoch den Grundzügen ärztlichen Handelns, da es die aus der langfristigen Therapie und Betreuung des Patienten hervorgegangenen Entscheidungsprozesse des behandelnden Arztes nicht adäquat berücksichtigt. Die Entscheidung für das Hinzuziehen einer Zweitmeinung liegt nicht mehr in der Hand von Arzt und Patient, sondern folgt durch die Wahl eines in Anlage 13 der Richtlinie aufgeführten Arzneimittels allein einem bürokratischen Automatismus, was auf Seite der Patienten zu erheblichen Verunsicherungen führen wird.

###### Bewertung

Der Gesetzgeber hat mit der Schaffung des § 73 d SGB V ein Verfahren vorgesehen, in dem die Verordnung besonderer Arzneimittel in Abstimmung mit einem Arzt für besondere Arzneimitteltherapie zu erfolgen hat.

Die Abschnitt Q der Arzneimittelrichtlinie stellt sicher, dass die Indikationsstellung für den Einsatz besonderer Arzneimittel in einem Gesamtkonzept der Behandlung gesehen wird, bei dem interdisziplinäre Erörterung und Diskussion der Therapiestrategie unter Berücksichtigung evidenzbasierter Leitlinien selbstverständlich ist. Der Stellungnehmer kann nicht substantiiert, inwiefern die Richtlinie diesem Prinzip widerspricht.

Des Weiteren ist anzumerken, dass das Stellungnahmeverfahren zum Abschnitt Q der Arzneimittel-Richtlinie abgeschlossen ist und dass sich die Einwände der Bundesärztekammer nicht auf die zur Stellung gegebenen Wirkstoffe beziehen.

## Beschluss

Keine Änderung

## 2. Einwand:

Einen weiteren kritischen Punkt sieht die Bundesärztekammer unverändert in den Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte für besondere Arzneimitteltherapie (vgl. auch die Stellungnahme der Bundesärztekammer vom 08.09.2008). Fachärztliche Qualifikationen sind durch die ärztliche Weiterbildung bereits definiert. Darüber hinaus gehende Zusatzkriterien in einer Richtlinie des G-BA bedeuten einen Konflikt mit der geltenden Regelung, wonach in Deutschland für alle Angelegenheiten ärztlicher Weiterbildung die Landesärztekammern als Körperschaften des Öffentlichen Rechts zuständig sind.

Auch die Verankerung einer spezifischen Pflichtfortbildung erscheint hier redundant, da eine regelmäßige ärztliche Fortbildung bereits fester Bestandteil der ärztlichen Berufsordnung ist [siehe hierzu § 4 der (Muster-)Berufsordnung für die deutschen Ärztinnen und Ärzte].

## Bewertung

Der Einwand ist unbegründet. Nach der Rechtsprechung des BSG ist es grundsätzlich zulässig, in untergesetzlichen Normen Qualifikationsanforderungen als Voraussetzung für die Erbringung und Abrechnung von vertragsärztlichen Leistungen zur Behandlung bestimmter Krankheiten festzulegen dergestalt, dass der Arzt zuvor eine bestimmte Mindestzahl an Patienten mit diesen Erkrankungen behandelt haben muss, um überprüfen zu können, ob der Arzt über eine ausreichende Behandlungserfahrung verfügt (vgl. BSG, Urteil v. 11.10.2006 – B 6 KA 1/05 R). Bei der konkreten Ausgestaltung der Qualifikationsanforderungen kommt dem Normgeber eine weite Gestaltungsfreiheit zu, zu der insbesondere die Befugnis zur Generalisierung, Pauschalierung, Schematisierung und Typisierung gehört (vgl. *im Zusammenhang mit dem EBM-Ä zB BVerfG <Kammer>, MedR 2005, 285, 286 <unter II. 2. b aa zweiter Absatz> = SozR 4-2500 § 87 Nr 6 RdNr 19;BSGE 83, 205, 208 = SozR 3-2500 § 85*

*Nr 29 S 214 f mwN; BSGE 83, 218, 219 f = SozR 3-2500 § 87 Nr 21 S 108 f; BSG SozR 4-5533 Nr 653 Nr 1 RdNr 13 mwN; BSG SozR 4-2500 § 87 Nr 9 RdNr 26 am Ende*). Ein Verstoß gegen höherrangiges Recht (Art.12 GG) liegt nur dann vor, wenn die normative Regelung bezogen auf das ihr zugrunde liegende Gemeinwohlziel schlechthin ungeeignet, eindeutig nicht erforderlich oder - auch bei Anerkennung eines Beurteilungsspielraums - unzumutbar wäre, also insbesondere dann, wenn die der Rechtsnorm zugrunde liegenden Einschätzungen so offensichtlich fehlerhaft wären, dass sie vernünftigerweise keine Grundlage für normative Maßnahmen abgeben können (*BSG, Urteil v. 09.04.2008 – B6 KA 40/07 R, Rn. 37; BSG SozR 3-2500 § 72 Nr. 11 S 31 mit BVerfG- und weiteren BSG-Angaben*). Das ist hier indessen nicht der Fall. Die Anzahl von 10 Patienten soll eine ausreichende Erfahrung in der Behandlung der PAH gewährleisten. Damit soll zur Erreichung des Regelungszwecks des § 73d Abs.1 Satz 1 SGB V sichergestellt werden, dass der Arzt über besondere Fachkenntnisse verfügt, die für die Sicherung der Qualität und Wirtschaftlichkeit der Versorgung mit besonderen Arzneimitteln erforderlich sind; bereits in der Zulassung wird zum Zwecke einer qualitätsgesicherten Anwendung des Arzneimittels „Erfahrung in der Behandlung der PAH“ gefordert. Dabei handelt es sich bei der Mindestzahl von 10 behandelten Patienten im Jahr nicht um eine willkürliche Setzung einer Anzahl, vielmehr beruht sie auf den Angaben der AG Pumonale Hypertonie (siehe Einwand 57), kleine und mittlere Zentren würden 10 bis 50 Patienten pro Jahr behandeln. Da ein Arzt für besondere Arzneimitteltherapie auch ambulant tätig sein kann, ist die untere Grenze der angegebenen Spanne angemessen. Zusammengefasst ist die normative Festlegung einer Mindestzahl von 10 behandelten Patienten durch ausreichende Gründe des Gemeinwohls gerechtfertigt. Sie dient, wie ausgeführt, der Qualitätssicherung im Interesse des Gesundheitsschutzes, einem Gemeinwohlbelang von erheblichem Gewicht (**zu dessen Gewicht s zB BSGE 82, 55, 61 f = SozR 3-2500 § 135 Nr 9 S 44; BSG SozR 3-2500 § 72 Nr 8 S 22; Nr 11 S 32; § 135 Nr 15 S 78; § 135 Nr 16 S 90; SozR 4-2500 § 82 Nr 1 RdNr 17; SozR 4-5533 Nr 653 Nr 1 RdNr 14**).

Des Weiteren ist anzumerken, dass das Stellungnahmeverfahren zum Abschnitt Q der Arzneimittel-Richtlinie abgeschlossen ist und dass das sich die Einwände der Bundesärztekammer nicht auf die zur Stellung gegebenen Wirkstoffe beziehen.

Beschluss

Keine Änderung

## B) Einwände zu Ambrisentan

### Stellungnahme der Firma GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG zu Ergänzung der Anlage 13 der AMR um den Wirkstoff Ambrisentan vom 14. November 2008

#### 3. Einwand

GSK akzeptiert die Aufnahme von Ambrisentan in Anlage 13 der Arzneimittelrichtlinie Abschnitt Q (Verordnung besonderer Arzneimittel), um Wettbewerbsgleichheit zwischen allen Wirkstoffen zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie (PAH) herzustellen, wenngleich insgesamt bezweifelt wird, ob PAH als Indikation für dieses Verfahren überhaupt geeignet ist. Die Angaben zu Anwendungsgebiet, Wirksamkeit und Risikoprofil von Ambrisentan sind korrekt aus der Fachinformation übernommen worden.

#### Bewertung

Es wird begrüßt, dass das Unternehmen mit der Aufnahme einverstanden ist.

#### Beschluss

Keine Änderung

#### 4. Einwand.:

In den Dokumentationsbögen der Anlage schlägt GSK zur Verbesserung und Sicherung der Versorgungsqualität folgende Änderung für den Wirkstoff Ambrisentan vor: Im Antwortbogen kann der Arzt für besondere Arzneimitteltherapie eine Therapie negativ bescheiden, wenn die Verordnung von ambrisentanhaltigen Arzneimitteln zwar zweckmäßig, aber nicht wirtschaftlich ist. GSK beantragt die Änderung der Formulierung wie folgt: „*Die Verordnung von ambrisentanhaltigen Arzneimitteln ist vergleichsweise zweckmäßig, aber nicht wirtschaftlich.*“ Folgerichtig müsste diese Änderung in der Anlage 13 auch für die anderen betroffenen Wirkstoffe zur Behandlung der PAH übernommen werden.

Begründung: Die Ergänzung ist aus Sicht von GSK notwendig, um Missverständnisse bzgl. des Begriffs „zweckmäßig“ auszuschließen. Denn ist ein bestimmter Wirkstoff zweckmäßiger als ein alternativer Wirkstoff, ist er auch wirtschaftlich, zumindest solange keine Kosten-Nutzen-Bewertung dazu vorliegt. Auch im § 92 Abs. 1 SGB V heißt es zu den Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses, dass er

eine Verordnung einschränken oder ausschließen kann, wenn eine andere, wirtschaftlichere Behandlungsmöglichkeit mit vergleichbarem therapeutischen Nutzen verfügbar ist.

### Bewertung

„Die Entscheidungsoption ‚zweckmäßig, aber nicht wirtschaftlich‘ bedarf keiner weiteren Konkretisierung durch den Begriff ‚vergleichsweise‘. Dies ergibt sich aus dem Bedeutungsgehalt der verwendeten Begriffe ‚zweckmäßig‘ und ‚wirtschaftlich‘. Zweckmäßigkeit liegt vor, wenn eine Leistung ihrer Wirkung nach geeignet ist, einen bestimmten Zweck bzw. bestimmte Ziele im Sinne des § 27 Abs. 1 Satz 1 SGB V (Behandlungsziele der Krankenbehandlung im Rahmen der GKV) zu erreichen. Sie muss also objektiv ausgerichtet und hinreichend wirksam, d. h. zweckdienlich, zweckentsprechend sein. Dies erfordert eine gewisse Übereinstimmung von Wirkung und Behandlungsziel, aber auch ein gewisses Maß an Wirksamkeit. Zweckmäßigkeit setzt daher in der Regel voraus, dass die medizinische Behandlungsweise allgemein anerkannt ist. Bei Fertigarzneimitteln sind grundsätzlich die Mindeststandards für die Beurteilung der Zweckmäßigkeit als erfüllt anzusehen, wenn das Arzneimittel für die Behandlung der in Frage stehenden Indikation zugelassen und damit therapeutisch wirksam ist. Demgegenüber leitet sich aus dem Wirtschaftlichkeitsgebot die Verpflichtung des Vertragsarztes ab, von zwei oder mehreren zur Behandlung einer Erkrankung gleichermaßen geeigneten Wirkstoffen grundsätzlich den preisgünstigeren zu verordnen, soweit nicht besondere Umstände (z. B. Unverträglichkeitsreaktionen) gegeben sind. Daraus wird deutlich, dass die in der Anlage 13 aufgeführte Entscheidungsoption ‚nicht wirtschaftlich‘ die von dem Stellungnehmer geforderte vergleichende Bewertung der in die AMR aufgenommenen PAH-Arzneimittel im Hinblick auf die Beurteilung ihrer Zweckmäßigkeit zur Behandlung der PAH denknotwendig voraussetzt. Mit anderen Worten: Der Arzt für besondere Arzneimitteltherapie kann die Entscheidungsoption ‚zweckmäßig, aber nicht wirtschaftlich‘ nur dann ankreuzen, wenn er zuvor im Rahmen einer vergleichenden Bewertung zu der Schlussfolgerung gekommen ist, dass in Bezug auf die Behandlung der konkreten Indikation alle von der Richtlinie erfassten PAH-Arzneimittel als therapeutisch gleichwertig anzusehen sind mit der Folge, dass der preisgünstigeren Therapiealternative der Vorzug zu geben ist.“

### Beschluss

Keine Änderung

## C) Einwände zu Treprostinil

### Stellungnahme der Firma OMT zu Ergänzung der Anlage 13 der AMR um den Wirkstoff Treprostinil vom 4. Dezember 2008

Entwurf der Richtlinie: „Die am primären Endpunkt erkennbare Auswirkung (d. h. Änderung des 6-Minuten-Gehstrecke (6-MWD) nach 12 Wochen Behandlung) war geringer als diejenige, die bei bisherigen Kontrollen mit Bosentan, Iloprost und Epoprostenol festgestellt wurden. Es stehen keine klinischen Daten von klinischen Studien zur Verfügung, die mit einem aktiven Komparator bei Patienten mit PAH durchgeführt wurden.“

#### 5. Einwand:

In der Studie von Simonneau (Zitat 1: Simonneau, G.; Barst, R.J.; Galiè, N. et al.: Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial, in: Am. J. Respir. Crit. Care Med. 165 (2002), S. 800-804.) wurde eine mediane Gehstreckenverlängerung von 16 m beobachtet unter einer klinisch wenig wirksamen mittleren Dosis von 9,3 ng/kg/min. Bei entsprechender Stratifizierung nach Dosisintensität war der Effekt im Dosisbereich > 13,8 ng/kg/min, welcher nach wie vor unter den heute üblichen klinisch gebräuchlichen Dosierungen liegt, vergleichbar denen, die mit anderen Präparaten bei NYHA-III-Patienten gezeigt wurde.

#### Bewertung

Zitat 1 ist die Studie von Simmoneau. Eingeschlossen wurden Patienten mit primärer pulmonaler Hypertonie beziehungsweise mit PAH in Verbindung mit Bindegewebskrankungen oder angeborenen pulmonalen Shunts. Primärer Outcome-Parameter war nach 12 Wochen der 6-Minuten-Gehtest. Die Ausgangswerte für die beiden therapeutischen Gruppen Treprostinil versus Placebo betrug  $326 \pm 5$  beziehungsweise  $327 \pm 6$  Meter. Im Ergebnis zeigte sich unter Treprostinil eine Verbesserung des Medians um 10 m. Der Gruppenunterschied betrug 16 m (95% KI: 4,4 bis 27,6 ;  $p = 0,006$ ).

Es handelt sich um eine randomisierte klinische Studie. Die Stratifizierung der Randomisierung wurde nach dem 6-Minuten-Gehwert beziehungsweise der Ätiologie durchgeführt.

Die Dosisauswertung in Figure 1 der Publikation ist letztlich eine Subgruppenanalyse. Direkt vergleichende Studien zu anderen Mitteln, die bei der PAH eingesetzt werden, fehlen. Insofern sind alle diesbezüglichen Aussagen von beschränkter Belastbarkeit. Allerdings findet sich in der Fachinformation des Herstellers die hier im Rahmen des so genannten Zweitmeinungsverfahrens angefügte Bewertung selbst unter „5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften“, drittletzter Absatz.

#### Beschluss

Keine Änderung

#### 6. Einwand:

Bei den Studien wird der Benefit der noch suboptimalen Therapie früherer Studien wiedergegeben, während bei der Darstellung der Jahrestherapiekosten sehr wohl heute klinisch gebräuchliche Remodulin®-Dosierungen berücksichtigt sind. Dies ist unangemessen und bedarf der Korrektur.

#### Bewertung

Der Einwänder nennt hier keine klinischen Studien mit anderen Dosierungen, die die Wirksamkeit belegen. Insofern kann dem Argument nicht gefolgt werden.

Die Dosierungen im Entwurf der Richtlinie richten sich nach der Fachinformation.

#### Beschluss

Keine Änderung

#### 7. Einwand:

Die Bezugnahme auf die Wirksamkeit von Iloprost ist nicht angebracht, da bei Präparaten mit sehr kurzer Halbwertszeit eine Messung des 6-Minuten-Gehtests unmittelbar nach Substanzgabe nicht unkritisch ist. Die viel zu kurze Halbwertszeit von Iloprost dürfte auch für die widersprüchliche Datenlage zur Langzeitwirksamkeit der inhalativen Iloprost-Monotherapie verantwortlich sein.

(Zitat 2: Opitz, C.F.; Wensel, R.; Winkler, J. et al.: Clinical efficacy and survival with first-line inhaled iloprost therapy in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension, in: Eur. Heart J. 26 (2005), S. 1895-1902.)

#### Bewertung

Bei Zitat 2 handelt sich um eine Longitudinalstudie an 76 Patienten mit idiopathisch pulmonaler Hypertonie, welche konsekutiv von 1996 bis 2001 eingeschlossen wurden. Eine direkt vergleichende Studie wurde nicht durchgeführt. Verglichen wurden die Überlebensdaten mit einer Gruppe, die nicht tatsächlich existent ist, sondern berechnet wurde.

Die hier vorgelegte Untersuchung ist nicht vergleichend zu Treprostinil, von daher ist sie für einen Vergleich der Substanzen nicht angebracht. Ansonsten siehe unter Einwand 5.

#### Beschluss

Keine Änderung

#### 8. Einwand:

Treprostinil subkutan ist ähnlich gut wirksam wie Epoprostenol.

(Zitat 3: Rubenfire, M.; McLaughlin, V.V.; Allen, R.P. et al.: Transition from IV epoprostenol to subcutaneous treprostinil in pulmonary arterial hypertension: a controlled trial, in: Chest 132 (2007), S. 757-763.)

#### Bewertung

Rubenfire et al. schlossen 22 Patienten ein, die auf intravenöses Epoprostenol eingestellt waren. Sie wurden randomisiert in folgende Gruppen: Treprostinil (14 Patienten) oder Placebo (8 Patienten). Primärer Endpunkt war klinische Verschlechterung. Die Studie ist nicht geeignet, einen Therapievergleich von Treprostinil zu Epoprostenol zu belegen. Insofern kann dem Argument nicht gefolgt werden.

#### Beschluss

Keine Änderung

## 9. Einwand:

Ein Therapiewechsel von parenteralen Prostanoiden auf Bosentan erscheint erheblich problematischer zu sein und ist nur für ausgewählte Patienten in Betracht zu ziehen.

(Zitat 4: Steiner, M.K.; Preston, I.R.; Klinger, J.R. et al.: Conversion to bosentan from prostacyclin infusion therapy in pulmonary arterial hypertension: a pilot study, in: Chest 130 (2006), S. 1471-1480.)

## Bewertung

In die Studie von Steiner et al. wurden 22 Patienten aufgenommen, die mindestens drei Monate stabil eingestellt waren auf intravenöses Epoprostenol oder subkutanen Treprostinil. Es wurde dann Bosentan hinzugegeben und anschließend die Dosis der Prostanoiden über zwei Monate reduziert.

Diese Studie ist nicht geeignet, einen Vergleich zwischen Prostanoiden und Bosentan bezüglich Wirksamkeit und Nebenwirkungen festzustellen.

## Beschluss

Keine Änderung

Entwurf der Richtlinie: „Treprostinil ist nur zur subkutanen Anwendung in Form einer Dauerinfusion zugelassen.“

## 10. Einwand:

Remodulin ist in Deutschland nur zur subkutanen Gabe zugelassen, in den USA, Schweiz und Israel aber auch zur intravenösen Verabreichung. Bei vitaler Indikation wäre die geänderte Applikationsform sehr wichtig, zumal es für ein anderes Prostanoid keine Zulassung für die intravenöse Anwendung gibt.

## Bewertung

Die Ausführungen des Bundesausschusses beziehen sich ausschließlich auf zugelassene Indikationen und Applikationen.

Medizinisch-inhaltlich wird kein Beleg dafür angeführt, dass mit den anderen zugelassenen Wirkstoffen weniger erreicht wird, als mit intravenösen Prostanoiden.

## Beschluss

Keine Änderung

Entwurf der Richtlinie: „Die Wirksamkeit bei den 12-wöchigen Hauptstudien wurde nur aufrechterhalten, wenn die Dosis durchschnittlich 3 – 4 mal/Monat erhöht wurde.“

## 11. Einwand:

Die Dosisanpassung von Treprostinil, wie in der Fachinformation dargestellt, genügt in bestimmten Umständen, wie zum Beispiel bei vitaler Indikation nicht. Hier werden von Experten intensivere Schemata zum Einsatz gebracht.

(Zitat 5: Skoro-Sajer, N.; Lang, I.M.; Harja, E. et al.: A clinical comparison of slow- and rapid-escalation treprostinil dosing regimens in patients with pulmonary hypertension, in: Clin. Pharmacokinet. 47 (2008), S. 611-618

und Zitat 6: Vachiéry, J.L.; Naeije, R.: Treprostinil for pulmonary hypertension, in: Expert Rev. Cardiovasc. Ther. 2 (2004), S. 183-191.)

## Bewertung

Zitat 5: Es handelt sich um eine Studie bezüglich des Vergleichs einer langsamen und schnellen Eskalationstherapie mit Treprostinil. Schmerzen an der Infusionsstelle traten bei 81,8 % mit langsamer Eskalation und in 58,3 % mit schneller Dosiseskala-tion auf.

Zitat 6: Es handelt sich nicht um eine klinische Studie, sondern um eine Übersichtsarbeit.

Die Dosierung ist Teil der Zulassung. Der Bundesausschuss bezieht sich ausschließlich auf Zulassungskriterien.

## Beschluss

Keine Änderung

## 12. Einwand:

Anders, als in der Zulassungsstudie angenommen, ist der Schmerz an der Einstichstelle dosisabhängig.

## Bewertung

In dem Entwurf der Richtlinie findet sich kein Passus zur Dosisabhängigkeit von Schmerzen.

## Beschluss

Keine Änderung

Entwurf der Richtlinie: „In den Nachuntersuchungsphasen der klinischen Studien betragen die nach 12 Monaten erreichten mittleren Dosen 26 ng/kg/min, nach 24 Monaten 36 ng/kg/min und nach 48 Monaten 42 ng/kg/min.“

## 13. Einwand:

Studien betreffend die Langzeitwirksamkeit zeigen ein vergleichsweise gutes Survival und „Time to Clinical Worsening“. Die Durchschnittsdosis betrug dabei 45 ng/kg/min. Angeführt werden die Zitate 7 und 8.

(Zitat 7: Lang, I.; Gomez-Sanchez, M.; Kneussl, M. et al.: Efficacy of long-term subcutaneous treprostinil sodium therapy in pulmonary hypertension, in: Chest 129 (2006), S. 1636-1643

und Zitat 8: Barst, R.J.; Galie, N.; Naeije, R. et al.: Long-term outcome in pulmonary arterial hypertension patients treated with subcutaneous treprostinil, in: Eur. Respir. J. 28 (2006), S. 1195-1203.)

## Bewertung

In der genannten Studie von Lang (Zitat 7) stellen sich die Dosen wie folgt dar:

1. Jahr:  $26,2 \pm 1,2$  ng/kg/min

2. Jahr:  $31,9 \pm 1,6$  ng/kg/min

3. Jahr:  $39,8 \pm 2,6$  ng/kg/min

mittlere Dosis  $40 \pm 2,6$  ng/kg/min (Range: 16 bis 84 ng/kg/min).

Zitat 8: In der Arbeit von Barst:

Ausgangswert: 1,25 ng/kg/min

1. Jahr: 26 ng/kg/min

2. Jahr: 36 ng/kg/min

3. Jahr: 42 ng/kg/min

4. Jahr: 42 ng/kg/min

Die Fachinformation des Herstellers führt unter Dosisanpassung den in der Richtlinie zitierten Satz an.

#### Beschluss

Keine Änderung

#### 14. Einwand:

Es wird vorgeschlagen, an dieser Stelle die Studie von Simonneau (Zitat 1: Simonneau, G.; Barst, R.J.; Galiè, N. et al.: Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial, in: Am. J. Respir. Crit. Care Med. 165 (2002), S. 800-804) zu zitieren, und zwar wie folgt:

Primärer Endpunkt war die Verbesserung des 6-MWD. Der mediane Unterschied des 6-MWD zwischen den Behandlungsgruppen betrug nach 12 Wochen 16 m (95% KI, 4,4 m bis 27,6 m, Hodges-Lehmann-Schätzung für Medianunterschiede,  $p = 0,006$ ).

#### Bewertung

Es wurden zur Zulassung zwei Hauptstudien durchgeführt. Im Entwurf der Richtlinie wurden diese gemeinsam dargestellt. Möglich ist es, die Simonneau-Studie auch einzeln darzustellen, zwingend ist das nicht.

#### Beschluss

Keine Änderung

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

#### 15. Einwand:

Patienten mit Sklerodermie zeigten in den Zulassungsstudien eine nicht signifikante Verbesserung des 6-MWD ( $p = 0,055$ ). Die Verbesserung der Hämodynamik und des Dyspnea Fatigue Scores waren hingegen signifikant.

(Zitat 9: Oudiz, R.J.; Schilz, R.J.; Barst, R.J. et al.: Treprostinil, prostacyclin analogue, in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease, in: Chest 126 (2004), S. 420-427.)

#### Bewertung

Die Subgruppenanalyse wird im darauf folgenden Absatz des Richtlinienentwurfs ausgeführt. Zu weiteren Parametern wird im Entwurf der Richtlinie nicht Stellung genommen. Die 6-MWD war Primärer Endpunkt mehrerer Zulassungsstudien bei der PAH und dürfte im Vergleich zu hämodynamischen Größen eher ein für Patienten relevanter Parameter sein.

#### Beschluss

Keine Änderung

#### 16. Einwand:

Daten betreffend die Eisenmenger-Patienten wurden von der Arbeitsgruppe nicht gesondert publiziert. Mit zunehmender klinischer Erfahrung ließen sich auch weitere Indikationen, wie zum Beispiel inoperables CTPH, assoziierte PAH, gute Therapieerfolge erzielen. Kontrollierte Studien dazu stehen allerdings noch aus.

(Zitat 10: Skoro-Sajer, N.; Bonderman, D.; Wiesbauer, F. et al.: Treprostinil for severe inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension, in: J. Thromb. Haemost. 5 (2007), S. 483-489.)

## Bewertung

Die Arbeit von Skoro-Sajer schloss 25 konsekutive Patienten mit WHO-Klasse III bis IV ein und verglich sie zu 31 Patienten einer historischen Vergleichsgruppe mit schwerer inoperabler, chronisch thrombembolisch bedingter pulmonaler Hypertonie.

Diese Patientengruppe entspricht nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Treprostinil.

Es ist bedauerlich, dass der Hersteller, die Subgruppenauswertung bezüglich angeborener Kardiopathie immer noch nicht publiziert hat. Allerdings finden sich Angaben dazu in seiner eigenen Fachinformation, die in den Entwurf der Richtlinie übernommen wurde.

## Beschluss

Keine Änderung

Entwurf der Richtlinie: „Bei der Analyse der Subgruppen zeigte sich bei der 6-MWD in der Untergruppe der Patienten mit primärer pulmonal arterieller Hypertonie ( $p = 0,043$ ), nicht aber in der Untergruppe der Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie bei Sklerodermie oder angeborener Kardiopathie, eine statistisch signifikante Behandlungswirkung von Treprostinil verglichen mit Placebo.“

## 17. Einwand:

Bezüglich der Dosierung wird je nach einzustellender Flussrate die Remodulin® Handelsform so gewählt, dass das Reservoir innerhalb der vorgeschriebenen Zeitlimits (Sicherstellung von Stabilität und Sterilität) gewechselt werden kann. Gleichzeitig ist darauf zu achten, die dafür günstigste Handelsform auszuwählen. In Deutschland und Österreich wurden von den Depositeuren, anders als im übrigen Europa, eine degressive Preispolitik gewählt. Dadurch sollte sichergestellt werden, dass die Behandlung von Patienten mit sehr hohem Medikationsbedarf finanzierbar bleibt. Um die tatsächlichen Kosten möglichst gering zu halten, wird man während der Einstellungswochen die Remodulin® Handelsform von 1 mg/ml verwenden, um dann, je nach Körpergewicht, auf die 2,5 oder 5 mg/ml Handelsform zu wechseln. Danach lässt sich eine Jahrestherapie im üblichen Dosisbereich mit Kosten von etwa 90.000 bis 130.000 € realisieren.

## Bewertung

Das hier vorgeschlagene Vorgehen führt in Abhängigkeit vom Körpergewicht zur Abweichung von den in der Fachinformation niedergelegten Dosierungsschritten

## Beschluss

Keine Änderung

## 18. Einwand:

Unter den Fristen für die Abstimmung soll angeführt werden: „bei nicht vitaler Indikationsstellung innerhalb von 5 Werktagen, ansonsten in einem Zeitrahmen der dem klinischen Zustand des Patienten Rechnung trägt (also ev. „cito“)“.

## Bewertung

Die Arzneimittel-Richtlinien regeln primär die ambulante Versorgung. Darüber hinaus sind Notfälle im Entwurf der Arzneimittel-Richtlinie ausgenommen.

Eine Zulassung explizit für einen solchen Zustand liegt nicht vor.

## Beschluss

Keine Änderung

## 19. Einwand:

Eingeführt werden hinter den Satz zur Folgeverordnung klinische Parameter. (Kontrolle des Therapieerfolges 8-12 (Parameter: klinische Besserung, 6-MWD ...) und 24 Wochen (Parameter: 6-MWD, ..) nach Therapiebeginn; danach jährlich.

## Bewertung

Dieses ist nicht unter Fristen für die Abstimmung, sondern unter Abstimmung im Kasten festgehalten.

## Beschluss

Keine Änderung

#### 20. Einwand:

„Es handelt sich nicht um eine Notfallbehandlung“ muss gestrichen werden, da in praxi zumeist ein Notfall vorliegt mit drohender Rechtsherzdekompensation

#### Bewertung

Die Streichung würde dazu führen, dass Notfälle in das „Zweitmeinungsverfahren“ gingen, während sie jetzt ausgenommen sind. Schon aus pragmatischen Gründen der Versorgung ist dies bei der PAH nicht sinnvoll.

#### Beschluss

Keine Änderung

Entwurf der Richtlinie:

1. „Welche Diagnose der PAH liegt vor und wie ist sie gesichert?
2. Seit wann besteht die PAH?
3. Welche Medikation wurde in den letzten Jahren für die PAH verordnet? Warum wurde die Therapie geändert? Wurden schon Ambrisentan, Bosentan, Iloprost, Sildenafil oder Sitaxentan verordnet? Für welchen Zeitraum wurden die Mittel in welcher Dosis gegeben? Welche Therapieeffekte wurden erzielt?
4. Wie ist die derzeitige Medikation (bezüglich der PAH und weiteren Erkrankungen)?
5. Wie schwer ist die PAH ausgeprägt? (SvO<sub>2</sub>, pulmonalarterielle Hämodynamik (z.B. PAR, PAP), Echokardiographie, Klinik (z.B. 6-MWD))
6. Ist eine pharmakologische Testung mittels einer Rechtsherzkatheteruntersuchung durchgeführt worden? Wie änderten sich die Werte?
7. In welcher Dosierung soll Treprostinil verordnet werden, allein oder in Kombination?
8. Welche weiteren Erkrankungen liegen vor?
9. Besteht derzeit eine Schwangerschaft?
10. Größe und Gewicht des Patienten.
11. Ist der Patient zur Lungentransplantation vorgesehen?“

## 21. Einwand:

Der Stellungnehmer schlägt Folgendes vor:

1. Patientendemographie:  
Geschlecht, Alter, Größe, Gewicht
2. Anamnese und Diagnose:  
Welche Form der PAH liegt vor?  
Wann und wie wurde die Diagnose erstmals gestellt?
3. Bisheriger Therapieverlauf:  
Welche Präparate aus den Gruppen der
  - a. ERAs
  - b. PDE5 Inhibitoren
  - c. inhalativen Prostanoiden
  - d. oralen Prostanoiden
  - e. experimentellen Therapienhat der Patient bereits erhalten?  
Über welchen Zeitraum wurden die Mittel in welcher Dosierung verabreicht?  
Welche Therapieeffekte wurden erzielt?  
Warum soll die Therapie geändert werden?
4. Gegenwärtige Behandlung weiterer Erkrankungen?
5. Schweregrad der PAH:  
Wie schwer ist die PAH ausgeprägt?
  - a. SvO<sub>2</sub>
  - b. RHK mit pulmonalerarterieller Hämodynamik (mPAP, CO, PAR)
  - c. Echokardiographische Parameter (TAPSE, u.a.)
  - d. Klinik (6-MWD, u.a.)
6. Vasodilatator Test:  
Wann und womit wurde eine pharmakologische Testung im Rahmen einer RHK Untersuchung durchgeführt?  
Wie änderten sich die Werte?
7. Ausschluss von anderen PH Ursachen:  
Konnten mittel RHK andere Ursachen für eine PH im pulmonalkapillären Bereich, eine venookklusive Erkrankung oder eine Linksherzinsuffizienz ausgeschlossen werden?
8. Therapiekonzept:  
In welcher Dosierung soll Treprostinil verordnet werden?  
Ist eine Kombinationstherapie geplant?
9. Welche weiteren Erkrankungen liegen vor?
10. Besteht derzeit eine Schwangerschaft?
11. Ist der Patient zur Lungentransplantation vorgesehen?

## Bewertung

Eine Begründung gibt der Stellungnehmer nicht.

## Beschluss

Keine Änderung

## 5. Literatur

Der Ergänzung der Anlage 13 um die Wirkstoffe Treprostinil und Ambrisentan lagen folgende Literaturstellen zugrunde.

1. Badesch, D.B.; Abman, S.H.; Simonneau, G. et al.: Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: updated ACCP evidence-based clinical practice guidelines, in: *Chest* 131 (2007), S. 1917-1928.
2. European Medicines Agency: European Public Assessment Report: Volibris, EMEA/H/C/839, published 28/04/08, <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/volibris/volibris.htm> [30.07.2008].
3. Galiè, N.; Badesch, D.B.; Oudiz, R. et al.: Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension, in: *J. Am. Coll. Cardiol.* 46 (2005), S. 529-535.
4. Galiè, N.; Ghofrani, H.A.; Torbicki, A. et al.: Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension, in: *N. Engl. J. Med.* 353 (2005), S. 2148-2157.
5. Galiè, N.; Olschewski, H.; Oudiz, R.J. et al.: Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the Ambrisentan in Pulmonary Arterial Hypertension, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Efficacy (ARIES) Study 1 and 2, in: *Circulation* 117 (2008), S. 3010-3019.
6. Galiè, N.; Rubin, L.J.; Hoeper, M. et al.: Treatment of patients with mildly symptomatic arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial, in: *Lancet* 371 (2008), S. 2061-2062.
7. Galiè, N.; Torbicki, A.; Barst, R. et al.: Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension, in: *Eur. Heart J.* 25 (2004), S. 2243-2278.
8. Haoula, D.; Hief, C.; Wessely, E. et al.: Pulmonale Hypertonie 2006 - eine kurze Übersicht, in: *J. Kardiol.* 13 (2006), S. 253-256.
9. Humbert, M.; Sitbon, O.; Sommonneau, G.: Treatment of pulmonary arterial hypertension, in: *N. Engl. J. Med.* 351 (2004), S. 1425-1436.
10. Olschewski, H.; Hoeper, M.M.; Borst, M.M. et al.: Diagnostik und Therapie der chronischen pulmonalen Hypertonie, in: *Pneumologie* 60 (2006), S. 749-771.
11. Peacock, A.J.; Murphy, N.F.; McMurray, J.J. et al.: An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension, in: *Eur. Respir. J.* 30 (2007), S. 104-109.
12. Petkov, V.; Doberer, D.: Pulmonale Hypertonie, in: *J. Hypertonie* 7 (2003), S. 7-15.

13. Remodulin 1 mg/ml Infusionslösung zur subkutanen Anwendung, Anlage zum Zulassungsbescheid Zul.-Nr. 63142.00.00, S. 27-38, ohne Stand.
14. Remodulin® (treprostinil sodium) Injection, US-amerikanische Fachinformation der Firma United Therapeutics Corp., Stand: Februar 2008.
15. Rosenkranz, S.: Pulmonal arterielle Hypertonie: eine schwerwiegende Erkrankung mit verbesserten Therapieoptionen, in: Clin. Res. Cardiol. 2 (2007) Suppl, S. 101-119.
16. Simonneau, G.; Barst, R.J.; Galiè, N. et al.: Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial, in: Am. J. Respir. Crit. Care Med. 165 (2002), S. 800-804.
17. Volibris® 5 mg/10 mg Filmtabletten, Fachinformation der Firma GlaxoSmithKline, Stand: April 2008.

## 6. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

### 6.1 Stellungnahmeberechtigte nach § 92 Abs. 3a SGB V

Firma	Strasse	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI)	Robert-Koch-Platz 4	10115 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e.V.	Postfach 10 03 36	70003 Stuttgart
Verband Forschender Arzneimittelhersteller	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e.V.	Am Hofgarten 5	53113 Bonn
Bundesverband der Arzneimittelimporteure e.V. (BAI)	Am Gaenslehen 4 – 6	83451 Piding
Bundesverband der Arzneimittelhersteller e.V. (BAH)	Uwierstraße 73	53173 Bonn
Deutscher Generikaverband e.V. Haus der Verbände	Littenstraße 10	10179 Berlin
Deutscher Apothekerverband e.V. (DAV)	Carl-Mannich-Straße 26	65760 Eschborn/Ts
Gesellschaft für Phytotherapie e.V. Geschäftsstelle	Siebengebirgsallee 24	50939 Köln
Pro Generika e.V.	Unter den Linden 21	10117 Berlin

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

## 6.2 Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 1763, 53707 Siegburg

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

gemäß § 91 SGB V  
Unterausschuss  
"Arzneimittel"

**Besuchsadresse:**  
Auf dem Seidenberg 3a  
53721 Siegburg

**Ansprechpartner/in:**  
Dr. Regina Skavron  
Abteilung Arzneimittel

**Telefon:**  
02241 938827

**Telefax:**  
02241 9388501

**E-Mail:**  
regina.skavron@g-ba.de

**Internet:**  
www.g-ba.de

**Unser Zeichen:**  
rs/ck

**Datum:**  
20. Oktober 2008

### **Stellungnahmeverfahren über die Ergänzung der Arzneimittel-Richtlinie (AMR) in Anlage 13 zum Abschnitt Q zur Verordnung besonderer Arzneimittel nach § 73d SGB V**

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. Oktober 2008 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Ergänzung der Anlage 13 in der Fassung vom 16. Oktober 2008 einzuleiten. Anlage 13 zum Abschnitt Q zur Verordnung besonderer Arzneimittel gemäß § 73d SGB V soll um die folgenden Wirkstoffe ergänzt werden:

- Ambrisentan (z. B. Volibris®)
- Treprostinil (z. B. Remodulin®)

Bitte beachten Sie, dass das Stellungnahmeverfahren zum Sachverhalt der Ergänzung der Arzneimittel-Richtlinie um Abschnitt Q abgeschlossen ist und weitere Stellungnahmen hierzu nicht berücksichtigt werden können.

Bei diesem Stellungnahmeverfahren handelt es sich ausschließlich um eine Ergänzung der besonderen Arzneimittel in Anlage 13.

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

**21. November 2008**

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



Nach § 73d SGB V hat der Gemeinsame Bundesausschuss zur „Verordnung besonderer Arzneimittel“ in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 das Nähere zu Wirkstoffen, Anwendungsgebieten, Patientengruppen, zur qualitätsgesicherten Anwendung und zu den Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte für besondere Arzneimitteltherapie (entsprechend § 73d Abs. 2 SGB V) für die jeweiligen Arzneimittel festzulegen. Hierzu hat der G-BA am 16. Oktober 2008 einen Abschnitt Q in die Arzneimittel-Richtlinie eingefügt. Zum Zwecke der Konkretisierung von Abschnitt Q wird der Arzneimittel-Richtlinie eine Anlage 13 angefügt.

Sollten Sie Ihre Stellungnahme zur Ergänzung der Anlage 13 durch wissenschaftliche Literatur ergänzen, ist diese im Volltext Ihrer Stellungnahme beizufügen und die Stellungnahme obligat durch standardisierte und vollständige Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisse zu ergänzen.

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

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

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

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

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gern zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

i. A. Dr. Regina Skavron  
Referentin

**Anlagen**



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 1763, 53707 Siegburg

Bundesärztekammer  
Frau Dr. Klakow-Franck  
Dezernat III  
Herbert-Lewin-Platz 1  
10623 Berlin

gemäß § 91 SGB V  
Unterausschuss  
"Arzneimittel"

**Besuchsadresse:**  
Auf dem Seidenberg 3a  
53721 Siegburg

**Ansprechpartner/in:**  
Dr. Regina Skavron  
Abteilung Arzneimittel

**Telefon:**  
02241 938827

**Telefax:**  
02241 9388501

**E-Mail:**  
regina.skavron@g-ba.de

**Internet:**  
www.g-ba.de

**Unser Zeichen:**  
rs/ck

**Datum:**  
20. Oktober 2008

### **Stellungnahmeverfahren über die Ergänzung der Arzneimittel-Richtlinie (AMR) in Anlage 13 zum Abschnitt Q zur Verordnung besonderer Arzneimittel nach § 73d SGB V**

Sehr geehrte Frau Dr. Klakow-Franck,

der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. Oktober 2008 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Ergänzung der Anlage 13 in der Fassung vom 16. Oktober 2008 einzuleiten. Anlage 13 zum Abschnitt Q zur Verordnung besonderer Arzneimittel gemäß § 73d SGB V soll um die folgenden Wirkstoffe ergänzt werden:

- Ambrisentan (z. B. Volibris®)
- Trepstinil (z. B. Remodulin®)

Bitte beachten Sie, dass das Stellungnahmeverfahren zum Sachverhalt der Ergänzung der Arzneimittel-Richtlinie um Abschnitt Q abgeschlossen ist und weitere Stellungnahmen hierzu nicht berücksichtigt werden können.

Bei diesem Stellungnahmeverfahren handelt es sich ausschließlich um eine Ergänzung der besonderen Arzneimittel in Anlage 13.

Nach der Entscheidung des Unterausschusses „Arzneimittel“ des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) vom 7. Mai 2008, erhält die Bundesärztekammer gemäß § 91 Abs. 5 SGB V i. V. m. § 34 der Verfahrensordnung des G-BA Gelegenheit zur Stellungnahme vor einer endgültigen Entscheidung des G-BA über die Verordnung besonderer Arzneimittel nach § 73d SGB V.

Vor dem Hintergrund der gesetzlich vorgesehenen Frist geben wir Ihnen die Möglichkeit zur Abgabe Ihrer schriftlichen Stellungnahme bis zum

**21. November 2008.**

Später bei uns eingegangene Stellungnahmen können nicht berücksichtigt werden.

Nach § 73d SGB V hat der Gemeinsame Bundesausschuss zur „Verordnung besonderer Arzneimittel“ in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 das Nähere zu Wirkstoffen, Anwendungsgebieten, Patientengruppen, zur qualitätsgesicherten Anwendung und zu den Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte für besondere Arzneimitteltherapie (entsprechend § 73d Abs. 2 SGB V) für die jeweiligen Arzneimittel festzulegen. Hierzu hat der G-BA am 16. Oktober 2008 einen Abschnitt Q in die Arzneimittel-Richtlinie eingefügt. Zum Zwecke der Konkretisierung von Abschnitt Q wird der Arzneimittel-Richtlinie eine Anlage 13 angefügt.

Sollten Sie Ihre Stellungnahme zur Ergänzung der Anlage 13 durch wissenschaftliche Literatur ergänzen, ist diese im Volltext Ihrer Stellungnahme beizufügen und die Stellungnahme obligat durch standardisierte und vollständige Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisse zu ergänzen.

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

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

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

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

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gern zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

i. A. Dr. Regina Skavron  
Referentin

**Anlagen**



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 1763, 53707 Siegburg

OMT Pharma  
Herrn Dr. Mantsch  
Rügenweg 16  
32427 Minden

gemäß § 91 SGB V  
Unterausschuss  
"Arzneimittel"

Besuchsadresse:  
Auf dem Seidenberg 3a  
53721 Siegburg

Ansprechpartner/in:  
Dr. Regina Skavron  
Abteilung Arzneimittel

Telefon:  
02241 938827

Telefax:  
02241 9388501

E-Mail:  
regina.skavron@g-ba.de

Internet:  
www.g-ba.de

Unser Zeichen:  
rs/ck

Datum:  
17. November 2008

### **Stellungnahmeverfahren über die Ergänzung der Arzneimittel-Richtlinie (AMR) in Anlage 13 zum Abschnitt Q zur Verordnung besonderer Arzneimittel nach § 73d SGB V**

Sehr geehrter Herr Dr. Mantsch,

der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. Oktober 2008 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Ergänzung der Anlage 13 in der Fassung vom 16. Oktober 2008 einzuleiten. Anlage 13 zum Abschnitt Q zur Verordnung besonderer Arzneimittel gemäß § 73d SGB V soll um die folgenden Wirkstoffe ergänzt werden:

- Ambrisentan (z. B. Volibris®)
- Treprostinil (z. B. Remodulin®)

Bitte beachten Sie, dass das Stellungnahmeverfahren zum Sachverhalt der Ergänzung der Arzneimittel-Richtlinie um Abschnitt Q abgeschlossen ist und weitere Stellungnahmen hierzu nicht berücksichtigt werden können.

Bei diesem Stellungnahmeverfahren handelt es sich ausschließlich um eine Ergänzung der besonderen Arzneimittel in Anlage 13.

Wir möchten Sie hiermit darüber informieren, dass das gesetzlich vorgeschriebene Stellungnahmeverfahren mit Frist vom 21.11.2008 abläuft. Darüber hinaus geben wir Ihnen die Möglichkeit, als Hersteller von Remodulin® bis spätestens

**15. Dezember 2008**

Stellung zu nehmen. Später bei uns eingegangene Stellungnahmen können nicht berücksichtigt werden.

Nach § 73d SGB V hat der Gemeinsame Bundesausschuss zur „Verordnung besonderer Arzneimittel“ in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 das Nähere zu Wirkstoffen, Anwendungsgebieten, Patientengruppen, zur qualitätsgesicherten Anwendung und zu den Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte für besondere Arzneimitteltherapie (entsprechend § 73d Abs. 2 SGB V) für die jeweiligen Arzneimittel festzulegen. Hierzu hat der G-BA am 16. Oktober 2008 einen Abschnitt Q in die Arzneimittel-Richtlinie eingefügt. Zum Zwecke der Konkretisierung von Abschnitt Q wird der Arzneimittel-Richtlinie eine Anlage 13 angefügt.

Sollten Sie Ihre Stellungnahme zur Ergänzung der Anlage 13 durch wissenschaftliche Literatur ergänzen, ist diese im Volltext Ihrer Stellungnahme beizufügen und die Stellungnahme obligat durch standardisierte und vollständige Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisse zu ergänzen.

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

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

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

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

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gern zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

i. A. Dr. Regina Skavron  
Referentin

**Anlagen**

## Erläuterungen zur Erstellung von Literaturlisten als Anlage Ihrer Stellungnahme

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

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

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

Bitte verwenden Sie diese Tabellenstruktur unverändert inklusive der vorgegebenen Feldbezeichnungen.

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

### Literaturliste [Institution/Firma]

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

**Anhörungsverfahren zum Thema Verordnung besonderer Arzneimittel**

Literaturliste [Hier Institution / Firma eingeben] Indikation [Hier zutreffende Indikation eingeben]

Nr.	Feldbezeichnung	Text
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	

**Beschluss**  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**  
**über eine Änderung des Beschlusses zur Einleitung eines**  
**Stellungnahmeverfahrens**  
**zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:**  
**Verordnung besonderer Arzneimittel**

Vom 16. Oktober 2008

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 16. Oktober 2008 beschlossen, den Beschluss vom 18. September 2008 zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) – Ergänzung der Anlage 13 zum Abschnitt Q –wie folgt neu zu fassen:

Die zum Zwecke einer Änderung der Arzneimittel-Richtlinie erstellte Anlage 13 zum Abschnitt Q in der Fassung des Beschlusses vom 16. Oktober 2008 wird wie folgt ergänzt:

<b>Ambrisentan</b>	<b>2</b>
<b>Treprostinil</b>	<b>13</b>

## **Ambrisentan**

(z.B. Volibris®)

Beschluss vom:

In Kraft getreten am:

BAnz. ( ), Nr. ( ) vom 00. Monat Jahr, S. ( )

### **☒ Anwendungsgebiet**

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

- idiopathischer PAH (IPAH) und
- PAH assoziiert mit einer Bindegewebserkrankung.

### **☒ Hinweise zu Patientengruppen und zur qualitätsgesicherten Anwendung**

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

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

Patienten der WHO-Funktionsklasse III (schwer) sind definiert als Patienten mit pulmonaler Hypertonie mit deutlicher Einschränkung der körperlichen Aktivität; keine Beschwerden in Ruhe. Bereits leichtere als normale Belastungen führen zu Dyspnoe oder Müdigkeit, thorakalen Schmerzen oder Schwächeanfällen.

Patienten der WHO-Funktionsklasse III (schwer) weisen häufig eine eingeschränkte rechtsventrikuläre Funktion auf. In der Literatur werden Messwerte wie beispielsweise eine  $SvO_2 < 60\%$  und eine  $PAR > 1000 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$  angegeben. Entscheidend ist der klinische Gesamteindruck.

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

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

### Wirksamkeit

Es wurden zwei randomisierte, doppelblinde, multizentrische, placebokontrollierte, pivotale Phase-III-Studien (ARIES-1 und ARIES-2) durchgeführt. In der ARIES-1-Studie wurden Ambrisentan 5 mg und 10 mg bei 201 Patienten mit Placebo verglichen. In der ARIES-2-Studie wurden Ambrisentan 5 mg und 2,5 mg bei 192 Patienten mit Placebo verglichen. In beiden Studien wurde Ambrisentan zusätzlich zur supportiven/Basismedikation der Patienten verabreicht. Letztere konnte aus einer Kombination von Digoxin, Antikoagulanzen, Diuretika, Sauerstoff und Vasodilatoren (Kalziumantagonisten, ACE-Hemmer) bestehen. Die Patienten litten an PAH oder PAH assoziiert mit einer Bindegewebserkrankung. Die Mehrzahl der Patienten wiesen Symptome der WHO-Funktionsklasse II (38,4%) oder III (55,0%) auf. Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung (Zirrhose oder klinisch relevanter Anstieg der Aminotransferasen) und Patienten, die andere spezifische PAH-Medikamente (z. B. Prostanoid) erhielten, waren ausgeschlossen. Hämodynamische Parameter wurden in diesen Studien nicht untersucht.

Primärer Endpunkt in den Phase-III-Studien war die Besserung der körperlichen Belastbarkeit, beurteilt anhand der nach 12 Wochen feststellbaren Veränderung der in der 6-Minuten-Gehstrecke (6-MWD) erreichten Gehstrecke gegenüber

dem Ausgangsbefund. In beiden Studien führte die Behandlung mit Ambrisentan in beiden Dosierungsstufen zu einer signifikanten Besserung der 6-MWD.

Bei den Patienten der 5-mg-Gruppe betrug die Placebo-adjustierte Verlängerung der mittleren 6-MWD nach Woche 12 im Vergleich zum Ausgangsbefund 30,6 m (95%-KI: 2,9 bis 58,3;  $p = 0,008$ ) in der ARIES-1-Studie und 59,4 m (95%-KI: 29,6 bis 89,3;  $p < 0,001$ ) in der ARIES-2-Studie. Bei den Patienten der 10-mg-Gruppe der ARIES-1-Studie betrug nach Woche 12 die Placebo-adjustierte Verlängerung der mittleren 6-MWD 51,4 m (95%-KI.: 26,6 bis 76,1;  $p < 0,001$ ).

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

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

#### Langzeitdaten

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

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

In einer offenen Studie (AMB222) wurde Ambrisentan bei 36 Patienten geprüft, um die Inzidenz erhöhter Aminotransferase-Konzentrationen im Serum bei den Patienten zu evaluieren, bei denen eine frühere Therapie mit einem anderen ERA wegen Aminotransferase-Anstieg abgebrochen worden war. Während einer mittleren Behandlungsdauer von 53 Wochen wurde bei keinem der aufgenommenen Patienten unter Ambrisentan ein bestätigter Anstieg der ALT-Serumkonzentration auf mehr als das Dreifache der oberen Normgrenze (>3x ULN) verzeichnet, der die dauernde Beendigung der Behandlung erforderlich gemacht hätte. Bei 50% der Patienten wurde die Ambrisentan-Dosierung während dieser Zeit von 5 mg auf 10 mg erhöht.

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

Ambrisentan wurde nicht bei einer ausreichenden Zahl von Patienten geprüft, um das Nutzen-Risiko-Verhältnis bei PAH-Patienten der WHO-Funktionsklasse I charakterisieren zu können.

Die Wirksamkeit von Ambrisentan als Monotherapie bei PAH-Patienten der WHO-Funktionsklasse IV ist nicht erwiesen. Bei einer Verschlechterung des klinischen Zustands ist eine Umstellung auf eine für das schwere Krankheitsstadium empfohlene Therapie (z. B. Epoprostenol) in Erwägung zu ziehen.

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

Wirkstoff	Arzneimittel	Packungsgröße	AVK	Tagestherapiekosten	Jahrestherapiekosten
Ambrisentan	Volibris®	30 FT, 5 mg	3.524,88 €	(1 * 5 mg): 117,50 €	42.886,00 €
		30 FT, 10 mg	3.524,88 €	(1 * 10 mg) 117,50 €	42.886,00 €
Bosentan	Tracleer®	56 FT, 62,5 mg	3.289,89 €	(2 * 62,5 mg): 117,50 €	42.887,50 €
		56 FT, 125 mg	3.289,89 €	(2 * 125 mg): 117,50 € (2 * 250 mg): 235,00 €	(2 * 125 mg): 42.887,50 € (2 * 250 mg): 85.775,00 €
Iloprost	Ventavis	30 Amp.	769,39 €	(6-9 Ampullen): 153,90 – 230,80 €	56.173,50 - 84.242,00 €
		168 Amp.	3.877,76 €	(6-9 Ampullen): 138,50 – 207,70 €	50.552,50 - 75.810,50 €
		300 Amp.	10.173,14€	(6-9 Ampullen): 203,50 – 305,20 €	74.277,50 - 111.398,00 €
Sildenafil	Revatio®	90 FT	823,66 €	(3 * 20 mg): 27,50 €	10.037,50 €

Sitaxentan-Natrium	Theelin™	28 FT	3.289,89 €	117,50 €	42.887,50 €
Treprostinil	Remodulin	20 ml Infusionslösung 1,0 mg/ml	4.509,37 €	(0,126 mg-(im Mittel!) 4,233 mg (70 kg Körpergewicht) 28,41 €-954,41 €	10.369,65 €-348.359,65 €
		20 ml Infusionslösung 2,5 mg/ml	7.844,00 €	(0,126 mg-(im Mittel!) 4,233 mg (70 kg Körpergewicht) 19,77 €-664,07 €	7.216,05 €-242.385,55 €
		20 ml Infusionslösung 5,0 mg/ml	11.891,79 €	(0,126 mg-(im Mittel!) 4,233 mg (70 kg Körpergewicht) 14,98 €-503,39 €	5.467,70 €-183.737,35 €
		20 ml Infusionslösung 10,0 mg/ml	22.226,43 €	(0,126 mg-(im Mittel!) 4,233 mg (70 kg Körpergewicht) 14,00 €-470,41 €	5.110,00 €-171.699,65 €

Gemäß Lauer-Taxe (Stand 5. Mai 2008, 15. Juni 2008 bzw. 21.07.2008)

### ☒ Anforderungen an den Arzt für besondere Arzneimitteltherapie

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

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

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

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

#### 1. Fristen für die Abstimmung

Erstmalige Verordnung      Innerhalb von 5 Werktagen

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

Notfälle                        Es handelt sich nicht um eine Notfallbehandlung





#### 4. Antwort des Arztes für besondere Arzneimitteltherapie

Anschrift      Behandelnder Arzt      Datum

Betreff:      Verordnung von ambrisentanhaltigen Arzneimitteln

Patient      Vor- und Nachname

Anschrift

Geschlecht

Geburtsdatum

Erstantrag       vom \_\_\_\_\_

Folgeantrag       vom \_\_\_\_\_

Erstmalige Verordnung      am \_\_\_\_\_

Die Verordnung von ambrisentanhaltigen Arzneimitteln ist zweckmäßig und wirtschaftlich. (positive Zweitmeinung)

Die Verordnung von ambrisentanhaltigen Arzneimitteln ist nicht zweckmäßig. (negative Zweitmeinung)

Die Verordnung von ambrisentanhaltigen Arzneimitteln ist zweckmäßig, aber nicht wirtschaftlich. (negative Zweitmeinung; Angabe von wirtschaftlichen Therapiealternativen in der Begründung)

Die Verordnung von ambrisentanhaltigen Arzneimitteln erfolgt nicht gemäß der Fachinformation. Das Zweitmeinungsverfahren ist für die Off-Label-Anwendung nicht vorgesehen.

Begründung:

Hinweise:



## Treprostinil

(z.B. Remodulin)

Beschluss vom:

In Kraft getreten am:

BAnz. ( ), Nr. ( ) vom 00. Monat Jahr, S. ( )

### ☒ Anwendungsgebiet

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

### ☒ Hinweise zu Patientengruppen und zur qualitätsgesicherten Anwen-dung

Patienten der WHO-Funktionsklasse III (schwer) sind definiert als Patienten mit pulmonaler Hypertonie mit deutlicher Einschränkung der körperlichen Aktivität; keine Beschwerden in Ruhe. Bereits leichtere als normale Belastungen führen zu Dyspnoe oder Müdigkeit, thorakalen Schmerzen oder Schwächeanfällen.

Patienten der WHO-Funktionsklasse III (schwer) weisen häufig eine einge-schränkte rechtsventrikuläre Funktion auf. In der Literatur werden Messwerte wie beispielsweise eine  $SvO_2 < 60\%$  und eine  $PAR > 1000 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$  ange-gelassen. Entscheidend ist der klinische Gesamteindruck.

Treprostinil wird mittels subkutaner Dauerinfusion angewendet. Ein abrupter Therapieabbruch oder eine plötzliche signifikante Verringerung der Dosis kann einen Rebound der pulmonal arteriellen Hypertonie verursachen.

Die am primären Endpunkt erkennbare Auswirkung (d. h. Änderung des 6-Minuten-Gehstrecke (6-MWD) nach 12 Wochen Behandlung) war geringer als diejenige, die bei bisherigen Kontrollen mit Bosentan, Iloprost und Epoprostenol

festgestellt wurden. Es stehen keine klinischen Daten von klinischen Studien zur Verfügung, die mit einem aktiven Komparator bei Patienten mit PAH durchgeführt wurden.

Patienten mit Leberbeeinträchtigung sind aufgrund der erhöhten Gefahr einer systemischen Exposition, welche die Toleranz absenken und zu einem Anstieg der dosisabhängigen Nebenwirkungen führen kann, mit Vorsicht zu behandeln. Die initiale Treprostinil-Dosis sollte auf 0,625 ng/kg/min reduziert werden und die inkrementelle Erhöhung der Dosis sollte vorsichtig erfolgen.

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

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

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

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

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

studien wurde nur aufrechterhalten, wenn die Dosis durchschnittlich 3 – 4 mal/Monat erhöht wurde.

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

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

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

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

Wirkstoff	Arzneimittel	Packungsgröße	AVK	Tagestherapiekosten	Jahrestherapiekosten
Ambrisentan	Volibris®	30 FT, 5 mg	3.524,88 €	(1 * 5 mg): 117,50 €	42.886,00 €
		30 FT, 10 mg	3.524,88 €	(1 * 10 mg) 117,50 €	42.886,00 €
Bosentan	Tracleer®	56 FT, 62,5 mg	3.289,89 €	(2 * 62,5 mg): 117,50 €	42.887,50 €
		56 FT, 125 mg	3.289,89 €	(2 * 125 mg): 117,50 € (2 * 250 mg): 235,00 €	(2 * 125 mg): 42.887,50 € (2 * 250 mg): 85.775,00 €
Iloprost	Ventavis	30 Amp.	769,39 €	(6-9 Ampullen): 153,90 – 230,80 €	56.173,50 - 84.242,00 €
		168 Amp.	3.877,76 €	(6-9 Ampullen): 138,50 – 207,70 €	50.552,50 - 75.810,50 €
		300 Amp.	10.173,14€	(6-9 Ampullen): 203,50 – 305,20 €	74.277,50 - 111.398,00 €
Sildenafil	Revatio®	90 FT	823,66 €	(3 * 20 mg): 27,50 €	10.037,50 €
Sitaxentan-Natrium	Thelin™	28 FT	3.289,89 €	117,50 €	42.887,50 €
Treprostinil	Remodulin	20 ml Infusionslösung 1,0 mg/ml	4.509,37 €	(0,126 mg-(im Mittel!) 4,233 mg (70 kg Körpergewicht) 28,41 €-954,41 €	10.369,65 €- 348.359,65 €
		20 ml Infusionslösung 2,5	7.844,00 €	(0,126 mg-(im Mittel!) 4,233 mg (70 kg Körpergewicht)	

		mg/ml		19,77 €-664,07 €	7.216,05 €- 242.385,55 €
		20 ml Infusions- lösung 5,0 mg/ml	11.891,79 €	(0,126 mg-(im Mit- tel!) 4,233 mg (70 kg Körpergewicht) 14,98 €-503,39 €	5.467,70 €- 183.737,35 €
		20 ml Infusions- lösung 10,0 mg/ml	22.226,43 €	(0,126 mg-(im Mit- tel!) 4,233 mg (70 kg Körpergewicht) 14,00 €-470,41 €	5.110,00 €- 171.699,65 €

Gemäß Lauer-Taxe (Stand 5. Mai 2008, 15. Juni 2008 bzw. 21.07.2008)



## ☒ Anforderungen an den Arzt für besondere Arzneimitteltherapie

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

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

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

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

### 1. Fristen für die Abstimmung

Erstmalige Verordnung      Innerhalb von 5 Werktagen

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

Notfälle                              Es handelt sich nicht um eine Notfallbehandlung





#### 4. Antwort des Arztes für besondere Arzneimitteltherapie

Anschrift      Behandelnder Arzt      Datum

Betreff:      Verordnung von treprostinilhaltigen Arzneimitteln

Patient      Vor- und Nachname

Anschrift

Geschlecht

Geburtsdatum

Erstantrag       vom \_\_\_\_\_

Folgeantrag       vom \_\_\_\_\_

Erstmalige Verordnung      am \_\_\_\_\_

Die Verordnung von treprostinilhaltigen Arzneimitteln ist zweckmäßig und wirtschaftlich. (positive Zweitmeinung)

Die Verordnung von treprostinilhaltigen Arzneimitteln ist nicht zweckmäßig. (negative Zweitmeinung)

Die Verordnung von treprostinilhaltigen Arzneimitteln ist zweckmäßig, aber nicht wirtschaftlich. (negative Zweitmeinung; Angabe von wirtschaftlichen Therapiealternativen in der Begründung)

Die Verordnung von treprostinilhaltigen Arzneimitteln erfolgt nicht gemäß der Fachinformation. Das Zweitmeinungsverfahren ist für die Off-Label-Anwendung nicht vorgesehen.

Begründung:

Hinweise:



## Abkürzungen

6-MWD	6-Minuten-Gehstrecke
Amp	Ampulle
AVK	Apothekenverkaufspreis
CHD	congenital heart disease
CI	Konfidenzintervall
CTD	connective tissue disease
EMA	European Medicines Agency
FT	Filmtablette
Inf.-Lsg.	Infusionslösung
IPAH	idiopathische pulmonalerterielle Hypertonie
mPAP	mittlerer pulmonalerterieller Druck
NYHA	New York Heart Association
PAH	Pulmonalerterielle Hypertonie
PAR	Pulmonalerterieller Widerstand
PAP	Pulmonalerterieller Druck
p.o.	oral
SvO <sub>2</sub>	venöse Sauerstoffsättigung
WHO	Weltgesundheitsorganisation

Siegburg, den 16. Oktober 2008

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende

Hess

**Tragende Gründe**  
**zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses**  
**über eine Änderung des Beschlusses zur Einleitung eines**  
**Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:**  
**Verordnung besonderer Arzneimittel**

Vom 16. Oktober 2008

**Inhaltsverzeichnis**

1.	Rechtsgrundlagen	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
3.	Verfahrensablauf	8
4.	Stellungnahmeberechtigte nach § 92 Abs. 3a SGB V	10

## **1. Rechtsgrundlagen**

Nach § 73d SGB V zur „Verordnung besonderer Arzneimittel“ hat der Gemeinsame Bundesausschuss in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 das Nähere zu Wirkstoffen, Anwendungsgebieten, Patientengruppen, zur qualitätsgesicherten Anwendung und zu den Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte für besondere Arzneimitteltherapie (entsprechend §73d Abs. 2 SGB V) für die jeweiligen Arzneimittel festzulegen. Des Weiteren hat der Gemeinsame Bundesausschuss das Nähere zur Abstimmung des behandelnden Arztes mit einem Arzt für besondere Arzneimitteltherapie zu regeln. In den Richtlinien soll vorgesehen werden, dass die erstmalige Verordnung sowie eine Wiederholung der Verordnung nach Ablauf einer bestimmten Frist in Abstimmung mit einem Arzt für besondere Arzneimitteltherapie erfolgt, soweit dies zur Gewährleistung der Patientensicherheit, des Therapieerfolgs oder der Wirtschaftlichkeit erforderlich ist. In den Richtlinien sind angemessene Fristen für die Abstimmung des behandelnden Arztes mit einem Arzt für besondere Arzneimitteltherapie unter Berücksichtigung des indikationsspezifischen Versorgungsbedarfs vorzusehen sowie das Nähere zur Verordnung ohne vorherige Abstimmung in Notfällen. Zur Konkretisierung des Abschnitts Q der Richtlinie werden die besonderen Arzneimittel in die Anlage 13 aufgenommen.

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Die Anlage 13 der Arzneimittel-Richtlinie wird um die Wirkstoffe Ambrisentan und Treprostinil ergänzt.

Arzneimittel mit dem Wirkstoff Ambrisentan (z. B. Volibris®) werden als besondere Arzneimittel nach § 73d SGB V in Anlage 13 aufgenommen. Das Anwendungsgebiet ist die Behandlung von Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklassen II und III zur Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit bei idiopathischer PAH (IPAH) und PAH assoziiert mit einer Bindegewebserkrankung.

Die Bandbreite an differentialdiagnostischen und differentialtherapeutischen Alternativen in der Diagnose und Behandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie kombiniert mit dem Nebenwirkungsprofil der in Frage kommenden Arzneimitteln erfordert besondere Fachkenntnisse. Dies wird schon in der Fachinformation zu Volibris® gefor-

dert, da die Behandlung nur durch einen Arzt eingeleitet oder überwacht werden soll, der in der Behandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie erfahren ist. Zur Verbesserung der Qualität der Anwendung und der Sicherung der Patientensicherheit von ambrisentanhaltigen Arzneimitteln sind demnach besondere Fachkenntnisse erforderlich, die über das Übliche hinausgehen. Hinzu kommen die stark variierenden, zum Teil hohen Jahrestherapiekosten der differentialtherapeutischen Möglichkeiten bei der Behandlung der PAH, so dass die Abwägung, welche Behandlungsmöglichkeit im individuellen Fall zweckmäßig ist, besondere Fachkenntnisse erfordert auch im Hinblick auf eine wirtschaftliche Mittelverwendung. Die Aufnahme von ambrisentanhaltigen Arzneimitteln in die AMR und die zu ihrer Verordnung gegebenen Hinweise gewährleisten somit, dass diese Arzneimittel unter dem Gesichtspunkt der Qualitätssicherung „gezielt den Patientengruppen zugutekommen, die davon am meisten profitieren“ (BT-Drucks. 16/3100, Seite 115).

Die „Anforderungen an den Arzt für besondere Arzneimitteltherapie“ ergeben sich aus dem Krankheitsbild der PAH und den Anforderungen gemäß der arzneimittelrechtlichen Zulassung für die Anwendung ambrisentanhaltiger Arzneimittel. Mit den genannten Facharztqualifikationen werden grundsätzliche Qualifikationen für den Arzt für besondere Arzneimitteltherapie festgelegt. Für die Beurteilung und Verordnung von ambrisentanhaltigen Arzneimitteln ist es erforderlich, dass der Arzt für besondere Arzneimitteltherapie in der Behandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie erfahren ist. Dafür muss er mindestens 10 Patienten pro Jahr behandelt haben und jährlich mindestens 10 Zertifizierungspunkte an krankheitsspezifischen Fortbildungen dokumentieren. Die geforderte Anzahl an behandelten Patienten soll gewährleisten, dass der Arzt für besondere Arzneimitteltherapie über praktische Kenntnisse in der komplexen Diagnostik und Behandlung verfügt. Diesen praktischen Kenntnissen soll eine hochqualitative theoretische Ausbildung zugrunde liegen, die der Arzt im Rahmen von spezifischen Fortbildungen vertieft.

In dem Abschnitt „Abstimmung des behandelnden Arztes mit einem Arzt für besondere Arzneimitteltherapie“ werden die „Fristen für die Abstimmung“ benannt, sowie die Dokumentations- bzw. Antragsbögen aufgeführt mit den jeweils geforderten Informationen zur „Abstimmung des behandelnden Arztes mit einem Arzt für besondere Arzneimitteltherapie (Erstantrag)“, „Abstimmung des behandelnden Arztes mit ei-

nem Arzt für besondere Arzneimitteltherapie (Weiterverordnung/ Folgeantrag)“, die „Antwort des Arztes für besondere Arzneimitteltherapie“ an den verordnenden Arzt und die „Antwort des Arztes für besondere Arzneimitteltherapie zur Übersendung an die Krankenkasse des Patienten“. Die Informationen, die dem Arzt für besondere Arzneimitteltherapie mitzuteilen sind, ergeben sich zum einen aus dem Krankheitsbild der PAH und zum anderen aus den pharmakologischen Eigenschaften von ambrosentanhaltigen Arzneimitteln.

Arzneimittel mit dem Wirkstoff Treprostinil (z. B. Remodulin) werden als besondere Arzneimittel nach § 73d SGB V in Anlage 13 aufgenommen. Das Anwendungsgebiet ist die Behandlung von Patienten mit primärer pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) zur Verbesserung der Belastbarkeit und zur Milderung der Krankheitssymptome bei Patienten mit NYHA-Klasse III.

Die Bandbreite an differentialdiagnostischen und differentialtherapeutischen Alternativen in der Diagnose und Behandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie kombiniert mit dem Nebenwirkungsprofil der in Frage kommenden Arzneimitteln erfordert besondere Fachkenntnisse. Dies wird schon in der Fachinformation zu Remodulin gefordert; so soll die Behandlung mit Remodulin nur von einem Arzt eingeleitet und kontrolliert werden, der in der Behandlung der PAH erfahren ist. Ein Zur Verbesserung der Qualität der Anwendung und der Sicherung der Patientensicherheit von treprostinilhaltigen Arzneimitteln sind demnach besondere Fachkenntnisse erforderlich, die über das Übliche hinausgehen. Hinzu kommen die stark variierenden, zum Teil hohen Jahrestherapiekosten der differentialtherapeutischen Möglichkeiten bei der Behandlung der PAH, so dass die Abwägung, welche Behandlungsmöglichkeit im individuellen Fall zweckmäßig ist, besondere Fachkenntnisse erfordert auch im Hinblick auf eine wirtschaftliche Mittelverwendung. Die Aufnahme von treprostinilhaltigen Arzneimitteln in die AMR und die zu ihrer Verordnung gegebenen Hinweise gewährleisten somit, dass diese Arzneimittel unter dem Gesichtspunkt der Qualitätssicherung „gezielt den Patientengruppen zugutekommen, die davon am meisten profitieren“ (BT-Drucks. 16/3100, Seite 115).

Die „Anforderungen an den Arzt für besondere Arzneimitteltherapie“ ergeben sich aus dem Krankheitsbild der PAH und den Anforderungen gemäß der arzneimittelrechtlichen Zulassung für die Anwendung von Remodulin. Mit den genannten Facharztqualifikationen werden grundsätzliche Qualifikationen für den Arzt für besondere Arzneimitteltherapie festgelegt. Für die Beurteilung und Verordnung von treprostinilhaltigen Arzneimitteln ist es erforderlich, dass der Arzt für besondere Arzneimitteltherapie in der Behandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie erfahren ist. Dafür muss er mindestens 10 Patienten pro Jahr behandelt haben und jährlich mindestens 10 Zertifizierungspunkte an krankheitsspezifischen Fortbildungen dokumentieren. Die geforderte Anzahl an behandelten Patienten soll gewährleisten, dass der Arzt für besondere Arzneimitteltherapie über praktische Kenntnisse in der komplexen Diagnostik und Behandlung verfügt. Diesen praktischen Kenntnissen soll eine hochqualitative theoretische Ausbildung zugrunde liegen, die der Arzt im Rahmen von spezifischen Fortbildungen vertieft.

In dem Abschnitt „Abstimmung des behandelnden Arztes mit einem Arzt für besondere Arzneimitteltherapie“ werden die „Fristen für die Abstimmung“ benannt, sowie die Dokumentations- bzw. Antragsbögen aufgeführt mit den jeweils geforderten Informationen zur „Abstimmung des behandelnden Arztes mit einem Arzt für besondere Arzneimitteltherapie (Erstantrag)“, „Abstimmung des behandelnden Arztes mit einem Arzt für besondere Arzneimitteltherapie (Weiterverordnung/ Folgeantrag)“, die „Antwort des Arztes für besondere Arzneimitteltherapie“ an den verordnenden Arzt und die „Antwort des Arztes für besondere Arzneimitteltherapie zur Übersendung an die Krankenkasse des Patienten“. Die Informationen, die dem Arzt für besondere Arzneimitteltherapie mitzuteilen sind, ergeben sich zum einen aus dem Krankheitsbild der PAH und zum anderen aus den pharmakologischen Eigenschaften von treprostinilhaltigen Arzneimitteln.

## Literatur zu Treprostinil und Ambrisentan:

1. Badesch, D.B.; Abman, S.H.; Simonneau, G. et al.: Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: updated ACCP evidence-based clinical practice guidelines, in: *Chest* 131 (2007), S. 1917-1928.
2. European Medicines Agency: European Public Assessment Report: Volibris, EMEA/H/C/839, published 28/04/08, <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/volibris/volibris.htm> [30.07.2008].
3. Galiè, N.; Badesch, D.B.; Oudiz, R. et al.: Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension, in: *J. Am. Coll. Cardiol.* 46 (2005), S. 529-535.
4. Galiè, N.; Ghofrani, H.A.; Torbicki, A. et al.: Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension, in: *N. Engl. J. Med.* 353 (2005), S. 2148-2157.
5. Galiè, N.; Olschewski, H.; Oudiz, R.J. et al.: Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the Ambrisentan in Pulmonary Arterial Hypertension, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Efficacy (ARIES) Study 1 and 2, in: *Circulation* 117 (2008), S. 3010-3019.
6. Galiè, N.; Rubin, L.J.; Hoeper, M. et al.: Treatment of patients with mildly symptomatic arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial, in: *Lancet* 371 (2008), S. 2061-2062.
7. Galiè, N.; Torbicki, A.; Barst, R. et al.: Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension, in: *Eur. Heart J.* 25 (2004), S. 2243-2278.
8. Haoula, D.; Hief, C.; Wessely, E. et al.: Pulmonale Hypertonie 2006 - eine kurze Übersicht, in: *J. Kardiol.* 13 (2006), S. 253-256.
9. Humbert, M.; Sitbon, O.; Sommonneau, G.: Treatment of pulmonary arterial hypertension, in: *N. Engl. J. Med.* 351 (2004), S. 1425-1436.
10. Olschewski, H.; Hoeper, M.M.; Borst, M.M. et al.: Diagnostik und Therapie der chronischen pulmonalen Hypertonie, in: *Pneumologie* 60 (2006), S. 749-771.
11. Peacock, A.J.; Murphy, N.F.; McMurray, J.J. et al.: An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension, in: *Eur. Respir. J.* 30 (2007), S. 104-109.
12. Petkov, V.; Doberer, D.: Pulmonale Hypertonie, in: *J. Hypertonie* 7 (2003), S. 7-15.
13. Remodulin 1 mg/ml Infusionslösung zur subkutanen Anwendung, Anlage zum Zulassungsbescheid Zul.-Nr. 63142.00.00, S. 27-38, ohne Stand.
14. Remodulin® (treprostinil sodium) Injection, US-amerikanische Fachinformation der Firma United Therapeutics Corp., Stand: Februar 2008.

15. Rosenkranz, S.: Pulmonal arterielle Hypertonie: eine schwerwiegende Erkrankung mit verbesserten Therapieoptionen, in: Clin. Res. Cardiol. 2 (2007) Suppl, S. 101-119.
16. Simonneau, G.; Barst, R.J.; Galiè, N. et al.: Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial, in: Am. J. Respir. Crit. Care Med. 165 (2002), S. 800-804.
17. Volibris® 5 mg/10 mg Filmtabletten, Fachinformation der Firma GlaxoSmithKline, Stand: April 2008.

### 3. Verfahrensablauf

#### 3.1 Formaler Ablauf der Beratungen

Der Unterausschuss „Arzneimittel“ hat zur Vorbereitung seiner Beratungen eine Arbeitsgruppe einberufen, die sich aus Vertretern der Kassen- und Ärzteseite sowie Patientenvertretern zusammensetzt. Seit dem 29. Juli 2008 nimmt ein Vertreter der Deutschen Krankenhausgesellschaft an den Beratungen teil. In den vorbereitenden Sitzungen der Arbeitsgruppe wurde ein Vorschlag zur Ergänzung der Anlage 13 um die Wirkstoffe Ambrisentan und Treprostinil erarbeitet. Das Ergebnis aus der Arbeitsgruppe wurde anschließend im Unterausschuss „Arzneimittel“ in der Sitzung am 12. August 2008 beraten und die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Anlage 13 konsentiert.

#### 3.2 Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 16. Oktober 2008 die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 13 zum Abschnitt Q beschlossen.

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

#### 3.3 Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Sitzung der AG „§73 d - Zweitmeinung“	30. Juni 2008	Beratung über die Ergänzung der Anlage 13 um die Wirkstoffe Ambrisentan und Treprostinil
Sitzung der AG „§73 d - Zweitmeinung“	29. Juli 2008	Beratung den Entwurfs über die Ergänzung der Anlage 13 um die Wirkstoffe Ambrisentan und Treprostinil unter Einbeziehung der DKG in die Beratungen
53. Sitzung des UA „Arzneimittel“	12. August 2008	Beratung des Beschlussesentwurfs und der tragenden Gründe zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens
Sitzung der AG „§73 d -	20. August 2008	Beratung über die Ergänzung der Anlage 13 um die Wirkstoffe Amb-

Zweitmeinung“		risentan und Treprostinil
54. Sitzung des UA „Arzneimittel“	4. September 2008	Beratung sowie Konsentierung des Beschlusentwurfs und der tragenden Gründe zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens
3. Sitzung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 91 Abs. 1 SGB V	18. September 2008	Beschluss zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens
1. Sitzung des UA „Arzneimittel“ (neue Besetzung)	7. Oktober 2008	Beratung über Änderung des Beschlusses zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens
4. Sitzung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 91 Abs. 1 SGB V	16. Oktober 2008	Änderung des Beschluss zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens vom 18. September 2008 über die Ergänzung der Anlage 13 um die Wirkstoffe Ambrisentan und Treprostinil

#### 4. Stellungnahmeberechtigte nach § 92 Abs. 3a SGB V

Firma	Strasse	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI)	Robert-Koch-Platz 4	10115 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e.V.	Postfach 10 03 36	70003 Stuttgart
Verband Forschender Arzneimittelhersteller	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e.V.	Am Hofgarten 5	53113 Bonn
Bundesverband der Arzneimittelimporteure e.V. (BAI)	Am Gaenslehen 4 – 6	83451 Piding
Bundesverband der Arzneimittelhersteller e.V. (BAH)	Uwierstraße 73	53173 Bonn
Deutscher Generikaverband e.V. Haus der Verbände	Littenstraße 10	10179 Berlin
Deutscher Apothekerverband e.V. (DAV)	Carl-Mannich-Straße 26	65760 Eschborn/Ts
Gesellschaft für Phytotherapie e.V. Geschäftsstelle	Siebengebirgsallee 24	50939 Köln
Pro Generika e.V.	Unter den Linden 21	10117 Berlin

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

Siegburg, den 16. Oktober 2008

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hess

Berlin, den 19. Februar 2009

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hess