

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)

Riociguat (Neues Anwendungsgebiet: Pulmonal arterielle
Hypertonie, < 18 Jahre)

Vom 21. Dezember 2023

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Riociguat (Adempas) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	6
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung	6
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	7
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	7
2.4	Therapiekosten	7
2.5	Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Riociguat eingesetzt werden können.....	11
3.	Bürokratiekostenermittlung	15
4.	Verfahrensablauf	15

1. Rechtsgrundlage

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

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für den Wirkstoff Riociguat am 1. Juli 2023 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO am 26. Juni 2023 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Oktober 2023 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Riociguat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die

Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Riociguat nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Riociguat (Adempas) gemäß Fachinformation

Adempas, in Kombination mit Endothelin-Rezeptorantagonisten, ist indiziert für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 50 kg mit PAH der WHO-Funktionsklassen (FK) II bis III (siehe Abschnitt 5.1b).

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 21.12.2023):

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Pädiatrische Patientinnen und Patienten ≥ 50 kg bis < 18 Jahre mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH)

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Riociguat in Kombination mit Endothelin-Rezeptorantagonisten:

Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung insbesondere der Vortherapien, des Schweregrades und der Grunderkrankungen unter Auswahl von

- Endothelinrezeptor-Antagonisten: Bosentan, Ambrisentan
- Phosphodiesterase-Hemmer Typ 5: Sildenafil, Tadalafil

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

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

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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

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

zu 1. Zugelassen im Anwendungsgebiet sind Wirkstoffe folgender Wirkstoffklassen:

- Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (Bosentan, Abrisentan)
- Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitoren (Sildenafil, Tadalafil)
- Prostazyklin-Analoga (Treprostinil, Epoprostenol)

zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlungsoption ist eine Lungen- oder Herz-Lungen-Transplantation in diesem Anwendungsgebiet zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung grundsätzlich erbringbar.

Weiterhin kommen als nicht-medikamentöse Behandlungen in der Behandlung der PAH grundsätzlich physiotherapeutische Maßnahmen i.S. der Heilmittel-RL (Physikalische Therapie z.B. Krankengymnastik, Übungsbehandlung, Atemtherapie) in Frage.

zu 3. Für das vorliegende Anwendungsgebiet liegen keine Beschlüsse vor.

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittel-kommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“).

Eine Standardtherapie für die angestrebte Behandlungssituation lässt sich aus der verfügbaren Evidenz nicht ableiten. Vielmehr sollen die Patientinnen und Patienten abhängig von den Vortherapien und des Schweregrades und der Grunderkrankungen patientenindividuell behandelt werden. Die Vergleichstherapie besteht aus einer patientenindividuellen Therapie bei gegebener Auswahlmöglichkeit aus verschiedenen medikamentösen Behandlungsoptionen. Dies umfasst auch den kombinierten Einsatz der genannten Behandlungsmöglichkeiten.

Die ausschließlich parenteral zu verabreichenden Prostazyklin-Analoga Treprostinil und Epoprostenol sind zwar für die WHO-/NYHA-Klasse III bzw. III-IV zugelassen, jedoch wird davon ausgegangen, dass die kontinuierliche, subkutane oder intravenöse Anwendung von Prostazyklin-Analoga in der Regel erst bei einer fortgeschrittenen Krankheit für Patienten mit hohem Risiko (Patienten mit schwerer (FK IV) und/oder schnell progredienter PAH) eingesetzt wird, so dass diese Option nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen wird.

Den Empfehlungen der Leitlinien^{2,3} ist zu entnehmen, dass eine alleinige Behandlung mit Calcium-Antagonisten angezeigt ist, sofern die pädiatrischen Patienten einen positiven Vasoreagibilitätstest aufweisen. Eine zielgerichtete PAH Therapie (z.B. mit Endothelin-Rezeptor-Antagonisten, Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitoren) wird hingegen für pädiatrische Patienten mit negativem Vasoreagibilitätstest und für vasoreaktive Patientinnen und Patienten, die nicht mehr auf die alleinige Behandlung mit Calcium-Antagonisten ansprechen, empfohlen. Es wird daher davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet nicht für eine alleinige Therapie mit Calciumkanal-Antagonisten in Frage kommen.

In der vorliegenden Evidenz liegen Empfehlungen für nicht-medikamentöse physiotherapeutische Maßnahmen zur Verbesserung der Symptomatik und der körperlichen Leistungsfähigkeit vor. Physiotherapeutische Interventionen können dabei sowohl i.S. der Heilmittel-RL (Physikalische Therapie z.B. Krankengymnastik, Übungsbehandlung, Atemtherapie) als auch im Sinne einer gezielten Trainingstherapie zur Leistungssteigerung (z.B. nach einer chirurgischen Behandlung) angezeigt sein. Für die gezielte Trainingstherapie zur Leistungssteigerung kommen nur Patientinnen und Patienten ohne deutliche Einschränkungen der Belastbarkeit infrage, während physiotherapeutische Interventionen i.S. der Heilmittel-RL (Physikalische Therapie z.B. Krankengymnastik, Übungsbehandlung, Atemtherapie) für alle Patientinnen und Patienten geeignet sein können. Weiterhin wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet nicht für eine Lungentransplantation in Frage kommen.

In der Gesamtschau erachtet es der G-BA im vorliegenden Anwendungsgebiet daher als angemessen, als zweckmäßige Vergleichstherapie für Riociguat in Kombination mit Endothelin-Rezeptorantagonisten eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung insbesondere der Vortherapien, des Schweregrades und der Grunderkrankungen unter Auswahl von Endothelinrezeptor-Antagonisten (Bosentan, Ambrisentan) sowie Phosphodiesterase-Hemmer Typ 5 (Sildenafil, Tadalafil) zu bestimmen.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

² Hansmann G, Koestenberger M, Alastalo TP, Apitz C, Austin ED, Bonnet D, et al. 2019 updated consensus statement on the diagnosis and treatment of pediatric pulmonary hypertension: The European Pediatric Pulmonary Vascular Disease Network (EPPVDN), endorsed by AEPC, ESPR and ISHLT. *J Heart Lung Transplant* 2019;38(9):879-901.

³ Abman SH, Hansmann G, Archer SL, Ivy DD, Adatia I, Chung WK, et al. Pediatric pulmonary hypertension: guidelines from the American Heart Association and American Thoracic Society. *Circulation* 2015;132(21):2037-2099.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Riociguat in Kombination mit Endothelin-Rezeptorantagonisten wie folgt bewertet:

Für pädiatrische Patientinnen und Patienten ≥ 50 kg bis < 18 Jahre mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) ist der Zusatznutzen von Riociguat, in Kombination mit Endothelin-Rezeptorantagonisten, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Riociguat, in Kombination mit Endothelin-Rezeptorantagonisten, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Bei der im Dossier vorgelegten Studie PATENT-CHILD handelt es sich um eine 1-armige Studie zur Behandlung mit Riociguat, in Kombination mit Endothelin-Rezeptorantagonisten, von Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis < 18 Jahren. Aufgrund des fehlenden Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird diese Studie nicht für die vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Riociguat.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: „Adempas, in Kombination mit Endothelin-Rezeptorantagonisten, ist indiziert für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 50 kg mit PAH der WHO-Funktionsklassen (FK) II bis III.“

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung insbesondere der Vortherapien, des Schweregrades und der Grunderkrankungen unter Auswahl von Endothelinrezeptor-Antagonisten (Bosentan, Ambrisentan) und Phosphodiesterase-Hemmer Typ 5 (Sildenafil, Tadalafil) bestimmt.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Riociguat, in Kombination mit Endothelin-Rezeptorantagonisten, zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 50 kg mit PAH der WHO-Funktionsklassen (FK) II bis III wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers die 1-armige Studie PATENT-CHILD vorgelegt. Aufgrund des fehlenden Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird diese Studie jedoch nicht für die vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigt.

Ein Zusatznutzen von Riociguat, in Kombination mit Endothelin-Rezeptorantagonisten, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist damit nicht belegt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Dem Beschluss werden die angegebenen Patientenzahlen des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt.

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers basieren zum einen auf einer Analyse von Registerdaten, sowie auf einer Literaturrecherche.

Bei der Analyse der Registerdaten ergeben sich Einschränkungen u.a durch einen möglichen unvollständigen Einschluss aller Patientinnen und Patienten in Deutschland bzw. mangelnde Meldepflicht der teilnehmenden Zentren. Aufgrund des fehlenden Bevölkerungsbezugs kann daher von einer Unterschätzung der Untergrenze ausgegangen werden.

Die Ableitungen aus der Literaturrecherche sind aufgrund von Unsicherheiten in der Prävalenzberechnung von Patientinnen und Patienten unter 18 Jahren, Unsicherheiten in der Verteilung der WHO-Funktionsklassen im Krankheitsverlauf und weiteren Aspekten von unsicherer Aussagekraft.

Insgesamt wird in der Untergrenze von einer Überschätzung ausgegangen, während die Obergrenze mit Unsicherheiten behaftet ist.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Adempas (Wirkstoff: Riociguat) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 20. September 2023):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/adempas-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Riociguat sollte durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit PAH erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

Es wird auf die Ausführungen im EPAR zu Sicherheitsaspekten bei Kindern verwiesen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Dezember 2023).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Da es mit den handelsüblichen Dosisstärken nicht immer möglich ist, die genaue berechnete Dosis pro Tag zu erzielen, wird in diesen Fällen auf die nächste höhere oder niedrigere

verfügbare Dosis, die mit den handelsüblichen Dosisstärken sowie der Skalierbarkeit der jeweiligen Darreichungsform erzielt werden kann, auf- oder abgerundet.

Die Dosierung von Bosentan wird gemäß Fachinformation mit 2 mg/kg Körpergewicht angegeben. Da das vorliegende Anwendungsgebiet Kinder und Jugendliche mit einem Mindestgewicht von 50 kg umfasst, wird für die Berechnung der unteren Spanne ein Gewicht von 50 kg herangezogen. Die obere Spanne für 17-Jährige mit einem Durchschnittsgewicht von 67 kg⁴ liegt mit 134 mg höher als die Dosierung für Erwachsene. Aus diesem Grund wird auf die Erhaltungsdosis für Erwachsene von 125 mg zweimal täglich abgestellt.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Riociguat in Kombination mit Endothelinrezeptor-Antagonisten ⁵				
Riociguat	kontinuierlich, 3 x täglich	365,0	1	365,0
Bosentan	kontinuierlich, 2 x täglich	365,0	1	365,0
Ambrisentan	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung insbesondere der Vortherapien, des Schweregrades und der Grunderkrankungen unter Auswahl von:				
Endothelinrezeptor-Antagonisten (in Mono oder Kombinationstherapie)				
Bosentan	kontinuierlich, 2 x täglich	365,0	1	365,0
Ambrisentan	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Phosphodiesterase-Hemmer Typ 5 (in Mono oder Kombinationstherapie)				
Sildenafil	kontinuierlich, 3 x täglich	365,0	1	365,0
Tadalafil	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0

⁴ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

⁵ Für die Kombination von Riociguat mit einem Endothelinrezeptor-Antagonisten werden als mögliche Kombinationspartner Bosentan und Ambrisentan dargestellt.

Verbrauch:

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Riociguat in Kombination mit Endothelinrezeptor-Antagonisten ⁵					
Riociguat	1 mg –	3 mg –	3 x 1 mg –	365,0	1 095 x 1 mg –
	2,5 mg	7,5 mg	3 x 2,5 mg	365,0	1 095 x 2,5 mg
Bosentan	2 mg/kg KG =				
	100 mg –	200 mg –	6 x 32 mg –	365,0	2 190 x 32 mg –
	125 mg	250 mg	2 x 125 mg		730 x 125 mg
Ambrisentan	5 mg –	5 mg –	1 x 5 mg –	365,0	365 x 5 mg –
	10 mg	10 mg	1 x 10 mg		365 x 10 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung insbesondere der Vortherapien, des Schweregrades und der Grunderkrankungen unter Auswahl von:					
Endothelinrezeptor-Antagonisten (in Mono oder Kombinationstherapie)					
Bosentan	2 mg/kg KG =				
	100 mg –	200 mg –	6 x 32 mg –	365,0	2 190 x 32 mg –
	125 mg	250 mg	2 x 125 mg		730 x 125 mg
Ambrisentan	5 mg –	5 mg –	1 x 5 mg –	365,0	365 x 5 mg –

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	10 mg	10 mg	1 x 10 mg		365 x 10 mg
Phosphodiesterase-Hemmer Typ 5 (in Mono oder Kombinationstherapie)					
Sildenafil	20 mg	60 mg	3 x 20 mg	365,0	1 095 x 20 mg
Tadalafil	40 mg	40 mg	2 x 20 mg	365,0	730 x 20 mg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenaufgabe-Preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Riociguat 1 mg	84 FTA	1 498,69 €	2,00 €	58,82 €	1 437,87 €
Riociguat 2,5 mg	294 FTA	5 104,45 €	2,00 €	205,87 €	4 896,58 €
Bosentan 125 mg ⁶	120 FTA	3 857,33 €	2,00 €	310,00 €	3 545,33 €
Bosentan 32 mg	56 TSE	3 864,44 €	2,00 €	372,70 €	3 489,74 €
Ambrisentan 5 mg ⁶	60 FTA	3 808,76 €	2,00 €	306,04 €	3 500,72 €
Ambrisentan 10 mg ⁶	60 FTA	3 857,33 €	2,00 €	310,00 €	3 545,33 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Bosentan 125 mg ⁶	120 FTA	3 857,33 €	2,00 €	310,00 €	3 545,33 €
Bosentan 32 mg	56 TSE	3 864,44 €	2,00 €	372,70 €	3 489,74 €
Ambrisentan 5 mg ⁶	60 FTA	3 808,76 €	2,00 €	306,04 €	3 500,72 €

⁶ Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Ambrisentan 10 mg ⁶	60 FTA	3 857,33 €	2,00 €	310,00 €	3 545,33 €
Sildenafil 20 mg ⁶	30 FTA	94,95 €	2,00 €	6,62 €	86,33 €
Tadalafil 20 mg ⁶	28 FTA	130,94 €	2,00 €	9,46 €	119,48 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; TSE = Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen					

Stand Lauer-Tabax: 1. Dezember 2023

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

2.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Riociguat eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerFO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Pädiatrische Patientinnen und Patienten ≥ 50 kg bis < 18 Jahre mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH)

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Riociguat (Adempas); Adempas 0,5 mg/–1 mg/–1,5 mg/–2 mg/–2,5 mg Filmtabletten, Stand: Mai 2023

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 10. März 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 23. Mai 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 26. Juni 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Riociguat beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 26. Juni 2023 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Riociguat beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. September 2023 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Oktober 2023 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Oktober 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 6. November 2023 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 12. Dezember 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 21. Dezember 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	10. März 2021	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	23. Mai 2023	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

AG § 35a	31. Oktober 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. November 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	14. November 2023 5. Dezember 2023	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	12. Dezember 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	21. Dezember 2023	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 21. Dezember 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken