

Anlage XI zum Abschnitt N der Arzneimittel-Richtlinie

Verordnung besonderer Arzneimittel (Verfahren zur Verordnung
besonderer Arzneimittel nach § 73d SGB V)

Besondere Arzneimittel

Inhaltsverzeichnis:

Ambrisentan	2
Bosentan	13
Iloprost zur Inhalation	24
Sildenafil	33
Sitaxentan	42
Treprostinil	51
Abkürzungen	61

Ambrisentan

(z. B. Volibris®)

Beschluss vom: 19. Februar 2009
(BAnz. 90, S. 2 180, vom 24. Juni 2009)

☒ Anwendungsgebiet

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

- idiopathischer PAH (IPAH) und
- PAH assoziiert mit einer 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 SvO₂ < 60% und eine PAR > 1000 dyn *s* cm⁻⁵ angegeben. Entscheidend ist der klinische Gesamteindruck.

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

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

Es wurden zwei randomisierte, doppelblinde, multizentrische, placebokontrollierte, pivotale Phase-III-Studien (ARIES-1 und ARIES-2) durchgeführt. In der ARIES-1-Studie wurden Ambrisentan 5 mg und 10 mg bei 201 Patienten mit Placebo 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. Prostanoiden) 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: 6,6 bis 76,1; $p < 0,001$).

Eine präspezifizierte kombinierte Analyse beider Phase-III-Studien wurde durchgeführt (ARIES-C). Die Placebo-adjustierte mittlere Verlängerung der 6-MWD betrug 44,6 m

(95% KI: 24,3 bis 64,9; $p < 0,001$) unter 5 mg und 52,5 m (95% KI: 28,8 bis 76,2; $p < 0,001$) unter 10 mg Ambrisentan.

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

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

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

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

Die kumulative Inzidenz von Aminotransferase-Abweichungen im Serum auf das Dreifache der ULN betrug in allen Phase-II- und Phase-III-Studien (einschließlich der jeweiligen offenen Verlängerungsphasen) 17 von 483 Probanden bei einer mittleren Expositions-

dauer 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):	50.552,50 -

				138,50 – 207,70 €	75.810,50 €
		300 Amp.	10.173,14€	(6-9 Ampullen): 203,50 – 305,20 €	74.277,50 - 111.398,00 €
Sildenafil	Revatio®	90 FT	880,65 €	(3 * 20 mg): 29,36 €	10.716,40 €
Sitaxentan-Natrium	Theelin™	28 FT	3.289,89 €	117,50 €	42.887,50 €
Treprostinil	Remodulin	20 ml Infusionslö- sung 1,0 mg/ml	4.509,37 €	(0,126 mg- (im Mittel!) 4,233 mg (70 kg Kör- pergewicht): 28,41 €-954,41 €	10.369,65 €- 348.359,65 €
		20 ml Infusionslö- sung 2,5 mg/ml	7.844,00 €	(0,126 mg- (im Mittel!) 4,233 mg (70 kg Kör- pergewicht): 19,77 €-664,07 €	7.216,05 €- 242.385,55 €
		20 ml Infusionslö- sung 5,0 mg/ml	11.891,79 €	(0,126 mg- (im Mittel!) 4,233 mg (70 kg Kör- pergewicht): 14,98 €-503,39 €	5.467,70 €- 183.737,35 €
		20 ml Infusionslö- sung 10,0 mg/ml	22.226,43 €	(0,126 mg- (im Mittel!) 4,233 mg (70 kg Kör- pergewicht): 14,00 €-470,41 €	5.110,00 €- 171.699,65 €

Gemäß Lauer-Steuer (Stand 15. Mai 2009)

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr im Kraft

☒ Anforderungen an die Ärztin oder den Arzt für besondere Arzneimitteltherapie

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

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

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

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

☒ Abstimmung der behandelnden Ärztin oder des behandelnden Arztes mit einer Ärztin oder einem Arzt für besondere Arzneimitteltherapie

1. Fristen für die Abstimmung

Erstmalige Verordnung Innerhalb von 5 Werktagen

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

Notfälle Es handelt sich nicht um eine Notfallbehandlung

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

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

Anschrift [Ärztin oder Arzt für besondere Arzneimitteltherapie] [Datum]

Betreff Verordnung von Ambrisentan-haltigen Arzneimitteln

Patientin oder Patient [Vor- und Nachname]

[Anschrift]

[Geschlecht]

[Geburtsdatum]

Anschrift [Behandelnde Ärztin oder behandelnder Arzt]

Liegt das Einverständnis der Patientin oder des Patienten vor?

1. Welche Diagnose der PAH liegt vor und wie ist sie gesichert?
2. Seit wann besteht die PAH?
3. Welche Medikation wurde in den letzten Jahren für die PAH verordnet? Warum wurde die Therapie geändert? Wurden schon Bosentan, Iloprost, Sildenafil, Sitaxentan oder Treprostinil verordnet? Für welchen Zeitraum wurden die Mittel in welcher Dosis gegeben? Welche Therapieeffekte wurden erzielt?
4. Wie ist die derzeitige Medikation (bezüglich der PAH und weiteren Erkrankungen)?
5. Wie schwer ist die PAH ausgeprägt? (SvO₂, pulmonalarterielle Hämodynamik (z.B. PAR, PAP), Echokardiographie, Klinik (z.B. 6-MWD))
6. Ist eine pharmakologische Testung mittels einer Rechtsherzkatheteruntersuchung durchgeführt worden? Wie änderten sich die Werte?
7. In welcher Dosierung soll Ambrisentan verordnet werden, allein oder in Kombination?
8. Welche weiteren Erkrankungen liegen vor?
9. Besteht derzeit eine Schwangerschaft?
10. Größe und Gewicht der Patientin oder des Patienten
11. Ist die Patientin oder der Patient zur Lungentransplantation vorgesehen?

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

Anschrift [Ärztin oder Arzt für besondere Arzneimitteltherapie] [Datum]

Betreff Verordnung von Ambrisentan-haltigen Arzneimitteln

Patientin oder Patient [Vor- und Nachname]

[Anschrift]

[Geschlecht]

[Geburtsdatum]

Anschrift [Behandelnde Ärztin oder behandelnder Arzt]

- a) Wie haben sich Klinik (z.B. 6-MWD), echokardiographische Befunde sowie ggf. SvO₂ und pulmonalarterielle Hämodynamik (z.B. PAR / PAP) seit der letzten Abstimmung entwickelt? (Befunde in Kopie beilegen)
- b) Welche Medikamente in welcher Dosierung nimmt die Patientin oder der Patient derzeit ein? (Therapieänderungen bitte begründen)
- c) Sind unerwünschte Wirkungen eingetreten? (welche, wann, Ausprägung)
- d) Sind in der Zwischenzeit weitere Erkrankungen oder andere klinische Auffälligkeiten aufgetreten? (welche, wann, Ausprägung)
- e) Ist die Patientin oder der Patient zur Lungentransplantation vorgesehen?
- f) Wann erfolgte die erstmalige Verordnung?

Diese Anlagen-Version ist rechtlich nicht mehr in Kraft.

4. Antwort der Ärztin oder des Arztes für besondere Arzneimitteltherapie

Anschrift [Behandelnde Ärztin oder behandelnder Arzt] [Datum]

Betreff Verordnung von Ambrisentan-haltigen Arzneimitteln

Patientin oder Patient [Vor- und Nachname]

[Anschrift]

[Geschlecht]

[Geburtsdatum]

Erstantrag vom [...]

Erstmalige Verordnung am [...]

Folgeantrag vom [...]

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

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

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

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

Begründung:

Hinweise:

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

Anschrift [Behandelnde Ärztin oder behandelnder Arzt] [Datum]

Anschrift [Ärztin oder Arzt für besondere Arzneimitteltherapie]

Betreff Verordnung von Ambrisentan-haltigen Arzneimittel

Patientin oder Patient [Vor- und Nachname]

[Geschlecht]

[Geburtsdatum]

Erstantrag

Folgeantrag

Positive Beurteilung

Negative Beurteilung

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

Bosentan

(z. B. Tracleer®)

Beschluss vom: 16. Oktober 2008/22. Januar 2009
(BAnz. 48, S. 1 147, vom 27. März 2009)

☒ Anwendungsgebiet

Behandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) zur Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und Symptome bei Patienten mit der funktionellen WHO-/ NYHA-Klasse III bei:

- primärer (idiopathischer und familiärer) PAH
- sekundärer PAH in Assoziation mit Sklerodermie ohne signifikante interstitielle Lungenerkrankung
- PAH in Assoziation mit kongenitalen Herzfehlern und Eisenmenger-Physiologie.

Verbesserungen des Krankheitsbildes wurden ebenso bei Patienten mit PAH der funktionellen WHO- /NYHA-Klasse II gezeigt.

☒ 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.

Es liegen keine Studien vor, die eine günstige Auswirkung für eine Bosentan-Behandlung auf das Überleben von Patienten untersucht haben.

Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten unter 12 Jahren wurde bisher noch nicht hinreichend untersucht. Für Kinder unter 3 Jahren liegen keine Erfahrungen vor.

Der Zulassung lagen zwei randomisierte doppelblinde, multizentrische placebo-kontrollierte Studien zugrunde, durchgeführt bei 32 (Studie AC-052-351) und 213 (Studie AC-052-352, BREATHE-1) erwachsenen Patienten mit PAH mit funktioneller WHO-/NYHA-Klasse III-IV (idiopathische/familiäre PAH oder PAH überwiegend in Assoziation mit Sklerodermie). Nach 4-wöchiger Behandlung mit zweimal täglich 62,5 mg Bosentan wurden in diesen Studien die Erhaltungsdosen von zweimal täglich 125 mg (in AC-052-351) und zweimal täglich 125 mg und 250 mg (in AC-052-352) untersucht.

Der primäre Endpunkt jeder Studie war die Veränderung der 6-Minuten-Gehstrecke (6-MWD) nach 12 Wochen bei der ersten Studie und nach 16 Wochen bei der zweiten Studie. In beiden Studien führte die Behandlung mit Bosentan zu signifikanten Steigerungen der körperlichen Belastbarkeit. Die placebokorrigierten Steigerungen der Gehstrecke im Vergleich zum Ausgangswert bei Studienbeginn betragen 76 m ($p = 0,02$; t-Test) bzw. 44 m ($p = 0,0002$; Mann-Whitney U-Test), gemessen zum Zeitpunkt des primären Endpunktes der jeweiligen Studie. Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen mit zweimal täglich 125 mg und zweimal täglich 250 mg waren statistisch nicht signifikant.

Die Verbesserung der Gehstrecke war nach 4-wöchiger Behandlung erkennbar, nach 8-wöchiger Behandlung deutlich ausgeprägt und blieb bei einer bis zu 28 Wochen dauernden doppelblinden Behandlung erhalten, die bei einem Teil der Patienten durchgeführt wurde.

In einer prospektiven, multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten Studie (BREATHE-5) wurden Patienten in der funktionellen WHO-/NYHA-Klasse III mit PAH in Assoziation mit angeborenen Herzfehlern und mit Eisenmenger-Physiologie 4 Wochen lang mit zweimal täglich 62,5 mg Bosentan, dann weitere 12 Wochen mit zweimal täglich 125 mg Bosentan ($n = 37$) oder Placebo ($n = 17$) behandelt. Der primäre Endpunkt der Studie bestand darin zu zeigen, dass Bosentan die bestehende

Hypoxämie nicht verschlechtert. Nach 16 Wochen verbesserte sich die mittlere Sauerstoffsättigung in der Bosentangruppe um 1,0 % (95 % KI: - 0,7 % bis 2,8 %) im Vergleich zur Placebogruppe, was zeigt, dass Bosentan die Hypoxämie nicht negativ beeinflusste. In der Bosentangruppe kam es zu einer signifikanten Abnahme des mittleren pulmonalen vaskulären Widerstandes (am ausgeprägtesten war dieser Effekt in der Subgruppe der Patienten mit bidirektionalem intrakardialen Shunt). Nach 16 Wochen betrug die mittlere placebokorrigierte Steigerung der 6-MWD 53 m ($p = 0,0079$), was eine Verbesserung der Belastbarkeit widerspiegelt.

In einer randomisierten, doppelblinden, multizentrischen placebokontrollierten Studie (AC-052-364; EARLY) erhielten 185 Patienten mit PAH der funktionellen WHO-/NYHA-Klasse II (6-MWD bei Studienbeginn im Mittel 435 Meter) 4 Wochen lang zweimal täglich 62,5 mg Bosentan, anschließend 6 Monate zweimal täglich 125 mg ($n = 93$) oder Placebo ($n = 92$). Die in die Studie eingeschlossenen Patienten waren hinsichtlich der PAH entweder nicht therapiert ($n = 156$) oder stabil auf Sildenafil eingestellt ($n = 29$). Gemeinsame primäre Endpunkte waren die prozentuale Veränderung des pulmonalen vaskulären Widerstandes (PVR) und die Veränderung der 6-MWD gegenüber dem Ausgangswert nach 6 Monaten im Vergleich zu Placebo.

Im 6-MWD zeigte sich unter Placebo eine Verschlechterung von im Mittel - 8 m (SD 79) und Verbesserung von 11 m (SD 74) unter Bosentan; Behandlungseffekt 19 m (95 % KI: -4 bis 42; $p = 0,0758$). Die Veränderung des pulmonal vaskulären Widerstandes lag im Mittel unter Placebo bei $128 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$ (SD 465) und unter Bosentan bei $-69 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$ (SD 475), Behandlungseffekt von -22,6 % (95 % KI: -34 bis -10; $p < 0,0001$).

Während des 6-monatigen doppelblinden Studienzeitraumes trat in jeder Behandlungsgruppe nur ein Todesfall auf, daher können keine Schlussfolgerungen hinsichtlich des Überlebens gezogen werden.

Bei Kindern mit PAH wurde Bosentan in einer offenen, nicht kontrollierten Studie untersucht (AC-052-356, BREATHE-2): 10 Patienten mit idiopathischer/familiärer PAH, 9 Patienten mit PAH aufgrund angeborener Herzfehler. Die Patienten wurden in drei Körpergewichtsgruppen eingeteilt und über 12 Wochen entsprechend dosiert, der Altersbereich betrug 3 bis 15 Jahre. Alle Patienten hatten bei Studienbeginn entweder funktionellen Schweregrad WHO-/NYHA-Klasse II ($n = 15$ Patienten, 79 %) oder Klasse III ($n = 4$ Patienten, 21 %). Hämodynamische Parameter wurden bei 17 Patienten erfasst. Der Herzin-

dex stieg in Bezug auf den Ausgangswert im Mittel um 0,5 l/min/m² an, der mittlere pulmonal arterielle Druck nahm um 8 mmHg, der pulmonale Gefäßwiderstand um 389 dyn *s* cm⁻⁵ ab. Die Veränderungen der Belastungstest-Parameter in Woche 12 waren in Bezug auf den Ausgangswert sehr variabel und erreichten keine statistische Signifikanz.

Dosierung: Gemäß Fachinformation sollte die Behandlung mit Bosentan mit einer Dosierung von zweimal täglich 62,5 mg über einen Zeitraum von 4 Wochen begonnen und anschließend auf eine Erhaltungsdosis von zweimal täglich 125 mg erhöht werden.

Einige Patienten, die nicht ausreichend auf die Bosentandosis von zweimal täglich 125 mg ansprechen, können möglicherweise ihre körperliche Belastbarkeit leicht verbessern, wenn die Dosis auf zweimal täglich 250 mg erhöht wird.

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

Das folgende Dosierungsschema wurde in der Studie AC-052-356 (BREATHE-3) angewendet:

Körpergewicht (kg)	Anfangsdosis (4 Wochen)	Erhaltungsdosis
$10 \leq x \leq 20$	1 x tgl.: 31,25 mg	2 x tgl.: 31,25 mg
$20 < x \leq 40$	2 x tgl.: 31,25 mg	2 x tgl.: 62,5 mg
> 40	2 x tgl.: 62,5 mg	2 x tgl.: 125 mg

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

gemäß Lauer-Taxe (Stand 15. Dezember 2008)

☒ Anforderungen an die Ärztin oder den Arzt für besondere Arzneimitteltherapie

- Fachärztin oder Facharzt für Innere Medizin Schwerpunkt Pneumologie
- Fachärztin oder Facharzt für Innere Medizin und Schwerpunkt Pneumologie
- Fachärztin oder Facharzt für Innere Medizin und Pneumologie
- Fachärztin oder Facharzt für Innere Medizin Schwerpunkt Kardiologie
- Fachärztin oder Facharzt für Innere Medizin und Schwerpunkt Kardiologie
- Fachärztin oder Facharzt für Innere Medizin und Kardiologie
- Fachärztin oder Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin Schwerpunkt Kinderkardiologie
- Fachärztin oder Facharzt für Kinderheilkunde Schwerpunkt Kinderkardiologie

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

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

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

☒ Abstimmung der behandelnden Ärztin oder des behandelnden Arztes mit einer Ärztin oder einem Arzt für besondere Arzneimitteltherapie

1. Fristen für die Abstimmung

Erstmalige Verordnung Innerhalb von 5 Werktagen

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

Notfälle Es handelt sich nicht um eine Notfallbehandlung

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

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

[Datum]

Anschrift [Ärztin oder Arzt für besondere Arzneimitteltherapie]

Betreff Verordnung von Bosentan-haltigen Arzneimitteln

Patientin oder Patient [Vor- und Nachname]

[Anschrift]

[Geschlecht]

[Geburtsdatum]

Anschrift [Behandelnde Ärztin oder behandelnder Arzt]

Liegt das Einverständnis der Patientin oder des Patienten vor?

12. Welche Diagnose der PAH liegt vor und wie ist sie gesichert?

13. Seit wann besteht die PAH?

14. Welche Medikation wurde in den letzten Jahren für die PAH verordnet? Warum wurde die Therapie geändert? Wurden schon Ambrisentan, Iloprost, Sildenafil, Sildenafil oder Treprostinil verordnet? Für welchen Zeitraum wurden die Mittel in welcher Dosis gegeben? Welche Therapieeffekte wurden erzielt?

15. Wie ist die derzeitige Medikation (bezüglich der PAH und weiteren Erkrankungen)?

16. Wie schwer ist die PAH ausgeprägt? (SvO₂, pulmonalarterielle Hämodynamik (z. B. PAR, PAP), Echokardiographie, Klinik (z. B. 6-MWD)) (Anlage Befunde in Kopie)

17. Ist eine pharmakologische Testung mittels einer Rechtsherzkatheteruntersuchung durchgeführt worden? Wie änderten sich die Werte?

18. In welcher Dosierung soll Bosentan verordnet werden, allein oder in Kombination?

19. Welche weiteren Erkrankungen liegen vor?

20. Besteht derzeit eine Schwangerschaft?

21. Größe und Gewicht der Patientin oder des Patienten

22. Ist die Patientin oder der Patient zur Lungentransplantation vorgesehen?

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

[Datum]

Anschrift [Ärztin oder Arzt für besondere Arzneimitteltherapie]

Betreff Verordnung von Bosentan-haltigen Arzneimitteln

Patientin oder Patient [Vor- und Nachname]

[Anschrift]

[Geschlecht]

[Geburtsdatum]

Anschrift [Behandelnde Ärztin oder behandelnder Arzt]

- | | |
|----|--|
| g) | Wie haben sich Klinik (z. B. 6-MWD), echokardiographische Befunde sowie ggf. SvO ₂ und pulmonalarterielle Hämodynamik (z. B. PAR/PAP) seit der letzten Abstimmung entwickelt? (Befunde in Kopie beilegen) |
| h) | Welche Medikamente in welcher Dosierung nimmt die Patientin oder der Patient derzeit ein? (Therapieänderungen bitte begründen) |
| i) | Sind unerwünschte Wirkungen eingetreten? (welche, wann, Ausprägung) |
| j) | Sind in der Zwischenzeit weitere Erkrankungen oder andere klinische Auffälligkeiten aufgetreten? (welche, wann, Ausprägung) |
| k) | Ist die Patientin oder der Patient zur Lungentransplantation vorgesehen? |
| l) | Wann erfolgte die erstmalige Verordnung? |

Diese Anlagen-Verordnung ist nicht mehr in Kraft.

4. Antwort der Ärztin oder des Arztes für besondere Arzneimitteltherapie

[Datum]

Anschrift [Behandelnde Ärztin oder behandelnder Arzt]

Betreff Verordnung von Bosentan-haltigen Arzneimitteln

Patientin oder Patient [Vor- und Nachname]

[Anschrift]

[Geschlecht]

[Geburtsdatum]

Erstantrag vom [...]

Erstmalige Verordnung am [...]

Folgeantrag vom [...]

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

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

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

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

Begründung:

Hinweise:

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

[Datum]

Anschrift [Behandelnde Ärztin oder behandelnder Arzt]

Anschrift [Ärztin oder Arzt für besondere Arzneimitteltherapie]

Betreff Verordnung von Bosentan-haltigen Arzneimitteln

Patientin oder Patient [Vor- und Nachname]

[Geschlecht]

[Geburtsdatum]

Erstantrag

Folgeantrag

Positive Beurteilung

Negative Beurteilung

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

Iloprost zur Inhalation

(z. B. Ventavis)

Beschluss vom: 16. Oktober 2008/22. Januar 2009
(BAnz. 48, S. 1 147, vom 27. März 2009)

☒ Anwendungsgebiet

Behandlung von Patienten mit primärer pulmonaler Hypertonie im funktionellen Schweregrad NYHA III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit und der Symptomatik.

☒ Hinweise zu Patientengruppen und zur qualitätsgesicherten Anwendung

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.

Eine signifikante Verlängerung des Überlebens oder der Lebensqualität ist nicht belegt. Patienten mit schwerer primärer pulmonaler Hypertonie des NYHA-Stadium IV profitieren nicht.

Die Zulassung beruht auf der präspezifizierten Subgruppenanalyse einer Hauptstudie. Unter Iloprost ($n = 49$) zeigte sich eine Verbesserung der 6-Minuten-Gehstrecke (6-MWD) bei Patienten mit primärer pulmonaler Hypertonie im Vergleich zu Placebo ($n = 46$) von 52,1 m. Die Verbesserung in der Iloprostgruppe betrug 44,7 m und – 7,4 m in der Placebogruppe.

Für Patienten mit sekundärer pulmonaler Hypertonie fanden sich keine signifikanten Ergebnisse.

Der Zulassung zugrunde lag eine Studie (randomisiert, doppelblind, multizentrisch, placebokontrolliert; RRA 02997) bei 203 Patienten mit stabiler pulmonaler Hypertonie (inhaliertes Iloprost: n = 101; Placebo: n = 102).

Inhaliertes Iloprost (oder Placebo) wurde zusätzlich zu der aktuellen Behandlung Patienten gegeben, welche die Kombination von Antikoagulanzen, Vasodilatoren (z. B. Calciumantagonisten), Diuretika, Sauerstofftherapie und Digitalis einschließen konnte, jedoch nicht PGI₂ (Prostacyclin oder seine Analoga).

Von den Patienten hatten 108 eine primäre pulmonale Hypertonie, 95 eine sekundäre pulmonale Hypertonie, von denen 56 auf eine chronisch thromboembolische Erkrankung zurückzuführen waren, 34 auf Bindegewebserkrankungen beruhten (einschließlich CREST und Sklerodermie) und 4 mit der Einnahme von Appetitzüglern assoziiert waren. Die Ausgangswerte der 6-MWD spiegelten eine mittelschwere Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit wider: In der Iloprostgruppe war der Mittelwert 332 m (Median: 340 m) und in der Placebogruppe 315 m (Median: 321 m). Die mediane täglich inhalierte Dosis betrug in der Iloprostgruppe 30 µg (12,5 bis 45 µg/Tag).

Nach 12 Wochen Behandlung betrug die mittlere Verbesserung der Gehstrecke bestimmt in der 6-MWD im Vergleich zum Ausgangswert in der Iloprost-Gesamtgruppe 22 m (mittlere Verschlechterung um – 3,3 m in der Placebo-gruppe, ohne Bereinigung der Daten für Tod oder fehlende Werte).

In der Iloprostgruppe verbesserte sich das NYHA-Stadium bei 26 % der Patienten (Placebo: 15 %; p = 0,032), blieb bei 67,7 % der Patienten unverändert (Placebo: 76 %) und verschlechterte sich bei 6,3% der Patienten (Placebo: 9 %).

Diese Anlagen-Veröffentlichung ist nicht mehr in Kraft.

Dosierung: Die empfohlene Dosis beträgt 2,5 µg oder 5,0 µg inhaliertes Iloprost. 6-9 x 2,5 µg oder 5,0 µg täglich; Inhalation (= 6-9 x 1 Ampulle)

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

gemäß Lauer-Tab. (Stand 15. Dezember 2008)

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

☒ Anforderungen an die Ärztin oder den Arzt für besondere Arzneimitteltherapie

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

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

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

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

☒ Abstimmung der behandelnden Ärztin oder des behandelnden Arztes mit einer Ärztin oder einem Arzt für besondere Arzneimitteltherapie

1. Fristen für die Abstimmung

Erstmalige Verordnung Innerhalb von 5 Werktagen

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

Notfälle Es handelt sich nicht um eine Notfallbehandlung

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

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

[Datum]

Anschrift [Ärztin oder Arzt für besondere Arzneimitteltherapie]

Betreff Verordnung von Iloprost-haltigen Arzneimitteln

Patientin oder Patient [Vor- und Nachname]

[Anschrift]

[Geschlecht]

[Geburtsdatum]

Anschrift [Behandelnde Ärztin oder behandelnder Arzt]

Liegt das Einverständnis der Patientin oder des Patienten vor?

1. Welche Diagnose der PAH liegt vor und wie ist sie gesichert?
2. Seit wann besteht die PAH?
3. Welche Medikation wurde in den letzten Jahren für die PAH verordnet? Warum wurde die Therapie geändert? Wurden schon Ambrisentan, Bosentan, Sildenafil, Sitaxentan oder Treprostinil verordnet? Für welchen Zeitraum wurden die Mittel in welcher Dosis gegeben? Welche Therapieeffekte wurden erzielt?
4. Wie ist die derzeitige Medikation (bezüglich der PAH und weiteren Erkrankungen)?
5. Wie schwer ist die PAH ausgeprägt? (SvO₂, pulmonalarterielle Hämodynamik (z. B. PAR, PAP), Echokardiographie, Klinik (z. B. 6-MWD)) (Anlage Befunde in Kopie)
6. Ist eine pharmakologische Testung mittels einer Rechtsherzkatheteruntersuchung durchgeführt worden? Wie änderten sich die Werte?
7. In welcher Dosierung soll Iloprost verordnet werden, allein oder in Kombination?
8. Welche weiteren Erkrankungen liegen vor?
9. Besteht derzeit eine Schwangerschaft?
10. Größe und Gewicht der Patientin oder des Patienten
11. Ist die Patientin oder der Patient zur Lungentransplantation vorgesehen?

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

[Datum]

Anschrift [Ärztin oder Arzt für besondere Arzneimitteltherapie]

Betreff Verordnung von Iloprost-haltigen Arzneimitteln

Patientin oder Patient [Vor- und Nachname]

[Anschrift]

[Geschlecht]

[Geburtsdatum]

Anschrift [Behandelnde Ärztin oder behandelnder Arzt]

- a) Wie haben sich Klinik (z. B. 6-MWD), echokardiographische Befunde sowie ggf. SvO₂ und pulmonalarterielle Hämodynamik (z. B. PAR/PAP) seit der letzten Abstimmung entwickelt? (Anlage Befunde in Kopie)
- b) Welche Medikamente in welcher Dosierung nimmt die Patientin oder der Patient derzeit ein? (Therapieänderungen bitte begründen)
- c) Sind unerwünschte Wirkungen eingetreten? (welche, wann, Ausprägung)
- d) Sind in der Zwischenzeit weitere Erkrankungen oder andere klinische Auffälligkeiten aufgetreten? (welche, wann, Ausprägung)
- e) Wurde das Inhalations-System gewechselt? (ggf. welches wurde/wird verwendet?)
- f) Ist die Patientin oder der Patient zur Lungentransplantation vorgesehen?
- g) Wann erfolgte die erstmalige Verordnung?

Diese Anlage ist nicht mehr in Kraft.

4. Antwort der Ärztin oder des Arztes für besondere Arzneimitteltherapie

[Datum]

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

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

Begründung:

Weitere Hinweise:

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

[Datum]

Anschrift [Behandelnde Ärztin oder behandelnder Arzt]

Anschrift [Ärztin oder Arzt für besondere Arzneimitteltherapie]

Betreff Verordnung von Iloprost-haltigen Arzneimitteln

Patientin oder Patient [Vor- und Nachname]

[Geschlecht]

[Geburtsdatum]

Erstantrag

Folgeantrag

Positive Beurteilung

Negative Beurteilung

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

Sildenafil

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

Beschluss vom: 16. Oktober 2008/22. Januar 2009
(BAnz. 48, S. 1 147, vom 27. März 2009)

☒ Anwendungsgebiet

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

- primärer PAH
- pulmonaler Hypertonie in Verbindung mit einer Bindegewebskrankheit

☒ Hinweise zu Patientengruppen und zur qualitätsgesicherten Anwendung

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

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

Der Einfluss von Sildenafil auf die Mortalität ist nicht bekannt.

Der Zulassung zugrunde lag eine Studie (randomisiert, doppelblind, placebo-kontrolliert) bei 278 Patienten mit primärer PAH, PAH in Verbindung mit einer Bindegewebskrankheit und PAH nach chirurgischer Korrektur eines angeborenen Herzfehlers. Die Studienpopulation umfasste 68 (25 %) Männer und 209 (75 %) Frauen mit einem mittleren Alter von 49 Jahren (Altersbereich: 18 bis 81 Jahre) und einer 6-Minuten-Gehstrecke (6-MWD) zwischen 100 und 450 m (Mittelwert 344 m) bei Studienbeginn. 175 Patienten (63 %) hatten eine Diagnose mit primärer pulmonaler Hypertonie, 84 (30 %) eine Diagnose mit PAH in Verbindung mit einer Bindegewebskrankheit und 18 (7 %) eine Diagnose mit PAH nach einer chirurgischen Korrektur eines angeborenen Herzfehlers. Die meisten Patienten ge-

hörten bei Studienbeginn in die WHO-Funktionsklasse II (107/277; 39 %) oder III (160/277; 58 %) und wiesen eine durchschnittliche 6-MWD von 378 m bzw. 326 m auf, weniger Patienten in die Funktionsklasse I (1/277; 0,4 %) oder IV (9/277; 3 %). Patienten mit einer linksventrikulären Auswurfraction < 45 % oder mit linksventrikulärer Verkürzungsfraktion < 0,2 waren von einer Teilnahme ausgeschlossen.

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

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

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

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

Der primäre Endpunkt für die Wirksamkeit war die Veränderung der 6-MWD in Woche 16 gegenüber dem Ausgangswert. Mit Sildenafil zeigte sich im Vergleich zu Placebo eine statistisch signifikante Erhöhung der 6-MWD. Die mittlere placebokorrigierte Verlängerung der Gehstrecke unter Sildenafil betrug 26 m (95 % KI: 10,8 bis 41,2; $p = 0,0009$). Bei Pa-

tienten mit einer Gehstrecke von ≥ 325 m zu Studienbeginn war der Behandlungseffekt 38,4 m zugunsten von Sildenafil; bei Patienten mit einer Gehstrecke von < 325 m zu Studienbeginn war der Behandlungseffekt 2,3 m zugunsten von Placebo. Bei Patienten mit Primärer PAH war der Behandlungseffekt 31,1 m im Vergleich zu 7,7 m bei Patienten mit PAH in Verbindung mit einer Bindegewebskrankheit.

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

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

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

gemäß Lauer-Taxe (Stand 15. Dezember 2008)

☒ Anforderungen an die Ärztin oder den Arzt für besondere Arzneimitteltherapie

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

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

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

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

☒ Abstimmung der behandelnden Ärztin oder des behandelnden Arztes mit einer Ärztin oder einem Arzt für besondere Arzneimitteltherapie

1. Fristen für die Abstimmung

Erstmalige Verordnung	Innerhalb von 5 Werktagen
Folgeverordnung	Kontrolle des Therapieerfolges 8 bis 12 und 24 Wochen nach Therapiebeginn; dann jährlich. Die Abstimmung erfolgt dann innerhalb von 20 Werktagen
Notfälle	Es handelt sich nicht um eine Notfallbehandlung

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

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

[Datum]

Anschrift [Ärztin oder Arzt für besondere Arzneimitteltherapie]

Betreff Verordnung von Sildenafil-haltigen Arzneimitteln

Patientin oder Patient [Vor- und Nachname]

[Anschrift]

[Geschlecht]

[Geburtsdatum]

Anschrift [Behandelnde Ärztin oder behandelnder Arzt]

Liegt das Einverständnis der Patientin oder des Patienten vor?

- 1) Welche Diagnose der PAH liegt vor und wie ist sie gesichert?
- 2) Seit wann besteht die PAH?
- 3) Welche Medikation wurde in den letzten Jahren für die PAH verordnet? Warum wurde die Therapie geändert? Wurden schon Ambrisentan, Bosentan, Iloprost, Sildenafil oder Treprostinil verordnet? Für welchen Zeitraum wurden die Mittel in welcher Dosis gegeben? Welche Therapieeffekte wurden erzielt?
- 4) Wie ist die derzeitige Medikation (bezüglich der PAH und weiteren Erkrankungen)?
- 5) Wie schwer ist die PAH ausgeprägt? (SvO₂, pulmonalarterielle Hämodynamik (z. B. PAR, PAP), Echokardiographie, Klinik (z. B. 6-MWD))? (Anlage Befunde in Kopie)
- 6) Ist eine pharmakologische Testung mittels einer Rechtsherzkatheteruntersuchung durchgeführt worden? Wie änderten sich die Werte?
- 7) In welcher Dosierung soll Sildenafil verordnet werden, allein oder in Kombination?
- 8) Welche weiteren Erkrankungen liegen vor?
- 9) Besteht derzeit eine Schwangerschaft?
- 10) Größe und Gewicht der Patientin oder des Patienten
- 11) Ist die Patientin oder der Patient zur Lungentransplantation vorgesehen?

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

[Datum]

Anschrift [Ärztin oder Arzt für besondere Arzneimitteltherapie]

Betreff Verordnung von Sildenafil-haltigen Arzneimitteln

Patientin oder Patient [Vor- und Nachname]

[Anschrift]

[Geschlecht]

[Geburtsdatum]

Anschrift [Behandelnde Ärztin oder behandelnder Arzt]

- | | |
|----|--|
| a) | Wie haben sich Klinik (z. B. 6-MWD), echokardiographische Befunde sowie ggf. SvO ₂ und pulmonalarterielle Hämodynamik (z. B. PAR/PAP) seit der letzten Abstimmung entwickelt? (Anlage Befunde in Kopie) |
| b) | Welche Medikamente in welcher Dosierung nimmt die Patientin oder der Patient derzeit ein? (Therapieänderungen bitte begründen) |
| c) | Sind unerwünschte Wirkungen eingetreten? (welche, wann, Ausprägung) |
| d) | Sind in der Zwischenzeit weitere Erkrankungen oder andere klinische Auffälligkeiten aufgetreten? (welche, wann, Ausprägung) |
| e) | Ist die Patientin oder der Patient zur Lungentransplantation vorgesehen? |
| f) | Wann erfolgte die erstmalige Verordnung? |

Diese Anlage-Version ist nicht mehr in Kraft.

4. Antwort der Ärztin oder des Arztes für besondere Arzneimitteltherapie

[Datum]

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

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

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

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

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

Begründung:

Weitere Hinweise:

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

[Datum]

Anschrift [Behandelnde Ärztin oder behandelnder Arzt]

Anschrift [Ärztin oder Arzt für besondere Arzneimitteltherapie]

Betreff Verordnung von Sildenafil-haltigen Arzneimitteln

Patientin oder Patient [Vor- und Nachname]
[Geschlecht]
[Geburtsdatum]

Erstantrag

Folgeantrag

Positive Beurteilung

Negative Beurteilung

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

Sitaxentan

(z. B. Thelin™)

Beschluss vom: 16. Oktober 2008/22. Januar 2009
(BAnz. 48, S. 1 147, vom 27. März 2009)

☒ Anwendungsgebiet

Behandlung von Patienten mit Pulmonalarterienhypertonie der Funktionsklasse III der Weltgesundheitsorganisation WHO zur Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit bei

- primärer pulmonaler Hypertonie
- pulmonaler Hypertonie mit assoziierter Bindegewebserkrankung.

☒ Hinweise zu Patientengruppen und zur qualitätsgesicherten Anwendung

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.

Es gibt keine Studien, die den Nutzen der Sitaxentan-Behandlung für das Überleben aufzeigen.

Zum Nachweis der Wirksamkeit wurden zwei randomisierte, multizentrische, doppelt verblindete, placebokontrollierte Studien durchgeführt. STRIDE-1, mit 178 Patienten, verglich über 12 Behandlungswochen hinweg 2 orale Thelin™-Dosen (100 mg einmal täglich und 300 mg einmal täglich) mit einem Placebo. Die 18-wöchige Studie STRIDE-2, mit 246 Patienten, umfasste 4 Therapiearme: Placebo einmal täglich, Sitaxentan 50 mg einmal täglich, Thelin™ 100 mg einmal täglich und Open-Label-Bosentan zweimal täglich (einzelblinde [rater-blinded] Wirksamkeitsstudie mit Verabreichung gemäß dem zugelassenen Beipackzettel).

Die Patienten litten an mäßig schwerer bis schwerer PAH (WHO-/NYHA-Funktionsklassen II-IV) aufgrund idiopathischer PAH (IPAH, auch als primäre pulmonale Hypertonie bezeichnet), Bindegewebserkrankungen (CTD) oder angeborenen Herzerkrankungen (CHD).

Bei beiden Studien führte die Sitaxentan-Behandlung zu einer signifikanten Steigerung der körperlichen Belastbarkeit. Die placebokorrigierten Steigerungen der Gehstrecke im Vergleich zur Grundlinie betrugen 35 m ($p = 0,006$; ANCOVA) bzw. 31 m ($p < 0,05$; ANCOVA).

Bei der Sitaxentan-Behandlung war eine Reduzierung der Symptome der PAH zu beobachten. Bei der STRIDE-1-Studie wurden 59 (33 %) der 178 Patienten bei Studienbeginn der NYHA-Funktionsklasse II (mittlere 6-MWD von 451 m) und 117 (66 %) der Funktionsklasse III (mittlere 6-MWD von 372 m) zugeordnet. Die Behandlung mit Sitaxentan führte bei 25 % der Patienten zu einer Netto-Verbesserung der NYHA-Funktionsklasse (Placebo 8 %; $p < 0,05$). Bei der STRIDE-2-Studie wurden 93 (38 %) der 246 Patienten bei Studienbeginn der NYHA-Funktionsklasse II (mittlere 6-MWD von 370 m) und 144 (59 %) der Funktionsklasse III (mittlere 6-MWD von 322 m) zugeordnet. Die Behandlung mit Sitaxentan führte bei 12 % der Patienten zu einer Netto-Verbesserung der WHO-Funktionsklasse (Placebo -3 %; $p < 0,05$).

Im Rahmen von STRIDE-1 wurden hämodynamische Parameter untersucht. Im Vergleich zur Placebobehandlung bewirkte Sitaxentan nach 12 Behandlungswochen eine Verbesserung ($p < 0,05$) des Herzindex um $+0,3 \text{ L/min/m}^2$ (13 %), des pulmonalen Gefäßwiderstands um $-221 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$ (22 %) und des systemischen Gefäßwiderstandes um $-276 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$ (16 %). Die Senkung des mittleren Pulmonalarteriendrucks um 3 mmHg (6 %) war statistisch nicht signifikant.

In der Fachinformation wird ausgeführt, dass bei einigen Patienten, die bis zur 12. Woche nicht auf die Sitaxentan-Behandlung angesprochen hatten, bis zur 24. Woche ein Ansprechen auf die Therapie beobachtet werden konnte.

Dosierung: einmal 100 mg p.o. täglich (= 1 x 1 Filmtablette)

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

gemäß Lauer-Taxe (Stand 15. Dezember 2008)

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft

☒ Anforderungen an die Ärztin oder den Arzt für besondere Arzneimitteltherapie

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

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

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

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

☒ Abstimmung der behandelnden Ärztin oder des behandelnden Arztes mit einer Ärztin oder einem Arzt für besondere Arzneimitteltherapie

1. Fristen für die Abstimmung

Erstmalige Verordnung Innerhalb von 5 Werktagen

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

Notfälle Es handelt sich nicht um eine Notfallbehandlung

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft

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

[Datum]

Anschrift [Ärztin oder Arzt für besondere Arzneimitteltherapie]

Betreff Verordnung von Sitaxentan-haltigen Arzneimitteln

Patientin oder Patient [Vor- und Nachname]

[Anschrift]

[Geschlecht]

[Geburtsdatum]

Anschrift [Behandelnde Ärztin oder behandelnder Arzt]

Liegt das Einverständnis der Patientin oder des Patienten vor?

1. Welche Diagnose der PAH liegt vor und wie ist sie gesichert?
2. Seit wann besteht die PAH?
3. Welche Medikation wurde in den letzten Jahren für die PAH verordnet? Warum wurde die Therapie geändert? Wurden schon Ambrisentan, Bosentan, Iloprost, Sildenafil oder Treprostinil verordnet? Für welchen Zeitraum wurden die Mittel in welcher Dosis gegeben? Welche Therapieeffekte wurden erzielt?
4. Wie ist die derzeitige Medikation (bezüglich der PAH und weiteren Erkrankungen)?
5. Wie schwer ist die PAH ausgeprägt? (SvO₂, pulmonalarterielle Hämodynamik (z. B. PAR, PAP), Echokardiographie, Klinik (z. B. 6-MWD)) (Anlage Befunde in Kopie)
6. Ist eine pharmakologische Testung mittels einer Rechtsherzkatheteruntersuchung durchgeführt worden? Wie änderten sich die Werte?
7. In welcher Dosierung soll Sitaxentan verordnet werden, allein oder in Kombination?
8. Welche weiteren Erkrankungen liegen vor?
9. Besteht derzeit eine Schwangerschaft?
10. Größe und Gewicht der Patientin oder des Patienten
11. Ist die Patientin oder der Patient zur Lungentransplantation vorgesehen?

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

[Datum]

Anschrift [Ärztin oder Arzt für besondere Arzneimitteltherapie]

Betreff Verordnung von Sitaxentan-haltigen Arzneimitteln

Patientin oder Patient [Vor- und Nachname]

[Anschrift]

[Geschlecht]

[Geburtsdatum]

Anschrift [Behandelnde Ärztin oder behandelnder Arzt]

- a) Wie haben sich Klinik (z. B. 6-MWD), echokardiographische Befunde sowie ggf. SvO₂ und pulmonalarterielle Hämodynamik (z. B. PAR/PAP) seit der letzten Abstimmung entwickelt? (Anlagen der Befunde in Kopie beilegen)
- b) Welche Medikamente in welcher Dosierung nimmt die Patientin oder der Patient derzeit ein? (Therapieänderungen bitte begründen)
- c) Sind unerwünschte Wirkungen eingetreten? (welche, wann, Ausprägung)
- d) Sind in der Zwischenzeit weitere Erkrankungen oder andere klinische Auffälligkeiten aufgetreten? (welche, wann, Ausprägung)?
- e) Ist die Patientin oder der Patient zur Lungentransplantation vorgesehen?
- f) Wann erfolgte die erstmalige Verordnung?

Diese Anlagenverordnung ist nicht mehr in Kraft.

4. Antwort der Ärztin oder des Arztes für besondere Arzneimitteltherapie

[Datum]

Anschrift [Behandelnde Ärztin oder behandelnder Arzt]

Betreff: Verordnung von Sitaxentan-haltigen Arzneimitteln

Patientin oder Patient [Vor- und Nachname]

[Anschrift]

[Geschlecht]

[Geburtsdatum]

Erstantrag vom [...]

Erstmalige Verordnung am [...]

Folgeantrag vom [...]

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

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

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

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

Begründung:

Weitere Hinweise:

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

[Datum]

Anschrift [Behandelnde Ärztin oder behandelnder Arzt]

Anschrift [Ärztin oder Arzt für besondere Arzneimitteltherapie]

Betreff Verordnung von Sitaxentan-haltigen Arzneimitteln

Patientin oder Patient [Vor- und Nachname]

[Geschlecht]

[Geburtsdatum]

Erstantrag

Folgeantrag

Positive Beurteilung

Negative Beurteilung

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

Treprostinil

(z. B. Remodulin)

Beschluss vom: 19. Februar 2009
(BAnz. 90, S. 2 180, vom 24. Juni 2009)

☒ Anwendungsgebiet

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

☒ Hinweise zu Patientengruppen und zur qualitätsgesicherten Anwendung

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Die klinische Wirksamkeit von Treprostinil, das Patienten mit stabiler PAH mittels subkutaner Dauerinfusion gegeben wurde, wurde in zwei randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten klinischen Phase-III-Studien gezeigt. An den zwei Studien nahmen insgesamt 469 Erwachsene teil: 270 stellten sich mit primärer pulmonaler Hypertonie vor (Treprostinil-Gruppe = 134 Patienten; Placebogruppe = 136 Patienten), 90 Patienten mit PAH verbunden mit Bindegewebserkrankungen (vorwiegend Sklerodermie) (Treprostinil-Gruppe = 41 Patienten; Placebogruppe = 49 Patienten) und 109 Patienten mit PAH verbunden mit angeborener Kardiopathie mit Links-Rechts-Shunt (Treprostinil = 58 Patienten).

ten; Placebo = 51 Patienten). Zu Beginn betrug die mittlere 6-MWD 327 Meter \pm 5 in der Treprostinil-Gruppe und 326 Meter \pm 6 bei der Placebogruppe.

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

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

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

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	880,65 €	(3 * 20 mg): 29,36 €	10.716,40 €
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 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 Infusionslö- sung 10,0 mg/ml	22.226,43 €	0,126 mg-(im Mittel!) 4,233 mg (70 kg Kör- pergewicht): 14,00 €-470,41 €	5.110,00 €- 171.699,65 €
--	--	---	----------------	---	-----------------------------

Gemäß Lauer-Taxe (Stand 15. Mai 2009)

☒ Anforderungen an die Ärztin oder den Arzt für besondere Arzneimitteltherapie

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

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

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

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

1. Fristen für die Abstimmung

Erstmalige Verordnung Innerhalb von 5 Werktagen

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

Notfälle Es handelt sich nicht um eine Notfallbehandlung

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

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

Anschrift [Ärztin oder Arzt für besondere Arzneimitteltherapie] [Datum]

Betreff Verordnung von Treprostinil-haltigen Arzneimitteln

Patientin oder Patient [Vor- und Nachname]

[Anschrift]

[Geschlecht]

[Geburtsdatum]

Anschrift [Behandelnde Ärztin oder behandelnder Arzt]

Liegt das Einverständnis der Patientin oder des Patienten vor?

1. Welche Diagnose der PAH liegt vor und wie ist sie gesichert?
2. Seit wann besteht die PAH?
3. Welche Medikation wurde in den letzten Jahren für die PAH verordnet? Warum wurde die Therapie geändert? Wurden schon Ambrisentan, Bosentan, Iloprost, Sildenafil oder Sitaxentan verordnet? Für welchen Zeitraum wurden die Mittel in welcher Dosis gegeben? Welche Therapieeffekte wurden erzielt?
4. Wie ist die derzeitige Medikation (bezüglich der PAH und weiteren Erkrankungen)?
5. Wie schwer ist die PAH ausgeprägt? (SvO₂, pulmonalarterielle Hämodynamik (z.B. PAR, PAP), Echokardiographie, Klinik (z.B. 6-MWD))
6. Ist eine pharmakologische Testung mittels einer 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 der Patientin oder des Patienten.
11. Ist die Patientin oder der Patient zur Lungentransplantation vorgesehen?

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

Anschrift [Ärztin oder Arzt für besondere Arzneimitteltherapie] [Datum]

Betreff Verordnung von Treprostinil-haltigen Arzneimitteln

Patientin oder Patient [Vor- und Nachname]

[Anschrift]

[Geschlecht]

[Geburtsdatum]

Anschrift [Behandelnde Ärztin oder behandelnder Arzt]

- a) Wie haben sich Klinik (z.B. 6-MWD), echokardiographische Befunde sowie ggf. SvO₂ und pulmonalarterielle Hämodynamik (z.B. PAR, PAP) seit der letzten Abstimmung entwickelt? (Befunde in Kopie beilegen)
- b) Welche Medikamente in welcher Dosierung nimmt die Patientin oder der Patient derzeit ein? (Therapieänderungen bitte begründen)
- c) Sind unerwünschte Wirkungen eingetreten? (welche, wann, Ausprägung)
- d) Sind in der Zwischenzeit weitere Erkrankungen oder andere klinische Auffälligkeiten aufgetreten? (welche, wann, Ausprägung)
- e) Ist die Patientin oder der Patient zur Lungentransplantation vorgesehen?
- f) Wann erfolgte die erstmalige Verordnung?

4. Antwort der Ärztin oder des Arztes für besondere Arzneimitteltherapie

Anschrift [Behandelnde Ärztin oder behandelnder Arzt] [Datum]

Betreff Verordnung von Treprostinil-haltigen Arzneimitteln

Patientin oder Patient [Vor- und Nachname]

[Anschrift]

[Geschlecht]

[Geburtsdatum]

Erstantrag vom [...]

Erstmalige Verordnung am [...]

Folgeantrag vom [...]

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

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

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

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

Begründung:

Hinweise:

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

Anschrift [Behandelnde Ärztin oder behandelnder Arzt] [Datum]

Anschrift [Ärztin oder Arzt für besondere Arzneimitteltherapie]

Betreff Verordnung von Treprostinil-haltigen Arzneimittel

Patientin oder Patient [Vor- und Nachname]

[Geschlecht]

[Geburtsdatum]

Erstantrag

Folgeantrag

Positive Beurteilung

Negative Beurteilung

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

Abkürzungen

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

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.