

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Riociguat (Adempas[®])

MSD Sharp & Dohme GmbH

Modul 3B

*Erwachsene Patienten mit Pulmonal arterieller
Hypertonie (PAH) zur Verbesserung der körperlichen
Leistungsfähigkeit*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis.....	1
Tabellenverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis.....	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen.....	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	20
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	22
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	24
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	25
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	26
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	26
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	29
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	29
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	33
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	35
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	37
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	41
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	44
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	47
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	48
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	50
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	50
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	61
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	62
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	62
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	68
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	69
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	69
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	70

3.5.1	Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	71
-------	--------------------------------------	----

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: In der PATENT-1 Studie verfügbare bzw. nicht verfügbare oder kontraindizierte patientenindividuelle Therapien.....	12
Tabelle 3-2: Beschreibungen zu Untergruppierungen der PAH 2013	15
Tabelle 3-3: WHO Klassifizierung des funktionellen Status von Patienten mit PH.....	17
Tabelle 3-4: Risikobewertung bei PAH	18
Tabelle 3-5: Schätzung der Prävalenz und Inzidenz der PAH der WHO-Funktionsklassen I bis IV unter Erwachsenen	22
Tabelle 3-6: Erwartete Prävalenz und Inzidenz der PAH der WHO-Funktionsklassen I bis IV unter Erwachsenen in den nächsten 5 Jahren.....	24
Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	24
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	25
Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	30
Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	32
Tabelle 3-11: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	33
Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	35
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	38
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	39
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	40
Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	41
Tabelle 3-17: Versorgungssituation mit der patientenindividuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie bei PAH in Deutschland (COMPERA, 2017-2018).	45
Tabelle 3-18: Maßnahmen zur Risikominimierung (3).....	63
Tabelle 3-19: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	70

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 3-1: Diagnostischer Algorithmus der ESC/ERS Leitlinie.....	16
--	----

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
6MWD	6-min walk distance (6-Minuten-Gehstrecke)
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch
AUC	Area Under the Curve
BCRP	Breast Cancer Resistance-Protein
BNP	Brain Natriuretic Peptide
cGMP	Zyklisches Guanosinmonophosphat
CHD	Coronary Heart Disease (Koronare Herzkrankheit)
CI	Cardiac Index (Kardialer Index)
cMRT	Kardiale Magnetresonanz
CT	Computertomographie
CTD	Connective Tissue Disease (Bindegewebserkrankung)
CTEPH	Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie
COMPERA	Comperative Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension
CYP	Cytochrom P450
DDD	Defined Daily Dose
DHPC	Direct Health Care Professional Communication (Rote Hand Brief)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DLCO	Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittelagentur
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D	EuroQoL-5 Dimensionen
ERA	Endothelin-Rezeptor-Antagonist/en
ESC/ERS	European Society of Cardiology/European Respiratory Society
EU	Europäische Union
EURD	European Reference Dates and Frequency of PSUR Submission
FK	Funktionsklasse/n
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung

Abkürzung	Bedeutung
HAART	Hochaktive antiretrovirale Therapie
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HR	Gruppe mit hohem Risiko
IP-Rezeptor	Prostazyklin-Rezeptor
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IR	Gruppe mit intermediärem Risiko
IU	International Unit
mPAP	Mittlerer pulmonal arterieller Blutdruck
NO	Stickstoffmonoxid
NTproBNP	N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid
ONG	Obere Normgrenze
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PAH	Pulmonal arterielle Hypertonie
PAWP	Pulmonary Arterial Wedge Pressure (Pulmonal arterieller Verschlussdruck)
PCH	Pulmonale kapilläre Hämangiomatose
PDE-5	Phosphodiesterase-Typ-5
PFT	Pulmonary Function Test (Lungenfunktionstest)
PH	Pulmonale Hypertonie
PH-IIP	PH assoziiert mit idiopathischen interstitiellen Pneumonien
PVOD	Pulmonary Veno-Occlusive Disease (Pulmonale veno-okklusive Erkrankung)
PVR	Pulmonal vaskulärer Widerstand
RA	Rechts atrial
RAP	Rechts atrialer Druck
RHC/K	Rechtsherzkatheter-Untersuchung
RMP	Risikomanagement-Plan
RV	Rechtsventrikulär
SGB	Sozialgesetzbuch
sGC	Soluble guanylate cyclase (Lösliche Guanylatzyklase)
SvO ₂	Gemischt venöse Sauerstoffsättigung
VCO ₂	Kohlendioxidabgabe

Abkürzung	Bedeutung
VE	Atemminutenvolumen
V/Q Scan	Ventilations/Perfusions Scan
WHO	World Health Organization
WU	Wood Unit bzw. Einheit
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

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

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

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Riociguat (Adempas®) wurde am 27.03.2014 von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) für die Anwendungsgebiete chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH) sowie pulmonal arterielle Hypertonie (PAH) zugelassen. Bei beiden Entitäten handelt es sich um seltene Erkrankungen, weshalb Riociguat (Adempas®) als Orphan-Drug von der EMA designiert wurde (1).

Übersteigt der Umsatz eines Arzneimittels zur Behandlung seltener Erkrankungen mit der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV), zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer, in den letzten zwölf Kalendermonaten 50 Millionen Euro, so ist abweichend von § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V drei Monate nach Aufforderung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) der Nachweis des Zusatznutzens gegenüber der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) entsprechend § 35a Abs. 1 Satz 3 SGB V zu erbringen.

Der G-BA hat die MSD SHARP & DOHME GMBH (im Folgenden als MSD bezeichnet) mit dem Schreiben vom 18.12.2019 zur Einreichung eines neuen Dossiers zur frühen Nutzenbewertung aufgefordert, da der Umsatz mit Riociguat zu Lasten der GKV einen Betrag von 50 Millionen Euro überschritten hat. Maßgeblicher Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 SGB V ist damit der 01.04.2020 (2).

Das vorliegende **Modul 3B** bezieht sich auf das Anwendungsgebiet PAH.

Der genaue Wortlaut des Anwendungsgebiets B zu Riociguat lautet:

„Adempas®, als Monotherapie oder in Kombination mit Endothelin-Rezeptorantagonisten, ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklassen (FK) II bis III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit.

Die Wirksamkeit wurde in einer PAH-Population einschließlich Ätiologien einer idiopathischen oder hereditären PAH oder einer mit einer Bindegewbserkrankung assoziierten PAH nachgewiesen“ (3).

Der G-BA legte für Riociguat im Anwendungsgebiet B als zVT eine „patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie“ fest, unter Berücksichtigung der Vortherapien, des Gesundheitszustandes und folgender Therapien (4):

- Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (Ambrisentan, Bosentan, Macitentan)
- Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitoren (Sildenafil, Tadalafil)
- Prostazyklin-Analoga (Iloprost)

- Selektive Prostazyklin-Rezeptor-Agonisten (Selexipag)“.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

In anderen Verfahren zählt Riociguat zur patientenindividuell optimierten medikamentösen zVT bei PAH (5). Im Vorfeld der Neubewertung von Riociguat fand am 16.08.2018 ein Beratungsgespräch mit dem G-BA zur zVT statt (Beratungsanforderung 2018-B-123). In der Niederschrift zum Beratungsgespräch wurde vom G-BA als zVT für Riociguat eine „patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie“ festgelegt, unter Berücksichtigung der Vortherapien, des Gesundheitszustandes und folgender Therapien (4):

- Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA) (Ambrisentan, Bosentan, Macitentan)
- Phosphodiesterase-Typ-5-(PDE-5)-Inhibitoren (Sildenafil, Tadalafil)
- Prostazyklin-Analoga (Iloprost)
- Selektiver Prostazyklin-Rezeptor (IP-Rezeptor)-Agonist (Selexipag)

Den Hinweisen des G-BA zur zVT ist zu entnehmen, dass sich aus der verfügbaren Evidenz keine Standardtherapie für die angestrebte Behandlungssituation ableiten lässt. So wurde in der Niederschrift zum Beratungsgespräch seitens des G-BA festgehalten:

„Die Vergleichstherapie besteht aus einer patientenindividuellen Therapie bei gegebener Auswahlmöglichkeit aus verschiedenen medikamentösen Behandlungsoptionen. Diese Optionen umfassen auch eine Dosisoptimierung der bestehenden Therapie, sofern diese noch angezeigt ist, oder einen Wirkstoffwechsel, sofern sinnvoll oder auch Kombinationstherapien der verschiedenen Wirkstoffe, wenn zugelassen und angezeigt. Die Formulierung patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie bedeutet, dass der Arzt aus einer Reihe von zugelassenen medikamentösen Therapieoptionen die geeignete Therapie für den einzelnen Patienten, unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus, auswählen kann“ (4).

Des Weiteren ist der Niederschrift zu entnehmen, dass im Rahmen der patientenindividuell optimierten medikamentösen Therapie die Zulassung der jeweiligen Arzneistoffe gemäß Fachinformation zu berücksichtigen sei. Zum Beispiel ist eine zeitgleiche Anwendung von Riociguat mit einem PDE-5-Hemmer entsprechend der Fachinformation von Riociguat kontraindiziert (3).

MSD folgt der vom G-BA am 16.08.2018 festgelegten zVT.

Tabelle 3-1 zeigt, welche Wirkstoffe in der PATENT-1 Studie im Rahmen der patientenindividuell optimierten Therapie der PAH verfügbar bzw. nicht verfügbar oder kontraindiziert waren.

Tabelle 3-1: In der PATENT-1 Studie verfügbare bzw. nicht verfügbare oder kontraindizierte patientenindividuelle Therapien

In der PATENT-1 Studie verfügbar		
Endothelin-Rezeptor-Antagonisten	Ambrisentan	Erst November 2015 explizit zur Kombinationstherapie zugelassen
	Bosentan	Nicht explizit zur Kombinationstherapie zugelassen
Prostazyklin-Analoga	Iloprost	Nicht explizit zur Kombinationstherapie zugelassen
In der PATENT-1 Studie nicht verfügbar oder kontraindiziert		
Endothelin-Rezeptor-Antagonisten	Macitentan	Zulassung in der Europäischen Union erst Dezember 2013
Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitoren	Sildenafil	Kontraindikation mit Riociguat
	Tadalafil	
Selektive Prostazyklin-Rezeptor-Agonisten	Selexipag	Zulassung in der Europäischen Union erst Mai 2016

Dosis- bzw. Wirkstoffwechsel entsprachen in den PATENT-Studien den heutigen Empfehlungen der European Society of Cardiology und der European Respiratory Society, wonach die Therapie alle drei bis sechs Monate zu überprüfen und ggfs. anzupassen ist (6). Folgerichtig waren in Rahmen der 12-wöchigen PATENT-1 Studie Dosis- bzw. Wirkstoffwechsel selten.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die für die Erläuterungen in Abschnitt 3.1 benötigten Quellen umfassen für Riociguat die Fachinformation und die finale Niederschrift der G-BA Beratung vom 16.08.2018. Des Weiteren wurden die European Society of Cardiology/European Respiratory Society (ESC/ERS) Leitlinie sowie die Tragenden Gründe des Gemeinsamen Bundesausschuss zur Bewertung von Macitentan 2017 herangezogen.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Medicines Agency (EMA). Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorisation. 2014.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Aufforderung zur Dossiereinreichung zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Riociguat (Adempas®) - Überschreitung der Umsatzgrenze von 50 Millionen Euro. 2019.
3. MSD SHARP & DOHME GMBH. Fachinformation Adempas® Filmtabletten. Stand Februar 2019.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2018-B-123. 2018.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Macitentan (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze). 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4310/2017-04-06_AM-RL-XII_Macitentan_D-260_TrG.pdf. [Zugriff am: 12.02.2020]
6. Galie N, Humbert M, Vachieri JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). European heart journal. 2016;37(1):67-119.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Definitionen der pulmonalen Hypertonie (PH)

Die klinische Klassifikation der pulmonalen Hypertonie (PH) kategorisiert multiple klinische Krankheitsbilder, bei denen der pulmonal arterielle Druck erhöht ist. Dabei wird gemäß World Health Organization (WHO) zwischen fünf Untergruppen differenziert: Pulmonal arterielle Hypertonie (PAH), PH aufgrund von Linksherzerkrankung, PH aufgrund von Lungenerkrankung oder Hypoxie, PH aufgrund von chronisch thromboembolischer Verlegung von pulmonal arteriellen Gefäßen (CTEPH) oder andere pulmonal arterielle Obstruktionen und PH aufgrund unklarer und/oder multifaktorieller Mechanismen wie hämatologischen, systemischen oder metabolischen Störungen (1).

Eine PH ist hämodynamisch definiert durch eine Erhöhung des mittleren pulmonalen arteriellen Drucks auf ≥ 25 mmHg in Ruhe, gemessen im Rahmen einer Rechtsherzkatheteruntersuchung.

Die PAH (WHO Gruppe 1) ist eine präkapilläre PH, definiert durch einen pulmonalen arteriellen Verschluss-Druck (auch „wedge“-Druck genannt) (PAWP) ≤ 15 mmHg und einen pulmonal vaskulären Widerstand (PVR) > 3 Wood Einheiten (WU), wenn andere Ursachen für eine präkapilläre PH wie z. B. eine durch Lungenkrankheit bedingte PH, eine CTEPH oder andere seltene Erkrankungen nicht vorliegen (1).

Für den Patienten zeichnet sich eine PAH durch unspezifische Krankheitssymptome aus, die initial häufig bei Belastung auftreten und Kurzatmigkeit, Müdigkeit, Schwäche, Brustenge und Synkope umfassen können. Die Diagnosestellung setzt einen klinischen Verdacht voraus (1).

Ätiologie und Pathophysiologie der PAH

Innerhalb der PAH wird nochmals zwischen verschiedenen Formen differenziert. Drei seien exemplarisch in Tabelle 3-2 aufgelistet.

Tabelle 3-2: Beschreibungen zu Untergruppierungen der PAH 2013

Ätiologie	Ursache
Idiopathische PAH	Es kann keine bekannte Ursache zugeordnet werden
Hereditäre PAH	In etwa 80 % aller Fälle mit hereditärer PAH konnte eine Veränderung des Gens für den „bone morphogenetic protein receptor 2“ (BMPR2) identifiziert werden. Das Vorliegen einer solchen Genmutation alleine führt jedoch nicht zwangsläufig zur Erkrankung, am Ausbruch der Erkrankung scheinen noch weitere Faktoren beteiligt zu sein.
Assoziierte PAH ist eine PAH z. B. in Verbindung mit Bindegewebs-erkrankungen	Neben der Haut, den Gelenken, den Bändern und den Muskeln beeinträchtigen Bindegewebserkrankungen auch die Funktion innerer Organe. Im Verlauf von Bindegewebserkrankungen, wie z. B. der systemischen Sklerose, kommt es im Körper zum Umbau und zur Proliferation des Bindegewebes. Bezogen auf die PAH führt dies zu einer Verhärtung und Verengung der Lungenarterien und somit zur Hypertonie.
PAH: Pulmonal arterielle Hypertonie Quelle: (2)	

Diagnose der PAH

Zu den Untersuchungen gehört eine sorgfältige Anamnese hinsichtlich einer Verringerung der körperlichen Leistungsfähigkeit, Brustschmerzepisoden, Arrhythmien, Hämoptysen, Synkope, Umstellung und Einnahme von Medikamenten sowie eine klinische Untersuchung (1).

Die Feststellung der WHO-Funktionsklasse (FK) ist für den Patienten von hohem Stellenwert, da sie zu den wichtigsten Prädiktoren für das Überleben bei Diagnosestellung und im weiteren Krankheitsverlauf gehört (1).

Die Funktion des rechten Herzens bestimmt hauptsächlich die körperliche Leistungsfähigkeit und die Folgen einer PAH und anderer PH-Gruppen. Die Echokardiographie des Herzens bleibt ein wichtiges Untersuchungsinstrument bei der Betreuung der Patienten im weiteren Krankheitsverlauf (1).

Die Diagnosestellung einer PAH ist ein langwieriger Prozess, da anderweitige Ursachen für die Symptome zunächst ausgeschlossen werden müssen. Nach Diagnostizierung einer PAH, wird zudem evaluiert, um welche der Untergruppen es sich handelt (Abbildung 3-1).

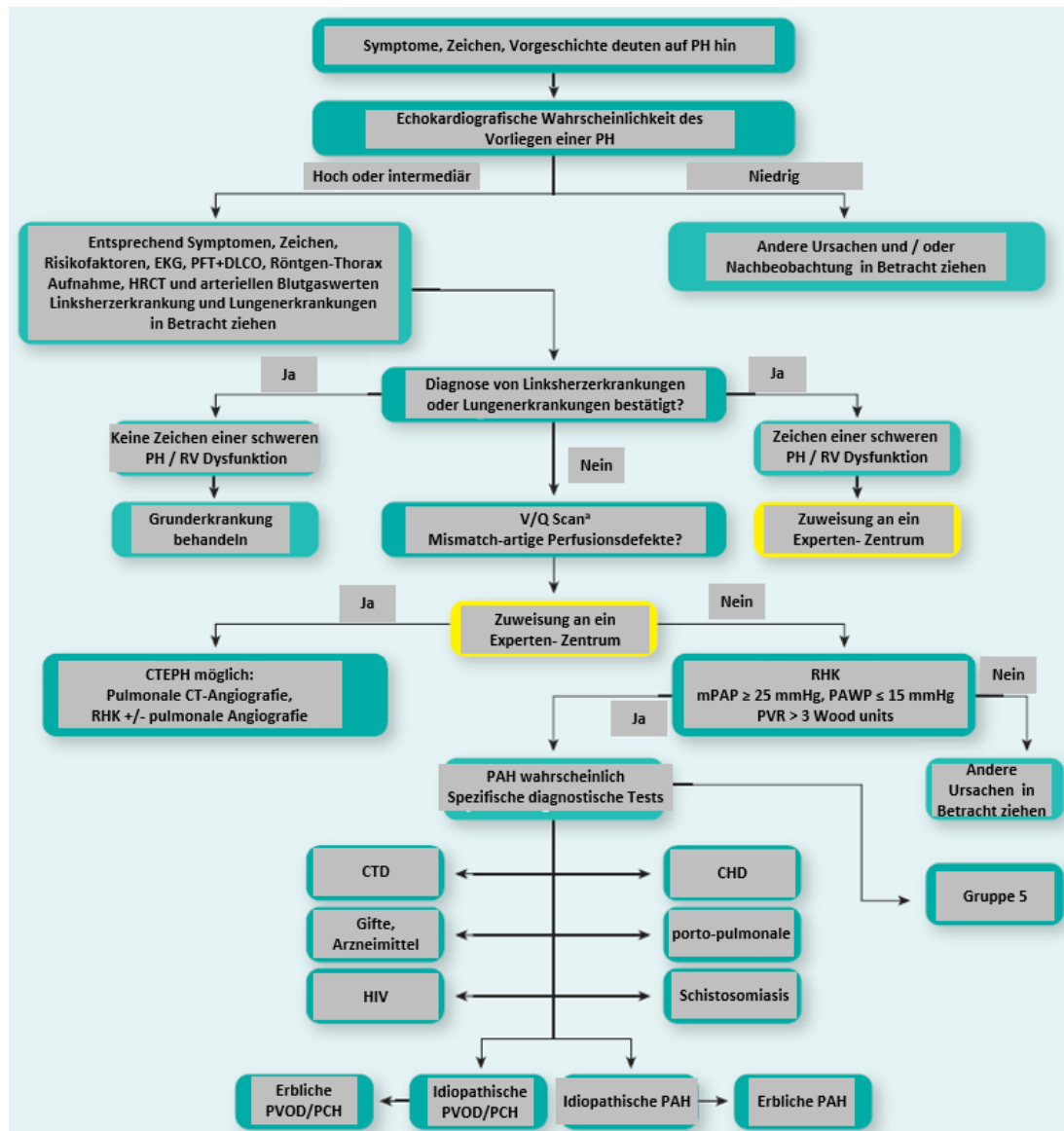


Abbildung 3-1: Diagnostischer Algorithmus der ESC/ERS Leitlinie

^a CT Pulmonalis-Angiographie allein eventuell nicht ausreichend für die Diagnose einer CTEPH.

PH: Pulmonale Hypertonie; EKG: Elektrokardiogramm; PFT: Pulmonary Function Test (Lungenfunktionstest); DLCO: Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid; RV: Rechtsventrikulär; V/Q Scan: Ventilations/Perfusions Scan; CT: Computertomographie; CTEPH: Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; CT: Computertomografie; RHC oder RHK: Rechtsherzkatheter-Untersuchung; mPAP: Mittlerer pulmonal arterieller Blutdruck; PAWP: Pulmonary Arterial Wedge Pressure (Pulmonal arterieller Verschlussdruck); PVR: Pulmonal vaskulärer Widerstand; PAH: Pulmonale arterielle Hypertonie; CTD: Connective Tissue Disease (Bindegewbserkrankung); CHD: Coronary Heart Disease (Koronare Herzkrankheit); HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; PVOD: Pulmonary Veno-Occlusive Disease (Pulmonale veno-okklusive Erkrankung); PCH: Pulmonale kapilläre Hämangiomatose

Quelle: Grafik übersetzt von MSD nach (1)

Krankheitsverlauf

Die PAH ist eine nicht heilbare und progrediente Erkrankung (3). Die klinische Untersuchung ist der wichtigste Teil bei der Bewertung von PAH-Patienten. Sie liefert wertvolle Information zum Schweregrad sowie zur Verbesserung, Verschlechterung oder Stabilität der Erkrankung. Die WHO-FK gehören zu den aussagekräftigsten Prädiktoren hinsichtlich des Überlebens (bei Diagnosestellung und danach) (1).

Die Erkrankung ist umso schwerwiegender bzw. fortgeschrittener, je höher die WHO-FK ist, in die der Patient nach Bewertung eingruppiert wird. Mit der Höhe der WHO-FK verschlechtert sich die Prognose entsprechend (4).

Tabelle 3-3: WHO Klassifizierung des funktionellen Status von Patienten mit PH

WHO-FK	Beschreibung
Klasse I	Patienten mit pulmonaler Hypertonie ohne Einschränkung der körperlichen Aktivität. Normale körperliche Aktivität führt nicht zu unangemessener Dyspnoe oder Erschöpfung, Brustschmerz oder Präsynkope.
Klasse II	Patienten mit pulmonaler Hypertonie mit leichter Einschränkung der körperlichen Aktivität. Keine Beschwerden in Ruhe. Normale körperliche Aktivität führt zu unangemessener Dyspnoe oder Erschöpfung, Brustschmerz oder Präsynkope.
Klasse III	Patienten mit pulmonaler Hypertonie mit deutlicher Einschränkung der körperlichen Aktivität. Keine Beschwerden in Ruhe. Bereits leichtere als normale Belastungen führen zu unangemessener Dyspnoe oder Erschöpfung, Brustschmerz oder Präsynkope.
Klasse IV	Patienten mit pulmonaler Hypertonie, die keinerlei körperliche Belastung ohne Beschwerden ausführen können. Zeichen der manifesten Rechtsherzinsuffizienz. Dyspnoe und/oder Erschöpfung können bereits in Ruhe vorhanden sein. Bei jeglicher Aktivität werden die Beschwerden verstärkt.
FK: Funktionsklasse; PH: Pulmonale Hypertonie; WHO: World Health Organization Quelle: (5)	

Umfassende prognostische Beurteilung und Risikobewertung

Gemäß ESC/ERS Leitlinie aus dem Jahr 2015 wird eine regelmäßige Bewertung von Patienten mit PAH in Expertenzentren dringend empfohlen (1). Eine umfassende Bewertung ist erforderlich, weil es keinen einzelnen Parameter gibt, der ausreichend diagnostische und prognostische Informationen liefert.

Bei der Untersuchung eines Patienten sind folgende Aspekte von besonderer Bedeutung:

- Anzeichen einer klinischen Verschlechterung seit dem letzten Arztbesuch. Ist die Ursache einer möglichen Verschlechterung krankheitsspezifisch oder Folge einer Komorbidität?
- Überprüfung einer stabilen und ausreichenden Rechtsherzfunktion
- Einschätzung der Risikokriterien und Ermittlung der Langzeitprognose

Die Überprüfung dieser Kriterien erfolgt unter Anwendung eines multidimensionalen Ansatzes (Tabelle 3-4). Dabei müssen nicht alle Fragestellungen bei jeder einzelnen Untersuchung bewertet werden. Ein Basisprogramm sollte die Bestimmung der FK und mindestens eine Messung der körperlichen Leistungsfähigkeit, wie z. B. 6-min walk distance (6MWD) oder Spiroergometrie enthalten.

Tabelle 3-4: Risikobewertung bei PAH

Prognoseparameter (geschätzte 1-Jahres-Mortalität)	niedriges Risiko (< 5 %)	intermediäres Risiko (5 - 10 %)	hohes Risiko (> 10 %)
Klinisch manifeste Rechtsherzinsuffizienz	nein	nein	ja
Fortschreiten der Beschwerden	nein	langsam	schnell
Synkopen	keine	gelegentlich, orthostatisch oder bei ungewöhnlicher körperlicher Belastung	gehäuft, schon bei geringer körperlicher Belastung
WHO Funktionsklasse	I/II	III	IV
6-Minuten-Gehstrecke	> 440 m	165 – 440 m	< 165 m
Spiroergometrie	Peak VO ₂ > 15 ml/min/kg (> 65 % des Sollwerts) VE/VCO ₂ -Slope < 36	Peak VO ₂ 11 – 15 ml/min/kg (35 - 65 % des Sollwerts) VE/VCO ₂ -Slope 36 – 44,9	Peak VO ₂ < 11 ml/min/kg (< 35 % des Sollwerts) VE/VCO ₂ -Slope ≥ 45
NTproBNP - Plasmaspiegel	BNP < 50 ng/l NTproBNP < 300 ng/l	BNP 50 – 300 ng/l NTproBNP 300 – 1.400 ng/l	BNP > 300 ng/l NTproBNP > 1.400 ng/l
Bildgebung (Echokardiografie, cMRT [kardiale Magnetresonanz])	RA (rechter Vorhof) - Fläche < 18 cm ² Kein Perikarderguss	RA (rechter Vorhof) - Fläche 18 – 26 cm ² Kein oder minimaler Perikarderguss	RA (rechter Vorhof) - Fläche > 26 cm ² Perikarderguss

Prognoseparameter (geschätzte 1-Jahres-Mortalität)	niedriges Risiko ($< 5\%$)	intermediäres Risiko ($5 - 10\%$)	hohes Risiko ($> 10\%$)
Hämodynamik	RAP (Druck im rechten Vorhof) < 8 mmHg CI (kardialer Index) $> 2,5$ l/min/m ² SvO ₂ (gemischt venöse Sättigung) $> 65\%$	RAP (Druck im rechten Vorhof) $8 - 14$ mmHg CI (kardialer Index) $2,0 - 2,4$ l/min/m ² SvO ₂ (gemischt venöse Sättigung) $60 - 65\%$	RAP (Druck im rechten Vorhof) > 14 mmHg CI (kardialer Index) $< 2,0$ l/min/m ² SvO ₂ (gemischt venöse Sättigung) $< 60\%$
BNP: Brain Natriuretic Peptide; cMRT: Kardiale Magnetresonananz; CI: Cardiac Index (Kardialer Index); NTproBNP: N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid; RA: Rechts atrial; RAP: Rechts atrialer Druck; SvO ₂ : Gemischt venöse Sauerstoffsättigung; VCO ₂ : Kohlendioxidabgabe; VE: Atemminutenvolumen; WHO: World Health Organization Quelle: übersetzt von MSD nach (1)			

Die Zuordnung des aktuellen Zustandes eines Patienten zu einem Risiko-Status ist ein zentraler Bestandteil der Untersuchung, da das Erreichen eines Niedrig-Risiko-Status das übergeordnete Behandlungsziel bei PAH-Patienten darstellt.

Untersuchungsabstände

Folgende Untersuchungen sollten als Eingangsuntersuchung und dann alle 3 bis 6 Monate erfolgen, sowie bei jeder klinischen Verschlechterung: Medizinische Bewertung und Bestimmung der WHO-FK, Elektrokardiogramm (EKG), 6 MWD, Borg Dyspnoe-Score-Wert, Basislaboruntersuchungen.

Folgende Untersuchungen sollten als Eingangsuntersuchung und dann alle 6 bis 12 Monate erfolgen, außerdem alle 3 bis 6 Monate nach Therapieänderung und bei jeder klinischen Verschlechterung: Echokardiographie, Blutgasanalyse, Rechtsherzkatheter.

Folgende Untersuchungen sollten als Eingangsuntersuchung und dann alle 6 bis 12 Monate erfolgen, sowie bei jeder klinischen Verschlechterung: Spiroergometrie, weitergehende Laboruntersuchungen.

Zielpopulation

Riociguat ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit PAH in den WHO-FK II bis III als Monotherapie oder in Kombination mit einem ERA zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit zugelassen. Die Zielpopulation für Riociguat bei PAH bilden somit erwachsene Patienten mit WHO-FK II bis III, welche von einer Monotherapie oder einer Kombination mit Endothelin-Rezeptor-Antagonisten profitieren könnten. Für sie ist Riociguat eine Therapieoption, welche explizit „zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit“ zugelassen ist. Die Wirksamkeit wurde in einer PAH-Population einschließlich Ätiologien einer idiopathischen oder hereditären PAH oder einer mit einer Bindegewbserkrankung assoziierten PAH nachgewiesen (6).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Eine PAH der WHO-FK II und III ist eine äußerst schwerwiegende, stark einschränkende Erkrankung mit besonders schlechter Prognose und - falls unbehandelt - einer durchschnittlichen Überlebenszeit von 3,6 Jahren ab Diagnosestellung (7).

Derzeitige Behandlungsmöglichkeiten der PAH

Die ersten Substanzen zur Therapie der PAH waren die sogenannten Prostazyklin-Analoga, die den Prostazyklin-Weg beeinflussen. Ab 1995 stand Epoprostenol zur Verfügung, ab 2001 Treprostinil und ab 2003 Iloprost (8-10). Seit 2016 steht auch eine orale Therapie mit dem IP-Rezeptor-Agonisten Selexipag zur Verfügung.

Der nächste entdeckte Signalweg war der Endothelin-Weg. Im Jahre 2002 wurde Bosentan, 2008 Ambrisentan und 2013 Macitentan in Deutschland in Verkehr gebracht (11-13). Bei allen drei Substanzen handelt es sich um Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA) (10-13).

Die Nutzung des dritten Signalwegs, des Stickstoffmonoxid (NO)-Wegs, startete 2005 mit Sildenafil, gefolgt von Tadalafil im Jahr 2008 (14, 15). Bei den beiden Substanzen handelt es sich um PDE-5-Hemmer. Dieser Ansatz zielt darauf ab, dass dem Körper ausreichend vasodilatierendes, antiproliferativ wirkendes zyklisches Guanosinmonophosphat (cGMP) zur Verfügung steht. Durch die Hemmung des cGMP-Abbaus mittels PDE-5-Inhibitoren steigt die Menge des verfügbaren cGMP wieder an.

Der gleiche Weg wurde mittels eines fundamental anderen Ansatzes mit einem breiteren bzw. tiefergehenden Angriffspunkt nutzbar gemacht. Dieses neue Therapieprinzip steht seit 2014 bisher nur in Form von Riociguat, einem Stimulator der löslichen Guanylatzyklase (sGC), zur Verfügung (6).

Stellenwert der Behandlung mit Riociguat

Zu den Nachteilen der Prostazyklin-Analoga gehört, dass sie nicht oral zur Verfügung stehen, sondern aufwändig (z. B. mittels implantierter Pumpen) intravenös, subkutan oder inhalativ zu applizieren sind. Epoprostenol und Treprostinil zählen daher laut Niederschrift zum Beratungsgespräch bei PAH nicht zur zVT für Riociguat.

Selexipag ist nur eingeschränkt zugelassen als Kombinationstherapie bei Patienten, deren Erkrankung mit einem Endothelin-Rezeptor-Antagonisten und/oder einem PDE-5-Inhibitor unzureichend kontrolliert ist oder als Monotherapie bei Patienten, die für diese Therapien nicht infrage kommen.

Der Wirkmechanismus der PDE-5-Hemmer ist von der Verfügbarkeit von körpereigenem NO abhängig und daher erschöpfbar. Riociguat verfolgt einen anderen Ansatz und macht Patienten mit PAH von der Verfügbarkeit von körpereigenem NO unabhängig.

Riociguat ist ein Arzneimittel für seltene Leiden gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 und sechs Jahre nach Inverkehrbringen in Deutschland ein unverzichtbarer Bestandteil der medikamentösen Therapie der PAH. Es ist explizit „zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit“ zugelassen und eine Therapieoption, von welcher die Patienten spürbar profitieren.

Die Anwendung von Riociguat verbessert gegenüber der zVT die körperliche Leistungsfähigkeit (6MWD), die Dyspnoe und das Ermüdungsempfinden (Borg Skala), den Gesundheitszustand (EQ-5D [EuroQoL-5 Dimensionen] VAS [Visuelle Analogskala]), sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität (LPH-Gesamtscore und physischer LPH-Subscore). Maximal konservative Imputationen für den Kontrollarm der PATENT-1 Studie („confirmed response“ zu Woche 24) bestätigen Vorteile bei der körperlichen Leistungsfähigkeit und im physischen LPH-Subscore. Alle anderen patientenrelevanten Nutzenendpunkte zeigen ein zu den statistisch signifikanten Nutzenendpunkten gleichgerichtetes Ergebnis. Es wurde nach therapienaiven und vorbehandelten Patienten stratifiziert randomisiert, was unverzerrte Untersuchungen der Homogenität der Effekte der Monotherapie und der Kombinationstherapie mit Riociguat erlaubte. Alle Vorteile von Riociguat waren für die Monotherapie und die Kombinationstherapie mit Riociguat gleichgerichtet. Für den Endpunkt der krankheitsspezifischen Lebensqualität (physischer LPH-Subscore) bestand ein statistisch signifikanter Vorteil von Riociguat sowohl für therapienaive als auch für vorbehandelte Patienten. Die in Modul 4 gezeigten 24-Monats-Ergebnisse zu Riociguat stützen die Nachhaltigkeit der belegten Vorteile sowie die Langzeitverträglichkeit von Riociguat. Es gab im Laufe von 24 Monaten kaum Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse (10,6 % der Patienten) oder fehlender Wirksamkeit (0,8 % der Patienten).

Riociguat ist einfach oral anzuwenden, kann entsprechend der Fachinformation patientenindividuell dosiert werden und erfordert keine regelmäßigen Tests (z. B. Leberfunktionstests) (6). Es zählt in anderen Verfahren zur zVT bei PAH und hat sich „in der praktischen Anwendung bewährt“ (16).

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Bei der PAH handelt es sich um eine seltene Erkrankung, weshalb Riociguat (Adempas®) von der EMA als Orphan-Drug eingestuft wurde. Aufgrund der Seltenheit dieser stark progredienten Erkrankung ist die Datenlage in Deutschland sowie Europa sehr heterogen und limitiert. Zu berücksichtigen ist ferner, dass Riociguat für die Behandlung erwachsener Patienten der WHO-Funktionsklassen II bis III (von insgesamt vier) zugelassen ist. Zurückgegriffen wird auf die Arbeit von Hoeper et al., 2016, zur Prävalenz und Inzidenz der PAH der WHO-Funktionsklassen I bis IV unter Erwachsenen im COMPERA-Register in Deutschland (Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5: Schätzung der Prävalenz und Inzidenz der PAH der WHO-Funktionsklassen I bis IV unter Erwachsenen

	Prävalenz (31. 12. 2014) pro 1 Million Erwachsene	Inzidenz (2014) pro 1 Million Erwachsene
Erwachsene mit PAH der WHO-Funktionsklassen I bis IV	25,9 ^a	3,9 ^b
Quelle: COMPERA-Register (17). a: WHO-Funktionsklassen-Verteilung nicht berichtet. b: 88 % der Patienten mit WHO-Funktionsklassen II bis III, für welche Riociguat zugelassen ist. PAH: Pulmonal arterielle Hypertonie; WHO: Weltgesundheitsorganisation		

Die PAH-Prävalenz der WHO-Funktionsklassen I bis IV unter Erwachsenen lag am 31.12.2014 bei 25,9 pro 1 Million.

Die PAH-Inzidenz der WHO-Funktionsklassen I bis IV unter Erwachsenen lag im Jahre 2014 bei 3,9 pro 1 Million.

Insgesamt ist aufgrund der fehlenden Bevölkerungsbasierung des COMPERA-Registers eine Unterschätzung möglich: Zentren, die im Jahr weniger als zehn Patienten beisteuern, können sich nicht beteiligen. Die Teilnahme der Patienten ist freiwillig. Auch regelmäßig einschließende Zentren sind nicht verpflichtet, jeden Patienten in das Register zu melden. Die

Definition der PAH ist im COMPERA-Register sehr eng gefasst. Berücksichtigt sind zudem nur Patienten mit einem Therapiebeginn ab 2007.

Insgesamt 66 % bzw. 67 % der im COMPERA-Register erfassten, inzidenten bzw. prävalenten Patienten waren Frauen.

Die WHO-Funktionsklassen wurden nur für inzidente Patienten berichtet:

- WHO-Funktionsklasse I (0 %)
- WHO-Funktionsklasse II (17 %)
- WHO-Funktionsklasse III (71 %)
- WHO-Funktionsklasse IV (12 %)

Nur einer der 263 inzidenten Patienten hatte eine WHO-Funktionsklasse I, was auf eine zusätzliche Untererfassung insbesondere der frühen oder der weniger schweren PAH hindeuten könnte. Die WHO-Funktionsklasse I wird andererseits auch nicht von der Zulassung von Riociguat erfasst. Insgesamt 88 % aller inzidenten Patienten hatten die für Riociguat relevante WHO-Funktionsklasse II oder III. Zu den prävalenten Patienten finden sich keine Angaben zur WHO-Funktionsklassen-Verteilung.

Die Arbeit von Hoeper et al., 2016, ist nach wie vor die aktuellste peer-reviewed Publikation zur Prävalenz und Inzidenz der PAH in Deutschland.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

MSD geht aufgrund fehlender publizierter Daten von einer stabilen Prävalenz und Inzidenz unter Erwachsenen aus (Tabelle 3-6). Durch eine vermehrte Aufmerksamkeit für die Erkrankung könnten die Inzidenz - und in der Folge auch die Prävalenz - leicht steigen. Riociguat und andere Behandlungsmöglichkeiten könnten eine Verschlechterung hin zu einer WHO-Funktionsklasse IV verlangsamen oder begrenzen. Allerdings lässt sich dieser Effekt schon alleine deshalb nicht quantifizieren, da Hoeper et al., 2016, nicht berichten, wie sich die Prävalenz von insgesamt 25,9 pro 1 Million (31. 12. 2014) über die WHO-Funktionsklassen verteilt.

Tabelle 3-6: Erwartete Prävalenz und Inzidenz der PAH der WHO-Funktionsklassen I bis IV unter Erwachsenen in den nächsten 5 Jahren.

	Prävalenz pro 1 Million Erwachsene	Inzidenz pro 1 Million Erwachsene
Erwachsene mit PAH der WHO-Funktionsklassen I bis IV (2021 – 2025)	25,9 ^a	3,9 ^b
Basierend auf Hoeper et al., 2016 (17). a: WHO-Funktionsklassen-Verteilung unbekannt. b: 88 % der Patienten mit WHO-Funktionsklassen II bis III, für welche Riociguat zugelassen ist. PAH: Pulmonal arterielle Hypertonie; WHO: Weltgesundheitsorganisation		

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Riociguat (Adempas [®])	638 - 8.635	580 - 7.850
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quelle: (18)		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen

müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

MSD folgt der Einschätzung des G-BA, dass von einer stabilen Prävalenz in der Bevölkerung auszugehen ist (16) und nimmt Bezug auf die Zahlen der G-BA Beschlüsse zu den Nutzenbewertungen zu Riociguat 2014 (18-21).

Der G-BA äußerte sich in den Tragenden Gründen des Beschlusses zu Riociguat wie folgt: „Der G-BA legt dem Beschluss die in der Bewertung des IQWiG angegebenen Patientenzahlen zugrunde. Die Spannen berücksichtigen Unsicherheiten in der Datenlage und spiegeln die bei der Herleitung der Patientenzahlen erhaltenen minimalen und maximalen Werte wider. [...] Aufgrund der vorliegenden Unsicherheit der Datengrundlage ist eine präzisere Angabe nicht möglich“ (22).

Die Angaben in Tabelle 3-7 basieren auf den Angaben des G-BA im Nutzenbewertungsbeschluss aus dem Jahr 2014. Die ausgewiesene Spanne der GKV Zielpopulation in der Indikation PAH beläuft sich auf ca. 580 bis 7.850 Patienten.

Eine Hochrechnung der vom G-BA als GKV-Zielpopulation für Riociguat definierten Patientenanzahl auf die Gesamtpopulation Deutschlands führt zu einer Prävalenz von 638 bis 8.635 erwachsenen Patienten mit PAH in der FK II bis III. Dabei wurden die Unter- und Obergrenze der vom G-BA ausgewiesenen Spanne mit dem Faktor 1,1 multipliziert, da in Deutschland rund 10 % der Bevölkerung privat versichert sind (18, 22, 23).

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Riociguat (Adempas®)	Erwachsene Patienten mit Pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit	Beträchtlich	580 – 7.850
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PAH: Pulmonal arterielle Hypertonie			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Der Zusatznutzen wird für alle erwachsenen Patienten mit PAH abgeleitet.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die für den Abschnitt 3.2 herangezogenen Quellen umfassen vornehmlich die Unterlagen des G-BA zu den Bewertungsverfahren Riociguat (2014), Macitentan (2014 und 2017) und Selexipag (2016). Des Weiteren wurden sämtliche Fachinformationen zu Riociguat bzw. der zVT sowie die ESC/ERS Leitlinie verwendet. Sämtliche Quellen sind im Textverlauf konkret benannt.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed

- by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). European heart journal. 2016;37(1):67-119.
2. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. Journal of the American College of Cardiology. 2013;62(25 Suppl):D34-41.
 3. Sommer N, Richter MJ, Tello K, Grimminger F, Seeger W, Ghofrani HA, et al. Update pulmonaler Hypertonie : Definitionen, Diagnose, Therapie. Der Internist. 2017;58(9):937-57.
 4. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). European heart journal. 2009;30(20):2493-537.
 5. Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, Sitbon O, Krowka MJ, Olschewski H, et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. Journal of the American College of Cardiology. 2004;43(12 Suppl S):40s-7s.
 6. MSD SHARP & DOHME GMBH. Fachinformation Adempas® Filmtabletten. Stand Februar 2019.
 7. Kunieda T, Nakanishi N, Satoh T, Kyotani S, Okano Y, Nagaya N. Prognoses of primary pulmonary hypertension and chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension determined from cumulative survival curves. Internal medicine (Tokyo, Japan). 1999;38(7):543-6.
 8. Bayer AG. Fachinformation Ventavis® Lösung für einen Vernebler. Stand September 2019.
 9. Gaine S, McLaughlin V. Pulmonary arterial hypertension: tailoring treatment to risk in the current era. European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society. 2017;26(146).
 10. Rosenkranz S, Dumitrescu D. Pulmonary Hypertension-Back to the Future. Revista espanola de cardiologia (English ed). 2017;70(11):901-4.
 11. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Tracleer® Filmtabletten. Stand September 2019.
 12. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG. Fachinformation Volibris 5 mg/10 mg Filmtabletten. Stand September 2018.
 13. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Opsumit® 10 mg Filmtabletten. Stand November 2018.
 14. Eli Lilly Nederland B.V., GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG. Fachinformation Adcirca® Filmtabletten. Stand März 2017.
 15. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Revatio® 20 mg Filmtabletten. Stand Mai 2019.
 16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Macitentan (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze). 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4310/2017-04-06_AM-RL-XII_Macitentan_D-260_TrG.pdf. [Zugriff am: 12.02.2020]

17. Hoepfer MM, Huscher D, Pittrow D. Incidence and prevalence of pulmonary arterial hypertension in Germany. International journal of cardiology. 2016;203:612-3.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Riociguat. 2014. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2076/2014-10-16_AM-RL-XII_Riociguat_2014-05-01-D-103_BAnz.pdf. [Zugriff am: 12.02.2020]
19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Macitentan. 2014. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2030/2014-07-17_AM-RL-XII_Macitentan_2014-02-01-D-096_BAnz.pdf. [Zugriff am: 12.02.2020]
20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Macitentan (Neubewertung eines Orphan – Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze). 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2910/2017-04-06_AM-RL-XII_Macitentan_D-260_BAnz.pdf. [Zugriff am: 12.02.2020]
21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Selexipag. 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2803/2016-12-15_AM-RL-XII_Selexipag_D-236_BAnz.pdf. [Zugriff am: 12.02.2020]
22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Riociguat. 2014. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2978/2014-10-16_AM-RL-XII_Riociguat_2014-05-01-D-103_TrG.pdf. [Zugriff am: 05.02.2020]
23. GKV-Spitzenverband. Die gesetzlichen Krankenkassen. 2019. Verfügbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/kv_grundprinzipien/alle_gesetzlichen_krankenkassen/alle_gesetzlichen_krankenkassen.jsp. [Zugriff am: 05.02.2020]

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Behandlungsmodus ^a	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Riociguat	Als Monotherapie oder in Kombination mit einem ERA, für die Behandlung erwachsener Patienten mit PAH der WHO-FK II bis III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit	3 x täglich Anfangsdosis: 1 mg Erhaltungsdosis: 2,5 mg	Kontinuierlich	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Ambrisentan	Erwachsene Patienten mit PAH der WHO-FK II und III	1 x täglich 5 oder 10 mg	Kontinuierlich	365
Bosentan	Erwachsene Patienten mit PAH der WHO-FK III	2 x täglich Anfangsdosis: 62,5 mg Erhaltungsdosis: 125 mg	Kontinuierlich	365
Macitentan	Erwachsene Patienten mit PAH der WHO-FK II und III	1 x täglich 10 mg	Kontinuierlich	365
Sildenafil	Erwachsene Patienten mit PAH der WHO-FK II und III	3 x täglich 20 mg	Kontinuierlich	365
Tadalafil	Erwachsene Patienten mit PAH der WHO-FK II und III	1 x täglich 40 mg (2 Tablette à 20 mg)	Kontinuierlich	365
Iloprost	Erwachsene Patienten mit PAH der WHO-FK III	6 bis 9 x täglich 2,5 oder 5 µg	Kontinuierlich	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Behandlungsmodus ^a	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Selexipag	Erwachsene Patienten mit PAH der WHO-FK II und III	2 x täglich Anfangsdosis: 200 µg. Maximaldosis: 1.600 µg	Kontinuierlich	365
Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden. a: Gemäß Fachinformationen der benannten Produkte; Abschnitte 4.1 und 4.2. ERA: Endothelin-Rezeptor-Antagonisten; FK: Funktionsklasse; PAH: Pulmonal arterielle Hypertonie; WHO: World Health Organization				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die in Tabelle 3-9 dargestellten Behandlungsmodi basieren auf den jeweils gültigen Fachinformationen des zu bewertenden Arzneimittels Riociguat sowie der zVT. Für alle betrachteten Arzneimittel und daraus resultierenden Arzneimittelkombinationen gilt einheitlich und in Übereinstimmung mit der jeweiligen Fachinformation, dass eine Therapie der PAH täglich und kontinuierlich zu verabreichen ist. Die daraus resultierende Behandlungsdauer pro Jahr ergibt demnach 365 Tage (1-8).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-9). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Behandlungsmodus ^a	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Riociguat	Als Monotherapie oder in Kombination mit einem ERA, für die Behandlung erwachsener Patienten mit PAH der WHO-FK II bis III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit	3 x täglich Anfangsdosis: 1 mg Erhaltungsdosis: 2,5 mg	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Ambrisentan	Erwachsene Patienten mit PAH der WHO-FK II und III	1 x täglich 5 oder 10 mg	365
Bosentan	Erwachsene Patienten mit PAH der WHO-FK III	2 x täglich Anfangsdosis: 62,5 mg Erhaltungsdosis: 125 mg	365
Macitentan	Erwachsene Patienten mit PAH der WHO-FK II und III	1 x täglich 10 mg	365
Sildenafil	Erwachsene Patienten mit PAH der WHO-FK II und III	3 x täglich 20 mg	365
Tadalafil	Erwachsene Patienten mit PAH der WHO-FK II und III	1 x täglich 40 mg (2 Tabletten à 20 mg)	365
Iloprost	Erwachsene Patienten mit PAH der WHO-FK III	6 bis 9 x täglich 2,5 oder 5 µg	365
Selexipag	Erwachsene Patienten mit PAH der WHO-FK II und III	2 x täglich Anfangsdosis: 200 µg. Maximaldosis: 1.600 µg	365
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i> a: Gemäß Fachinformationen der benannten Produkte; Abschnitte 4.1 und 4.2. ERA: Endothelin-Rezeptor-Antagonisten; FK: Funktionsklasse; PAH: Pulmonal arterielle Hypertonie; WHO: World Health Organization			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Behandlung s-tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) ^b	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Riociguat	Als Monotherapie oder in Kombination mit einem ERA, für die Behandlung erwachsener Patienten mit PAH der WHO-FK II bis III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit	365	3 x 2,5 mg täglich	608 DDD (DDD = 4,5 mg) 2.737,5 mg (1.095 Filmtabletten à 2,5 mg)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Ambrisentan	Erwachsene Patienten mit PAH der WHO-FK II und III	365	1 x 5 mg oder 1 x 10 mg täglich Individualisierte Erhaltungsdosis	243 – 487 DDD (DDD = 7,5 mg) 1.825 mg – 3.650 mg (365 Filmtabletten)
Bosentan	Erwachsene Patienten mit PAH der WHO-FK III	365	2 x 125 mg täglich	365 DDD (DDD = 0,25 g) 91.250 mg (730 Filmtabletten)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe^a	Behandlung s-tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)^b	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Macitentan	Erwachsene Patienten mit PAH der WHO-FK II und III	365	1 x 10 mg täglich	365 DDD (DDD = 10 mg) 3.650 mg (365 Filmtabletten)
Sildenafil	Erwachsene Patienten mit PAH der WHO-FK II und III	365	3 x 20 mg täglich	365 DDD (DDD = 60 mg) 21.900 mg (1.095 Filmtabletten)
Tadalafil	Erwachsene Patienten mit PAH der WHO-FK II und III	365	1 x 40 mg täglich (2 Tabletten à 20 mg)	365 DDD (DDD = 40 mg) 14.600 mg (730 Filmtabletten à 20 mg)
Iloprost	Erwachsene Patienten mit PAH der WHO-FK III	365	6 bis 9 x 10 µg/ml täglich ^c Individualisierte Erhaltungsdosis	730 - 1.095 DDD (DDD = 30 µg) 21.900 - 32.850 µg (2.190 - 3.285 Einzeldosen)
Selexipag	Erwachsene Patienten mit PAH der WHO-FK II und III	365	2 x 200 µg bis 2 x 1.600 µg täglich Individualisierte Erhaltungsdosis	81 - 649 DDD (DDD = 1,8 mg) 146.000 µg - 1.168.000 µg (730 Filmtabletten)

a: Gemäß Fachinformationen der benannten Produkte; Abschnitte 4.1 und 4.2.

b: Erhaltungsdosen gemäß Fachinformation der benannten Produkte; Abschnitte 4.1 und 4.2

c: Gemäß Fachinformation muss der gesamte Inhalt einer Ampulle für eine Inhalation herangezogen werden. Die nach der Anwendung im Vernebler verbleibenden Reste sind unmittelbar vollständig zu verwerfen.

Für die Bestimmung der Jahrestherapiekosten wird daher eine vollständige Ampulle jeweils als Einzelinhalationsdosis verwendet.

DDD: Defined Daily Dose; ERA: Endothelin-Rezeptor-Antagonisten; FK: Funktionsklasse; PAH: Pulmonal arterielle Hypertonie; WHO: World Health Organization

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B.

IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die in Tabelle 3-11 ausgewiesenen 365 Behandlungstage pro Jahr gelten in einheitlicher Weise für alle zu berücksichtigenden Wirkstoffe Riociguat, Ambrisentan, Bosentan, Macitentan, Sildenafil, Tadalafil, Iloprost und Selexipag (1-8). Die Angaben zu den definierten Tagesdosen (DDD) für diese Wirkstoffe wurden der amtlichen Fassung des Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen (ATC)-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2020 entnommen (9). Diese betragen für Riociguat (ATC-Code: C02KX05) 4,5 mg, für Ambrisentan (ATC-Code: C02KX02) 7,5 mg, für Bosentan (ATC-Code: C02KX01) 0,25 g, für Macitentan (ATC-Code: C02KX04) 10 mg, für Sildenafil (ATC-Code C02KX06) 60 mg, für Tadalafil (ATC-Code C02KX07) 40 mg, für Iloprost (ATC-Code C02KX08) 30 µg inhalative Lösung und Selexipag (ATC-Code C02KX09) 1,8 mg.

Der Verbrauch pro Gabe in DDDs errechnet sich nach der in der Fachinformation vorgesehenen Dosierung bzw. dem Dosierungsintervall.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-12 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Riociguat (Adempas®)	9.001,41 € (294 Filmtabletten à 2 oder 2,5 mg)	8.999,64 € ^a (1,77 € ^b)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Ambrisentan (Festbetrag: VOLIBRIS®)	2.063,82 € (30 Filmtabletten à 5 mg)	2.062,05 € ^a (1,77 € ^b)
	2102,41 € (30 Filmtabletten à 10 mg)	2.100,64 € ^a (1,77 € ^b)
Bosentan (Festbetrag)	4.105,04 € (56 Stück Filmtabletten à 62,5 mg oder 125 mg)	4.103,27 € ^a (1,77 € ^b)
Macitentan (Festbetrag: OPSUMIT®)	2.092,19 € (30 Filmtabletten à 10 mg)	2.090,42 € ^a (1,77 € ^b)
Sildenafil (Festbetrag)	146,31 € (30 Filmtabletten à 20 mg) wirtschaftlichste Packungsgröße unter den bestehenden Festbeträgen	144,54 € ^a (1,77 € ^b)
	2.545,58 € (300 Filmtabletten à 20 mg) zweckmäßigste Packungsgröße unter den bestehenden Festbeträgen (Dauertherapie)	2.543,81 € ^a (1,77 € ^b)
Tadalafil (Festbetrag)	52,37 € (8 Stück Filmtabletten à 20 mg) wirtschaftlichste Packungsgröße unter den bestehenden Festbeträgen	50,60 € ^a (1,77 € ^b)
	1.327,54 € (120 Stück Filmtabletten à 20 mg) zweckmäßigste Packungsgröße unter den bestehenden Festbeträgen (Dauertherapie)	1.221,64 € ^a (1,77 € ^b ; 104,13 € ^d)
Iloprost (ILOPROST Zentiva®)	3.763,15 € (168 x 1 ml Ampullen à 10 µg Lösung für einen Vernebler)	3.277,64 € ^a (1,77 € ^b ; 181,40 € ^c ; 302,34 € ^d)
Selexipag (UPTRAVI®)	3.133,21 € (60 Stück Filmtabletten 200 µg oder 400 µg oder 600 µg oder 800 µg oder 1.000 µg oder 1.200 µg oder 1.400 µg oder 1.600 µg)	3.131,44 € ^a (1,77 € ^b)
	6.204,16 € (140 Stück Filmtabletten à 200 µg)	6.202,39 € ^a (1,77 € ^b)
Preisangaben nach Lauer-Taxe Stand 01.01.2020 a: Kosten der GKV nach Abzug der gesetzlichen Rabatte b Apothekenrabat 1,77 € c: Rabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V d: Rabatt nach § 130a Abs.3b SGB V		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Handelsformen und Apothekenverkaufspreise je Packungsgröße wurden der Lauer-Taxe zum Stand vom 01.01.2020 entnommen. Zur Ermittlung der Kosten für die GKV nach Abzug der gesetzlichen Rabatte wurden, sofern zutreffend, berücksichtigt:

- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V in Höhe von 1,77 € je Packung
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (7 % für patentgeschützte Produkte)
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V (Preismoratorium)

In der Aufstellung wurden Packungen, die nicht im Vertrieb sind oder nur für den Einsatz im Krankenhaus gekennzeichnet sind, nicht aufgeführt.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Riociguat	Als Monotherapie oder in Kombination mit einem ERA, für die Behandlung erwachsener Patienten mit PAH der WHO-FK II bis III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit	Nicht zutreffend		
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Ambrisentan	Erwachsene Patienten mit PAH der WHO-FK II und III	Nicht zutreffend		
Bosentan	Erwachsene Patienten mit PAH der WHO-FK III	Nicht zutreffend		
Macitentan	Erwachsene Patienten mit PAH der WHO-FK II und III	Nicht zutreffend		
Sildenafil	Erwachsene Patienten mit PAH der WHO-FK II und III	Nicht zutreffend		
Tadalafil	Erwachsene Patienten mit PAH der WHO-FK II und III	Nicht zutreffend		
Iloprost	Erwachsene Patienten mit PAH der WHO-FK III	Inhalator	1	1
		Sachkosten Verbrauchsmaterial	1/Quartal	4
Selexipag	Erwachsene Patienten mit PAH der WHO-FK II und III	Nicht zutreffend		

a: Gemäß Fachinformationen der benannten Produkte; Abschnitte 4.1 und 4.2.

ERA: Endothelin-Rezeptor-Antagonisten; FK: Funktionsklasse; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PAH: Pulmonal arterielle Hypertonie; WHO: World Health Organization

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Für die Anwendung von Iloprost ist gemäß Fachinformation ein Inhalationsgerät (Vernebler) notwendig (8). Es werden folgende Optionen aufgeführt, die sowohl für 10 µg/ml als auch für 20 µg/ml geeignet sind: Breelib sowie das I-Neb-AAD-System. Für diese beiden Vernebler sind in der Lauer-Taxe keine Preise hinterlegt. Der nur für die Darreichungsform mit der Wirkstärke 10 µg/ml empfohlene Vernebler Venta-Neb wird zu einem Preis von 1.400 € angeboten und wird einmalig zum Verbleib beim Patienten berechnet. Kosten für das Verbrauchsmaterial in Höhe von 889,85 € fallen alle drei Monate an. Bezogen auf ein Jahr belaufen sich die Kosten für das Verbrauchsmaterial auf 3.559,40 €. Damit ergeben sich zusätzliche GKV-Kosten für das erste Therapiejahr mit Iloprost in Höhe von insgesamt 4.959,40 € (Inhalator sowie Verbrauchsmaterial) (10).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-13 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Vernebler Venta-Neb	1.400,70 €
Verbrauchsmaterial für Inhalationsgeräte	889,85 €
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die zusätzlichen Kosten für die notwendigen GKV-Leistungen bei der Anwendung des Wirkstoffes Iloprost basieren auf den Anforderungen der Fachinformation (8). Nur für das Inhalationsgerät Venta-Neb und das dazu erforderliche Verbrauchsmaterial ist in der Lauer-Taxe (Preisstand zum 01.01.2020) ein Preis hinterlegt (10). Weitere Erläuterungen können der Begründung der Tabelle 3-13 entnommen werden.

Für die Wirkstoffe Riociguat, Ambrisentan, Bosentan, Macitentan, Sildenafil, Tadalafil und Selexipag entstehen keine zusätzlichen GKV-Kosten, entsprechend der jeweiligen Fachinformation (1-7).

Geben Sie in Tabelle 3-15 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die

jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-13 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-14 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-7 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-8 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel				
Riociguat	Als Monotherapie oder in Kombination mit einem ERA, für die Behandlung erwachsener Patienten mit PAH der WHO-FK II bis III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit.	Nicht zutreffend		
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Ambrisentan	Erwachsene Patienten mit PAH der WHO-FK II und III	Nicht zutreffend		
Bosentan	Erwachsene Patienten mit PAH der WHO-FK III	Nicht zutreffend		
Macitentan	Erwachsene Patienten mit PAH der WHO-FK II und III	Nicht zutreffend		
Sildenafil	Erwachsene Patienten mit PAH der WHO-FK II und III	Nicht zutreffend		
Tadalafil	Erwachsene Patienten mit PAH der WHO-FK II und III	Nicht zutreffend		
Iloprost	Erwachsene Patienten mit PAH der WHO-FK III	Inhalator	1.400,70 €	2.876.858,00 € - 38.936.785,00 €
		Verbrauchsmaterial (4 x 889,85 €)	3.559,40 €	
		Gesamtkosten	4.960,10 €	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Selexipag	Erwachsene Patienten mit PAH der WHO-FK II und III	Nicht zutreffend		
a: Gemäß Fachinformationen der benannten Produkte; Abschnitte 4.1 und 4.2. Zielpopulation: 580 - 7.850 ERA: Endothelin-Rezeptor-Antagonisten; FK: Funktionsklasse; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PAH: Pulmonal arterielle Hypertonie; WHO: World Health Organization				

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-16 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-7, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-8) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^b
Zu bewertendes Arzneimittel			
Riociguat	Als Monotherapie oder in Kombination mit einem ERA, für die Behandlung erwachsener Patienten mit PAH der WHO-FK II bis III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit	33.519,07 € (8.999,64€ / 294 * 3 * 365)	19.441.059,06 € - 263.124.678,67 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^b
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Ambrisentan	Erwachsene Patienten mit PAH der WHO-FK II und III	25.088,28 € - 25.557,79 € (2.062,05€ / 30 * 365 2.100,64€ / 30 * 365)	14.551.199,50 € - 200.628.625,33 €
Bosentan	Erwachsene Patienten mit PAH der WHO-FK III	24.961,56 € (4.103,27 € / 120 * 2 * 365)	14.477.704,32 € - 195.948.239,46 €
Macitentan	Erwachsene Patienten mit PAH der WHO-FK II und III	25.433,44 € (2.090,42 € / 30 * 365)	14.751.397,13 € - 199.652.530,17 €
Sildenafil	Erwachsene Patienten mit PAH der WHO-FK II und III	9.284,91 € (2.543,81 € / 300 * 3 * 365) ^c	5.385.245,77 € - 72.886.516,03 € ^c
Tadalafil	Erwachsene Patienten mit PAH der WHO-FK II und III	7.431,64 € (1.221,64 € / 120 * 2 * 365) ^c	4.310.353,13 € - 58.338.400,17 € ^c
Iloprost	Erwachsene Patienten mit PAH der WHO-FK III	Gesamt: 47.686,48 € - 69.049,67 €	Gesamt: 27.658.157,57 € - 542.039.892,68 €
		Iloprost: 42.726,38 € - 64.089,57 € (3.277,64 € / 168 * 6 * 365 - 3.277,64 € / 168 * 9 * 365)	Iloprost: 24.781.299,57 € - 503.103.107,68 €
		Zusatzkosten: 4.960,10 € (1.400,70 € + 889,85 € * 4)	Zusatzkosten: 2.876.858,00 € - 38.936.785,00 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^b
Selexipag	Erwachsene Patienten mit PAH der WHO-FK II und III	32.341,03 € - 38.099,19 € (3.131,44 € / 60 * 2 * 365 bzw. 6.204,16 € / 140 * 2 * 365)	18.757.799,47 € - 299.078.615,33 €
a: Gemäß Fachinformationen der benannten Produkte; Abschnitte 4.1 und 4.2. b: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-7, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-8 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden. c: Da es sich um eine Dauertherapie handelt wird für die Berechnung der Jahrestherapiekosten die zweckmäßige Packungsgröße (N3) herangezogen. Zielpopulation: 580 - 7.850 ERA: Endothelin-Rezeptor-Antagonisten; FK: Funktionsklasse; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PAH: Pulmonal arterielle Hypertonie; WHO: World Health Organization			

In Tabelle 3-16 sind die Kosten der jeweiligen Monotherapien dargestellt. Wie im Beratungsgespräch niedergeschrieben und als Versorgungsrealität belegt Tabelle 3-17 sind jedoch heute insbesondere auch Zwei- und Dreifachkombinationstherapien typisch für eine patientenindividuell optimierte medikamentöse zVT bei PAH. Daraus resultieren in Verbindung mit Tabelle 3-16 pro Patient folgende zVT-Jahrestherapiekosten-Spannweiten:

- Monotherapie der PAH 8.065,10 € - 69.049,67 €
- Zweifachkombinationstherapie der PAH 32.393,20 € bis 94.607,45 €
- Dreifachkombinationstherapie der PAH 64.734,24 € bis 103.892,36 €

Wir bitten, dies im Kostenteil des G-BA-Beschlusses zu PAH kenntlich zu machen.

Für die Berechnung der Tages- und Jahrestherapiekosten für Riociguat sowie der zVT Ambrisentan, Bosentan, Macitentan, Iloprost und Selexipag wurde entweder die wirtschaftlichste Packungsgröße oder der Festbetrag aus Sicht der GKV gewählt. Bei Sildenafil und Tadalafil wurde statt der wirtschaftlichsten Packungsgröße je Festbetrag die zweckmäßigste (N3) herangezogen. Die Verwendung der wirtschaftlichsten Packungsgrößen von Sildenafil - 30 Filmtabletten à 20 mg - hätte für den Patienten zur Folge, dass er pro Jahr 36,5 Packungen benötigen würde. Bei Tadalafil würde die Verwendung der wirtschaftlichsten Packungsgröße - 8 Filmtabletten à 20 mg - zur Folge haben, dass der Patient 91,25 Packungen pro Jahr benötigt. Beides entspricht nicht der deutschen Versorgungsrealität, daher wird für die Berechnung die zweckmäßigste Packungsgröße (N3) herangezogen.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Versorgungssituation

Riociguat ist seit sechs Jahren der einzige Vertreter der Wirkstoffklasse zur Stimulierung der sGC (sGC-Stimulator), die zur Vasodilatation bei Lungenhochdruck führt. Die Vorteile dieses Wirkansatzes wurden bereits ausführlich in Abschnitt 3.2.2 diskutiert.

Zur Behandlung der PAH stehen in Deutschland neben Riociguat weitere medikamentöse Therapieoptionen zur Verfügung, die vier Wirkstoffklassen zugeordnet werden können - ERA, PDE-5-Hemmer, Prostazyklin-Analoga und selektive Prostazyklin-Rezeptor-Agonisten. Bei der PAH liegt ein mehrheitlich generisches Therapieumfeld vor; einige Therapieoptionen stehen bereits seit mehr als 10 Jahren auf dem deutschen Markt zur Verfügung (11). Zudem wurden vom G-BA für ERA sowie PDE-5-Hemmer Festbetragsgruppe beschlossen, die generische und nicht-generische ERA umfassen (12, 13).

Riociguat hat sich als wichtige Therapieoption für Mono- sowie Kombinationstherapien etabliert. Da eine gleichzeitige Gabe von Riociguat mit einem PDE-5-Hemmer gemäß Fachinformation kontraindiziert ist, wird Riociguat vermehrt mit einem ERA kombiniert - entweder initial oder nach Beendigung einer PDE-5-Hemmer-Therapie.

Als patientenindividuelle zVT hat der G-BA mit seiner Niederschrift zur Beratung vom 16.08.2018 Mono- und Kombinationstherapien benannt. Auf Grundlage des COMPERA-Registers lässt sich feststellen, welche Therapien bei PAH in Deutschland zum Einsatz kommen.

COMPERA (www.COMPERA.org; NCT01347216) ist ein 2007 gegründetes, webbasiertes Register für pulmonale Hypertonie, das Basis-, Folge- und Ergebnisdaten von Patienten sammelt, die PAH-Medikamente erhalten. Das Register umfasste zunächst nur Patienten mit PAH, seit 2009 erfasst das Register jedoch Patienten mit allen Formen der pulmonalen Hypertonie, einschließlich CTEPH. Es nehmen spezialisierte Zentren in mehreren europäischen Ländern teil (Österreich, Belgien, Deutschland, Griechenland, Ungarn, Italien, Niederlande, Schweiz und Großbritannien), wobei ~ 80 % der Patienten aus deutschen Zentren für pulmonale Hypertonie kommen. COMPERA nimmt nur Patienten mit neu diagnostizierter

pulmonaler Hypertonie auf, d. h. Patienten müssen ≤ 6 Monate nach der Diagnosestellung in die Datenbank aufgenommen worden sein (14). Primärer Endpunkt des prospektiven Registers ist die Anzahl an Patienten mit Monotherapie vs. Kombinationstherapie bei Aufnahme sowie im Zeitverlauf (15).

Zum Zeitpunkt der Auswertung waren 9.241 Patienten in der COMPERA-Datenbank registriert. Eingeschlossen wurden 1) Patienten, bei denen PAH oder CTEPH diagnostiziert wurde; 2) Patienten ≥ 18 Jahren bei Aufnahme in das Register; 3) Patienten, die in Deutschland aufgenommen wurden, sowie 4) Patienten, die wie folgt behandelt wurden: PDE-5-Hemmer (Sildenafil, Tadalafil), ERA (Ambrisentan, Bosentan, Macitentan), Prostazykline (Selexipag, Iloprost), sGC-Stimulator (Riociguat) (16). Ausgeschlossen wurden Patienten ohne PAH- oder CTEPH-Diagnose ($n = 2689$), Patienten, die < 18 Jahre zum Zeitpunkt der Aufnahme in das Register waren ($n = 212$), die nicht in Deutschland aufgenommen wurden ($n = 1505$) bzw. gar keinen der oben genannten Wirkstoffe erhalten hatten ($n = 212$).

Insgesamt konnten 4.957 Patienten berücksichtigt werden (16).

Es bestätigt sich, dass Mono-, Zweifach- bzw. Dreifachkombinationstherapien Bestandteile der patientenindividuellen zVT sind (Tabelle 3-17). Wir bitten, dies im Kostenteil des G-BA-Beschlusses zu PAH kenntlich zu machen.

Tabelle 3-17: Versorgungssituation mit der patientenindividuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie bei PAH in Deutschland (COMPERA, 2017-2018).

Therapieform	Wirkstoffklasse	Wirkstoff
Monotherapie	PDE-5-Hemmer	Sildenafil Tadalafil
	ERA	Macitentan Ambrisentan Bosentan
	Prostazykline	Iloprost
Zweifachtherapie	PDE-5-Hemmer + ERA	Sildenafil + Macitentan Sildenafil + Ambrisentan Sildenafil + Bosentan Tadalafil + Macitentan Tadalafil + Ambrisentan Tadalafil + Bosentan
	PDE-5-Hemmer + Selexipag	Sildenafil + Selexipag Tadalafil + Selexipag
	PDE-5-Hemmer + Iloprost	Sildenafil + Iloprost Tadalafil + Iloprost

Therapieform	Wirkstoffklasse	Wirkstoff
	ERA + Iloprost	Macitentan + Iloprost Ambrisentan + Iloprost Bosentan + Iloprost
	ERA + Selexipag	Macitentan + Selexipag Ambrisentan + Selexipag Bosentan + Selexipag
Dreifachtherapie	PDE-5-Hemmer + ERA + Iloprost	Sildenafil + Macitentan + Iloprost Sildenafil + Ambrisentan + Iloprost Sildenafil + Bosentan + Iloprost Tadalafil + Macitentan + Iloprost Tadalafil + Ambrisentan + Iloprost Tadalafil + Bosentan + Iloprost
	PDE-5-Hemmer + ERA + Selexipag	Sildenafil + Macitentan + Selexipag Sildenafil + Ambrisentan + Selexipag Sildenafil + Bosentan + Selexipag Tadalafil + Macitentan + Selexipag Tadalafil + Ambrisentan + Selexipag Tadalafil + Bosentan + Selexipag
ERA: Endothelin-Rezeptor-Antagonist/en; PDE-5: Phosphodiesterase-Typ-5 Quelle: (16)		

Hinsichtlich der Anzahl potentieller Patienten existieren - wie in Abschnitt 3.2.4 erläutert - keine verlässlichen Daten zur Herleitung der Prävalenz und Inzidenz der PAH in Deutschland, weshalb die Patientenzahlen aus dem G-BA Beschluss des ersten Nutzenbewertungsverfahrens zu Riociguat herangezogen werden (17). Demzufolge umfasst die GKV-Zielpopulation für Riociguat in der Indikation PAH ca. 580 bis 7.850 Patienten. Hinzu kommt ein im Bereich PAH seit Jahren reger Wettbewerb. In der Gesamtschau ist daher derzeit nicht quantifizierbar, welche Versorgungsanteile für Riociguat innerhalb einer Spannweite von ca. 580 bis 7.850 Patienten zu erwarten sind.

Kontraindikation

Entsprechend der Fachinformation ist die gleichzeitige Gabe von Riociguat mit einem PDE-5-Hemmer (z. B. Sildenafil, Tadalafil) kontraindiziert. Weitere Einschränkungen des Einsatzes von Riociguat bestehen bei schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C), Schwangerschaft, einer gleichzeitigen Anwendung von Nitraten oder NO-Donatoren (z. B. Amylnitrit) in jeglicher Form einschließlich bestimmter Drogen (sog. Poppers), bei Patienten mit einem systolischen Blutdruck < 95 mmHg bei Behandlungsbeginn, Patienten mit PH verbunden mit idiopathischen interstitiellen Pneumonien (PH-IIP) sowie bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff bzw. dessen Bestandteile (6).

Therapieabbrüche

In den PATENT-1/PATENT-2 Studien gab es unter Riociguat im Laufe von 24 Monaten kaum Therapieabbrüche wegen fehlender Wirksamkeit (0,8 % der Patienten) oder unerwünschter Ereignisse (10,6 % der Patienten). Es kann daher von einer hohen Nachhaltigkeit der Vorteile sowie von einer hohen Langzeitverträglichkeit von Riociguat ausgegangen werden.

Patientenpräferenz

Neben der Verlangsamung der Progredienz der Erkrankung ist die Erhaltung oder Verbesserung der Lebensqualität bei Patienten mit PAH ein äußerst wichtiges Therapieziel. Durch die Verbesserung der Leistungsfähigkeit mit Hilfe von Riociguat ist es für Patienten oft wieder möglich, an Aktivitäten des täglichen Lebens teilzunehmen. Dies zeigt sich auch anhand einer signifikanten Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (LPH-Fragebogen: Gesamtscore und physischer Subscore) unter Riociguat in der PATENT-1 Studie (siehe auch Modul 4 B).

Anwendung im stationären Bereich

Der Umfang des Einsatzes von Riociguat im stationären Bereich wird als vernachlässigbar angesehen. Eine Differenzierung der Versorgungsanteile nach ambulantem und stationärem Bereich wird daher nicht vorgenommen.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 0 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Im Bereich PAH gibt es seit Jahren verschiedene Therapieoptionen. Alle haben einen Platz im Therapiealltag gefunden, sowohl in der Mono- als auch Kombinationstherapie. Aus diesem Grund wird davon ausgegangen, dass sich der Einsatz von Riociguat in den nächsten Jahren nicht signifikant verändern wird. Von einer Änderung der Jahrestherapiekosten wird daher nicht ausgegangen.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche

sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die für den Abschnitt 3.3 herangezogenen Quellen umfassen vornehmlich die Fachinformationen der relevanten Arzneimittel.

Die Bestimmung der durchschnittlichen Jahresverbräuche erfolgte anhand der aktuellen amtlichen Fassung des ATC-Index des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). Die Bestimmung der Kosten basiert auf aktuellen Informationen der Lauer-Taxe. Ferner wurde für die Ausführungen zu den Versorgungsanteilen eine orientierende Recherche zu PAH-Arzneimitteln in Deutschland durchgeführt sowie die Beschlüsse des G-BA zu Festbetragsgruppen herangezogen. Sämtliche Quellen sind im Textverlauf konkret benannt.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Tracleer® Filmtabletten. Stand September 2019.
2. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Uptravi® Filmtabletten. Stand Juli 2019.
3. Eli Lilly Nederland B.V., GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG. Fachinformation Adcirca® Filmtabletten. Stand März 2017.
4. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG. Fachinformation Volibris 5 mg/10 mg Filmtabletten. Stand September 2018.
5. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Opsumit® 10 mg Filmtabletten. Stand November 2018.
6. MSD SHARP & DOHME GMBH. Fachinformation Adempas® Filmtabletten. Stand Februar 2019.
7. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Revatio® 20 mg Filmtabletten. Stand Mai 2019.
8. Zentiva Pharma GmbH. Fachinformation Iloprost Zentiva 10 Mikrogramm/ml Lösung für einen Vernebler. Stand August 2019.
9. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WiDO), Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2020. Verfügbar unter:

- https://www.wido.de/fileadmin/Dateien/Dokumente/Produkte/Arzneimittel-Klassifikation/wido_arz_amtl_atc-index_2020_1219.zip. [Zugriff am: 04.02.2020]
10. LAUER-TAXE® Online 4.0. Kosten für VENTA NEB Vernebler und Verbrauchsmaterial. Stand 01.01.2020
 11. ApothekerZeitung D. Pulmonale arterielle Hypertonie: Sildenafil zur Behandlung des Lungenhochdrucks. 2005. Verfügbar unter: <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2005/daz-24-2005/uid-14094>. [Zugriff am: 05.02.2020]
 12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IX und X – Festbetragsgruppenbildung/ Endothelin-Rezeptor Antagonisten, Gruppe 1, in Stufe 2 nach § 35 Absatz 1 SGB V. 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3777/2019-05-02_AM-RL-IX-X_Endothelin-Rezeptor-Antagonisten_G1S2_BAnz.pdf. [Zugriff am: 12.02.2020]
 13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IX (Festbetragsgruppenbildung) und X (Vergleichsgrößenaktualisierung) – Phosphodiesterase-5-Inhibitoren, Gruppe 1, in Stufe 2. 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3825/2019-06-20_AM-RL-IX-X_Phosphodiesterase-5-Inh_G1S2_BAnz.pdf. [Zugriff am: 12.02.2020]
 14. Delcroix M, Staehler G, Gall H, Grunig E, Held M, Halank M, et al. Risk assessment in medically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients. Eur Respir J. 2018;52(5).
 15. ClinicalTrials.gov. Studienregistereintrag: COMPERA / COMPERA-KIDS (NCT01347216). 2019. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01347216>. [Zugriff am: 05.02.2020]
 16. Hoepfer M, Pittrow D. Statistical Analysis Request by Bayer. Treatment of PAH patients in Germany. 2019.
 17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Riociguat. 2014. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2076/2014-10-16_AM-RL-XII_Riociguat_2014-05-01-D-103_BAnz.pdf. [Zugriff am: 12.02.2020]

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Anforderungen ergeben sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation (1).

Adempas[®] ist indiziert bei:

Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH)

Adempas[®] ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten der WHO-Funktionsklassen (FK) II bis III mit

- inoperabler CTEPH,
- persistierender oder rezidivierender CTEPH nach chirurgischer Behandlung,

zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit.

Pulmonal arterielle Hypertonie (PAH)

Adempas[®], als Monotherapie oder in Kombination mit Endothelin-Rezeptorantagonisten, ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) der WHO Funktionsklassen (FK) II bis III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit.

Die Wirksamkeit wurde in einer PAH Population einschließlich Ätiologien einer idiopathischen oder hereditären PAH oder einer mit einer Bindegewbserkrankung assoziierten PAH nachgewiesen.

Adempas[®] wird oral eingenommen.

Zur qualitätsgesicherten Anwendung von Adempas[®] sind insbesondere die Dosierung, die Gegenanzeigen sowie die Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen zu beachten (s. u.).

Die Behandlung sollte nur durch einen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Behandlung der CTEPH oder PAH hat.

Folgende Patientengruppen sind von der Behandlung mit Adempas® auszuschließen:

- Patienten mit einem systolischen Blutdruck < 95 mmHg bei Behandlungsbeginn
- Patienten mit pulmonaler Hypertonie verbunden mit idiopathischen interstitiellen Pneumonien (PH-IIP)
- Patienten mit einer schweren Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C)
- Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Adempas® ist während der Schwangerschaft kontraindiziert. Frauen im gebärfähigen Alter müssen daher eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Monatliche Schwangerschaftstests werden empfohlen.

Folgende Arzneimittel dürfen nicht gleichzeitig mit Adempas® angewendet werden: PDE-5-Hemmer (wie z. B. Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil); Nitrate oder Stickstoffmonoxid-Donatoren (wie z. B. Amylnitrit) in jeglicher Form einschließlich bestimmter Drogen, sog. „Poppers“.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei pulmonal arterieller Hypertonie wurden Studien mit Riociguat hauptsächlich bei folgenden Formen durchgeführt: idiopathische oder hereditäre PAH und PAH in Assoziation mit Bindegewebserkrankungen. Die Anwendung von Riociguat bei anderen Formen der PAH, die nicht in Studien untersucht wurden, wird nicht empfohlen.

Bei chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie ist die pulmonale Endarteriektomie die Therapie der Wahl, da sie eine potenziell kurative Option ist. Entsprechend der üblichen medizinischen Praxis sollte eine Begutachtung der Operabilität durch Experten vor der Behandlung mit Riociguat durchgeführt werden.

Pulmonale veno-okklusive Erkrankung

Pulmonale Vasodilatoren können möglicherweise den kardiovaskulären Zustand von Patienten mit pulmonaler veno-okklusiver Erkrankung (PVOD) signifikant verschlechtern. Daher wird die Anwendung von Riociguat bei diesen Patienten nicht empfohlen. Sollten Anzeichen eines Lungenödems auftreten, ist die Möglichkeit einer assoziierten PVOD in Betracht zu ziehen und die Behandlung mit Riociguat abzusetzen.

Blutung der Atemwege

Bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie besteht eine erhöhte Wahrscheinlichkeit einer Blutung im Bereich der Atemwege, insbesondere bei Patienten, die eine Therapie mit Antikoagulanzen erhalten. Eine sorgfältige Überwachung von Patienten, die entsprechend der üblichen medizinischen Praxis antikoaguliert werden, wird empfohlen.

Das Risiko einer schwerwiegenden und tödlich verlaufenden Blutung der Atemwege kann durch die Behandlung mit Riociguat möglicherweise weiter erhöht werden, insbesondere bei

bestehenden Risikofaktoren wie kürzlich aufgetretenen Episoden schwerwiegender Hämoptoe einschließlich solcher, die durch Bronchialarterienembolisation behandelt wurden. Riociguat sollte bei Patienten mit schwerwiegender Hämoptoe in der Vorgeschichte oder bei denjenigen, die sich schon einmal einer Bronchialarterienembolisation unterziehen mussten, vermieden werden. Im Falle einer Blutung im Bereich der Atemwege sollte der verschreibende Arzt regelmäßig eine Nutzen-Risiko-Analyse hinsichtlich der Fortsetzung der Behandlung durchführen.

Schwerwiegende Blutungen traten bei 2,4 % (12/490) der Patienten auf, die Riociguat einnahmen, im Vergleich zu 0/214 Patienten, die Placebo einnahmen. Eine schwerwiegende Hämoptoe trat bei 1 % (5/490) der Patienten auf, die Riociguat einnahmen, im Vergleich zu 0/214 Patienten, die Placebo einnahmen, einschließlich einem Ereignis mit tödlichem Verlauf. Die schwerwiegenden Blutungsereignisse schlossen zudem 2 Patientinnen mit vaginaler Blutung, 2 Patienten mit Blutungen an der Katheterstelle sowie je einen Patienten mit subduralem Hämatom, Hämatemesis und intra-abdominalen Blutungen ein.

Hypotonie

Riociguat hat vasodilatatorische Eigenschaften, die möglicherweise zu einer Blutdrucksenkung führen können. Vor der Verschreibung von Riociguat sollte der behandelnde Arzt sorgfältig in Erwägung ziehen, ob Patienten mit bestimmten Grunderkrankungen durch die vasodilatatorischen Wirkungen nachteilig beeinflusst werden können (z. B. Patienten mit antihypertensiver Therapie oder mit Hypotonie in Ruhe, Hypovolämie, schwerer Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes oder autonomer Dysfunktion).

Riociguat darf nicht bei Patienten mit einem systolischen Blutdruck unter 95 mmHg angewendet werden. Bei Patienten älter als 65 Jahre besteht ein erhöhtes Hypotonierisiko. Daher sollte die Anwendung von Riociguat bei diesen Patienten mit Vorsicht erfolgen.

Nierenfunktionsstörung

Es liegen nur wenige Daten über Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) vor und Daten über Dialysepatienten sind nicht vorhanden, daher wird Riociguat bei diesen Patienten nicht empfohlen. Die pivotalen Studien umfassten Patienten mit leichter und mittelschwerer Nierenfunktionsstörung. Bei diesen Patienten kommt es zu einer erhöhten Riociguat-Exposition. Da ein höheres Hypotonierisiko bei diesen Patienten besteht, ist bei der individuellen Dosistitration besondere Vorsicht geboten.

Leberfunktionsstörung

Es liegen keine Erfahrungen zu Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) vor; Riociguat ist bei diesen Patienten kontraindiziert. Daten zur Pharmakokinetik zeigen, dass bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh B) eine höhere Riociguat-Exposition beobachtet wurde. Bei der individuellen Dosistitration ist besondere Vorsicht geboten.

Es liegen keine klinischen Erfahrungen zu Riociguat bei Patienten mit erhöhten Aminotransferasen der Leber (> 3 x obere Normgrenze (ONG)) oder erhöhtem direkten

Bilirubin ($> 2 \times \text{ONG}$) vor Behandlungsbeginn vor; Riociguat wird bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Schwangerschaft/Verhütung

Adempas® ist während der Schwangerschaft kontraindiziert. Frauen im gebärfähigen Alter müssen daher eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Monatliche Schwangerschaftstests werden empfohlen.

Raucher

Die Plasmakonzentrationen von Riociguat sind bei Rauchern niedriger als bei Nichtrauchern. Bei Patienten, die während der Behandlung mit Riociguat mit dem Rauchen beginnen oder aufhören, kann eine Dosisanpassung erforderlich sein.

Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln

- Die gleichzeitige Anwendung von Riociguat mit Substanzen, die gleichzeitig mehrere über Cytochrom P450 (CYP)- und P-Glykoprotein (P-Gp)/Breast Cancer Resistance-Protein (BCRP)-vermittelte Abbauewege stark hemmen, wie Azol-Antimykotika (z. B. Ketoconazol, Posaconazol, Itraconazol) oder HIV-Protease-Inhibitoren (z. B. Ritonavir), führt zu einem deutlichen Anstieg der Riociguat-Exposition.
- Bei Patienten, die eine Therapie mit stabilen Dosen starker „Multi-Pathway-Inhibitoren“ für CYP-Proteine und P-Gp/BCRP erhalten, sollte vor der Verschreibung von Adempas für jeden Patienten eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen. Um das Risiko einer Hypotonie zu verringern, sollte eine Dosisverringerung in Betracht gezogen und der Patient auf Anzeichen und Symptome einer Hypotonie überwacht werden.
- Bei Patienten, die stabile Dosen von Adempas erhalten, wird die Einleitung der Behandlung mit starken „Multi-Pathway-Inhibitoren“ für CYP-Proteine und P-Gp/BCRP nicht empfohlen, da auf Grund der begrenzten Daten keine Dosisempfehlung gegeben werden kann. Alternative Behandlungsmethoden sollten in Betracht gezogen werden.
- Die gleichzeitige Anwendung von Riociguat mit starken CYP1A1-Inhibitoren, wie dem Tyrosinkinase-Hemmer Erlotinib, und starken P-Gp/BCRP-Inhibitoren, wie dem Immunsuppressivum Ciclosporin A, kann die Riociguat-Exposition möglicherweise erhöhen. Diese Arzneimittel sollten mit Vorsicht angewendet werden. Der Blutdruck sollte überwacht und eine Verringerung der Riociguat-Dosis in Erwägung gezogen werden.

Adempas® enthält Laktose

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Adempas® enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Anforderungen an die Diagnostik

Es ergeben sich keine über die o. g. hinausgehenden Anforderungen an die Diagnostik.

Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals

Die Behandlung sollte nur durch einen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Behandlung der CTEPH oder PAH hat.

Das medizinische Fachpersonal wird zur Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung über das nationale Meldesystem aufgefordert, um eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels zu ermöglichen.

Anforderungen an die Infrastruktur

Da Riociguat zur oralen Einnahme bestimmt ist, sind keine besonderen Anforderungen an die Infrastruktur der behandelnden Ärzte der Fach- und Gebrauchsinformation zu entnehmen (1).

Anforderungen an die Behandlungsdauer

Riociguat ist zur dauerhaften Anwendung bestimmt.

Dosistitration

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 1 mg dreimal täglich für 2 Wochen. Die Tabletten sollten dreimal täglich im Abstand von etwa 6 bis 8 Stunden eingenommen werden.

Die Dosis sollte alle 2 Wochen um 0,5 mg dreimal täglich bis zu maximal 2,5 mg dreimal täglich erhöht werden, sofern der systolische Blutdruck ≥ 95 mmHg beträgt und der Patient keine Anzeichen oder Symptome einer Hypotonie aufweist. Bei einigen PAH-Patienten kann bei einer Dosis von 1,5 mg dreimal täglich möglicherweise ein angemessenes Ansprechen bezüglich der 6-Minuten-Gehstrecke (6MWD) erreicht werden. Fällt der systolische Blutdruck unter 95 mmHg, sollte die Dosis beibehalten werden, sofern der Patient keine Anzeichen oder Symptome einer Hypotonie aufweist. Wenn der systolische Blutdruck während der Titrationsphase unter 95 mmHg fällt und der Patient zudem Anzeichen oder Symptome einer Hypotonie aufweist, sollte die zu diesem Zeitpunkt gegebene Dosis um 0,5 mg dreimal täglich verringert werden.

Erhaltungsdosis

Die individuell eingestellte Dosis sollte beibehalten werden, sofern keine Anzeichen und Symptome einer Hypotonie auftreten. Die tägliche maximale Gesamtdosis beträgt 7,5 mg, das heißt 2,5 mg dreimal täglich. Wird eine Dosis ausgelassen, sollte die Behandlung mit der nächsten Dosis wie geplant fortgesetzt werden.

Bei einer Unverträglichkeit sollte jederzeit eine Dosisverringering in Betracht gezogen werden.

Absetzen der Behandlung

Falls die Behandlung für 3 Tage oder länger unterbrochen werden muss, sollte die Behandlung erneut mit 1 mg dreimal täglich für 2 Wochen begonnen und nach demselben Dosistitrationsschema wie oben beschrieben fortgesetzt werden.

Umstellungen zwischen Phosphodiesterase-5- (PDE-5)-Hemmern und Riociguat

Sildenafil muss mindestens 24 Stunden vor der Anwendung von Riociguat abgesetzt werden. Tadalafil muss mindestens 48 Stunden vor der Anwendung von Riociguat abgesetzt werden. Riociguat muss mindestens 24 Stunden vor der Anwendung eines PDE5-Hemmers abgesetzt werden. Es wird empfohlen, nach jeder Umstellung auf Anzeichen und Symptome einer Hypotonie zu achten.

Spezielle Patientengruppen

Die individuelle Dosistitration zu Behandlungsbeginn ermöglicht eine Anpassung der Dosis an die spezifische Situation des Patienten.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (65 Jahre oder älter) besteht ein erhöhtes Hypotonierisiko, demzufolge ist bei der individuellen Dosistitration besondere Vorsicht geboten.

Leberfunktionsstörung

Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (ChildPugh C) wurden nicht untersucht, daher ist die Anwendung von Adempas® bei diesen Patienten kontraindiziert. Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (ChildPugh B) wiesen eine höhere Arzneimittel-Exposition auf. Bei der individuellen Dosistitration ist besondere Vorsicht geboten.

Nierenfunktionsstörung

Es liegen nur wenige Daten über Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) vor und Daten über Dialysepatienten sind nicht vorhanden. Daher wird die Anwendung von Adempas® bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Patienten mit leichter und mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 80-30 ml/min) wiesen eine höhere Arzneimittel-Exposition auf. Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung besteht ein erhöhtes Hypotonierisiko, daher ist bei der individuellen Dosistitration besondere Vorsicht geboten.

Patienten, die stabile Dosen starker „Multi-Pathway-Inhibitoren“ für Cytochrom P450 (CYP)-Proteine und das P-Glykoprotein (P-Gp)/Breast Cancer Resistance-Protein (BCRP) erhalten

Bei Beginn der Behandlung mit Adempas bei Patienten, die eine Therapie mit stabilen Dosen starker „Multi-Pathway-Inhibitoren“ für CYP-Proteine und P-Gp/BCRP, wie Azol-Antimykotika (z. B. Ketoconazol, Posaconazol, Itraconazol) oder HIV-Protease-Inhibitoren (z. B. Ritonavir) erhalten, sollte eine Anfangsdosis von 0,5 mg dreimal täglich in Betracht gezogen werden, um das Risiko einer Hypotonie zu verringern. Bei Beginn und während der

Behandlung sollte der Patient auf Anzeichen und Symptome einer Hypotonie überwacht werden. Bei Patienten, die mit Adempas-Dosen von 1,0 mg oder mehr behandelt werden, sollte eine Dosisverringern in Betracht gezogen werden, wenn der Patient Anzeichen oder Symptome einer Hypotonie entwickelt.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Riociguat bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine klinischen Daten vor. Präklinische Daten zeigen eine unerwünschte Wirkung auf das Knochenwachstum. Bis zum Vorliegen weiterer Informationen zur Bedeutung dieser Befunde sollte die Anwendung von Riociguat bei Kindern und sich im Wachstum befindlichen Jugendlichen vermieden werden.

Raucher

Raucher sollten aufgrund des Risikos eines geringeren Ansprechens angewiesen werden, mit dem Rauchen aufzuhören. Die Plasmakonzentrationen von Riociguat sind bei Rauchern niedriger als bei Nichtrauchern. Eine Dosiserhöhung bis zur maximalen Tagesdosis von 2,5 mg dreimal täglich kann bei Patienten, die rauchen oder während der Behandlung mit dem Rauchen beginnen, erforderlich sein.

Eine Dosisverringern kann bei Patienten, die mit dem Rauchen aufhören, erforderlich sein.

Notwendigkeit kurz- oder langfristiger Überwachungsmaßnahmen

Die Behandlung sollte nur durch einen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Behandlung der CTEPH oder PAH hat.

Bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie besteht die erhöhte Wahrscheinlichkeit einer Blutung im Bereich der Atemwege, insbesondere bei Patienten, die eine Therapie mit Antikoagulanzen erhalten. Eine sorgfältige Überwachung von Patienten, die entsprechend der üblichen medizinischen Praxis antikoaguliert werden, wird empfohlen.

Im Falle einer Blutung im Bereich der Atemwege sollte der verschreibende Arzt regelmäßig eine Nutzen-Risiko-Analyse hinsichtlich der Fortsetzung der Behandlung durchführen.

Die gleichzeitige Anwendung von Riociguat mit starken CYP1A1-Inhibitoren, wie dem Tyrosinkinase-Hemmer Erlotinib, und starken P-Glykoprotein (P-Gp)/Breast Cancer Resistance-Protein (BCRP)-Inhibitoren, wie dem Immunsuppressivum Ciclosporin A, kann die Riociguat-Exposition möglicherweise erhöhen. Diese Arzneimittel sollten mit Vorsicht angewendet werden. Der Blutdruck sollte überwacht und eine Verringerung der Riociguat-Dosis in Erwägung gezogen werden.

Anforderungen an die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen

Aus der Fach- und Gebrauchsinformation ergeben sich keine speziellen Anforderungen an die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen (1).

Interaktionen mit anderen Arzneimitteln und Lebensmitteln

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Nitrate

In einer klinischen Studie potenzierte die höchste Riociguat-Dosis (2,5 mg Tabletten dreimal täglich) die blutdrucksenkende Wirkung von Nitroglycerin (0,4 mg), das 4 und 8 Stunden nach der Riociguat-Einnahme sublingual gegeben wurde. Daher ist die gleichzeitige Anwendung von Riociguat mit Nitraten oder Stickstoffmonoxid-Donatoren (wie z. B. Amylnitrit) in jeglicher Form, einschließlich bestimmter Drogen, sog. „Poppers“, kontraindiziert.

PDE-5-Hemmer

Präklinische Studien an Tiermodellen zeigten eine additive systemische blutdrucksenkende Wirkung, wenn Riociguat entweder mit Sildenafil oder Vardenafil kombiniert wurde. Bei steigenden Dosen wurden in einigen Fällen über die additive Wirkung hinausgehende Effekte auf den systemischen Blutdruck beobachtet.

In einer explorativen Studie zu Wechselwirkungen mit 7 PAH-Patienten, die bereits dauerhaft mit Sildenafil behandelt wurden (20 mg dreimal täglich), zeigten Einzeldosen von Riociguat (0,5 mg gefolgt von 1 mg) additive hämodynamische Wirkungen. Riociguat-Dosen über 1 mg wurden in dieser Studie nicht untersucht.

In einer 12-wöchigen Kombinationsstudie wurden 18 PAH-Patienten dauerhaft mit Sildenafil (20 mg dreimal täglich) und Riociguat (1,0 mg bis 2,5 mg dreimal täglich) oder mit Sildenafil allein behandelt. Im (unkontrollierten) Studienteil, der die Langzeitbeobachtung umfasste, führte die gleichzeitige Anwendung von Sildenafil und Riociguat zu einer hohen Rate von Studienabbrüchen, die in den meisten Fällen durch eine Hypotonie begründet waren. Es gab keine Hinweise auf eine vorteilhafte klinische Wirkung dieser Kombination in der untersuchten Population.

Die gleichzeitige Anwendung von Riociguat mit PDE-5-Hemmern (wie z. B. Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil) ist kontraindiziert.

RESPITE war eine 24wöchige, unkontrollierte Studie zur Untersuchung der Umstellung von PDE-5-Hemmern auf Riociguat bei 61 erwachsenen PAH Patienten, die stabil auf PDE-5-Hemmer eingestellt waren. Alle Patienten gehörten der WHO Funktionsklasse III an und 82 % erhielten eine Hintergrundtherapie mit einem Endothelin-Rezeptorantagonisten (ERA). Für die Umstellung von PDE-5-Hemmern zu Riociguat betrug die mediane behandlungsfreie Zeit für Sildenafil 1 Tag und für Tadalafil 3 Tage. Insgesamt war das in der Studie beobachtete Sicherheitsprofil mit dem der pivotalen Studien vergleichbar, während der Umstellung wurden keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse berichtet. Bei 6 Patienten (10 %) wurde mindestens ein Ereignis mit Verschlechterung des klinischen Zustands beobachtet, einschließlich zweier Todesfälle, die nicht mit der Studienmedikation in Zusammenhang standen. Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert deuteten auf positive Effekte bei

ausgewählten Patienten hin, z. B. Verbesserung der 6MWD (+31 m), der Konzentrationen des Nterminalen Prohormons des natriuretischen Peptids vom Typ B (NTproBNP) (347 pg/ml) sowie der WHO Funktionsklassen I/II/III/IV, % (2/52/46/0) und des Herzindex (+0,3 l/min/m²).

Warfarin/Phenprocoumon

Die gleichzeitige Behandlung mit Riociguat und Warfarin führte zu keiner Veränderung der durch das Antikoagulans beeinflussten Prothrombinzeit. Bei der gleichzeitigen Anwendung von Riociguat mit anderen Cumarin-Derivaten (z. B. Phenprocoumon) wird ebenfalls von keiner Änderung der Prothrombinzeit ausgegangen.

In vivo wurde gezeigt, dass es zu keinen pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Riociguat und dem CYP2C9-Substrat Warfarin kommt.

Acetylsalicylsäure

Riociguat hatte bei Menschen weder zusätzlichen Einfluss auf die durch Acetylsalicylsäure verlängerte Blutungszeit, noch beeinträchtigte es die Thrombozytenaggregation.

Wirkungen anderer Substanzen auf Riociguat

Die Elimination von Riociguat erfolgt hauptsächlich durch Cytochrom P450 (CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5, CYP2J2) vermittelte oxidative Verstoffwechselung, direkte biliäre/fäkale Ausscheidung von unverändertem Riociguat sowie renale Ausscheidung von unverändertem Riociguat durch glomeruläre Filtration.

Gleichzeitige Anwendung mit starken „Multi-Pathway-Inhibitoren“ für Cytochrom P450 (CYP)-Proteine und das P-Glykoprotein (P-Gp)/Breast Cancer Resistance-Protein (BCRP)

Hochaktive antiretrovirale Therapie (HAART)

Abacavir, Rilpivirin, Efavirenz, Ritonavir, Cobicistat und Elvitegravir hemmten *in vitro* CYP1A1 und den Stoffwechsel von Riociguat in der aufgelisteten Reihenfolge, mit Abacavir als stärkstem Inhibitor. Cobicistat, Ritonavir, Atazanavir und Darunavir werden zusätzlich als CYP3A-Inhibitor eingestuft. Darüber hinaus zeigte Ritonavir eine Hemmung von P-Gp.

Die Auswirkungen von HAART (einschließlich verschiedener Kombinationen von Abacavir, Atazanavir, Cobicistat, Darunavir, Dolutegravir, Efavirenz, Elvitegravir, Emtricitabin, Lamivudin, Rilpivirin, Ritonavir und Tenofovir) auf die Riociguat-Exposition wurden in einer speziellen Studie an HIV-Patienten untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von HAART-Kombinationen führte zu einem Anstieg der mittleren AUC von Riociguat auf bis zu etwa 160 % und einem Anstieg der mittleren C_{max} um circa 20 %. Das bei HIV-Patienten beobachtete Sicherheitsprofil bei Einnahme einer Einzeldosis von 0,5 mg Riociguat zusammen mit verschiedenen Kombinationen von HIV-Medikamenten, die in der HAART verwendet werden, war im Allgemeinen mit anderen Patientengruppen vergleichbar.

Um das Risiko einer Hypotonie bei Beginn der Behandlung mit Adempas bei Patienten zu verringern, die stabile Dosen starker „Multi-Pathway-Inhibitoren“ für CYP-Proteine (insbesondere CYP1A1 und CYP3A4) und P-Gp/BCRP, z. B. die in HAART verwendeten, sollte eine verringerte Anfangsdosis in Betracht gezogen werden. Es wird empfohlen, diese Patienten auf Anzeichen und Symptome einer Hypotonie zu überwachen.

Antimykotika

Ketoconazol, das als starker Inhibitor von CYP3A4 und P-Gp eingestuft wird, hat sich *in vitro* als „Multi-Pathway-Inhibitor“ für CYP-Proteine und P-Gp/BCRP mit Auswirkungen auf den Stoffwechsel und die Ausscheidung von Riociguat erwiesen. Die gleichzeitige Anwendung von 400 mg Ketoconazol einmal täglich führte zu einem Anstieg der mittleren AUC von Riociguat um 150 % (bis zu einem Bereich von 370 %) und einem Anstieg der mittleren C_{max} um 46 %. Die terminale Halbwertszeit erhöhte sich von 7,3 auf 9,2 Stunden und die Gesamtkörperclearance verringerte sich von 6,1 auf 2,4 l/h.

Um das Risiko einer Hypotonie bei Beginn der Behandlung mit Adempas bei Patienten zu verringern, die stabile Dosen starker „Multi-Pathway-Inhibitoren“ für CYP-Proteine (insbesondere CYP1A1 und CYP3A4) und P-Gp/BCRP, z. B. Ketoconazol, Posaconazol oder Itraconazol, erhalten, sollte eine verringerte Anfangsdosis in Betracht gezogen werden. Es wird empfohlen, diese Patienten auf Anzeichen und Symptome einer Hypotonie zu überwachen.

Gleichzeitige Anwendung mit anderen Inhibitoren für CYP-Proteine und P-Gp/BCRP

Arzneimittel, die starke P-Gp/BCRP-Inhibitoren sind, wie z. B. das Immunsuppressivum Ciclosporin A, sollten mit Vorsicht angewendet werden.

Inhibitoren der UDP-Glykosyltransferasen (UGT) 1A1 und 1A9 können möglicherweise die Exposition des Riociguat-Metaboliten M-1, der pharmakologisch aktiv ist (pharmakologische Aktivität: 1/10 bis 1/3 von Riociguat), erhöhen. Bei gleichzeitiger Anwendung dieser Substanzen ist die Empfehlung zur Dosistitration zu beachten.

Von den *in vitro* untersuchten rekombinanten CYP-Isoformen katalysierte CYP1A1 die Bildung des Hauptmetaboliten von Riociguat am wirksamsten. Die Klasse der Tyrosinkinase-Hemmer wurde als potente Inhibitoren von CYP1A1 identifiziert, wobei Erlotinib und Gefitinib *in vitro* die stärkste Hemmwirkung aufwiesen. Arzneimittel-Wechselwirkungen durch Hemmung von CYP1A1 können daher zu einer erhöhten Riociguat-Exposition führen, insbesondere bei Rauchern. Starke CYP1A1-Inhibitoren sollten mit Vorsicht angewendet werden.

Gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die den gastralen pH-Wert erhöhen

Riociguat zeigt bei neutralem pH eine verringerte Löslichkeit im Vergleich zu saurem Medium. Die gleichzeitige Behandlung mit Arzneimitteln, die den pH-Wert des oberen Gastrointestinaltraktes erhöhen, kann möglicherweise zu einer niedrigeren oralen Bioverfügbarkeit führen.

Die gleichzeitige Anwendung des Antazidums Aluminiumhydroxid/Magnesiumhydroxid verringerte die mittlere AUC von Riociguat um 34 % und die mittlere C_{max} um 56 %. Antazida sollten mindestens 2 Stunden vor oder 1 Stunde nach Riociguat eingenommen werden.

Gleichzeitige Anwendung mit CYP3A4-Induktoren

Bosentan, bekannt als ein mittelstarker CYP3A4-Induktor, führte zu einer Verringerung der Steady-State-Konzentrationen von Riociguat im Plasma um 27 % bei Patienten mit PAH. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Bosentan ist die Empfehlung zur Dosistitration zu beachten.

Die gleichzeitige Anwendung von Riociguat mit starken CYP3A4-Induktoren (z. B. Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital oder Johanniskraut) kann möglicherweise auch zu einer verringerten Plasmakonzentration von Riociguat führen. Bei gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP3A4-Induktoren ist die Empfehlung zur Dosistitration zu beachten.

Rauchen

Bei Rauchern ist die Riociguat-Exposition um 50-60 % verringert. Patienten wird daher geraten, mit dem Rauchen aufzuhören.

Wirkungen von Riociguat auf andere Substanzen

Riociguat und sein Hauptmetabolit sind *in vitro* starke CYP1A1-Inhibitoren. Daher können bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die hauptsächlich durch CYP1A1-vermittelte Biotransformation eliminiert werden, wie z. B. Erlotinib oder Granisetron, klinisch relevante Wechselwirkungen zwischen den Arzneimitteln nicht ausgeschlossen werden.

Riociguat und sein Hauptmetabolit haben in therapeutischen Plasmakonzentrationen *in vitro* weder eine hemmende noch induzierende Wirkung auf die wichtigsten CYP-Isoformen (einschließlich CYP3A4) oder Transporter (z. B. P-Gp/BCRP).

Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln

Die Tabletten können im Allgemeinen zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Für Patienten mit Neigung zu Hypotonie werden als Vorsichtsmaßnahme Wechsel zwischen einer Adempas-Einnahme zu den Mahlzeiten und unabhängig von den Mahlzeiten nicht empfohlen, da die Plasmaspitzenkonzentrationen von Riociguat nach Mahlzeiten-unabhängiger Einnahme erhöht sind im Vergleich zu einer Einnahme zu den Mahlzeiten.

Die absolute Bioverfügbarkeit von Riociguat ist hoch (94 %). Riociguat wird rasch resorbiert, wobei maximale Konzentrationen (C_{max}) 1-1,5 Stunden nach Tabletteneinnahme erreicht werden. Die gleichzeitige Einnahme mit Nahrungsmitteln verringerte die AUC von Riociguat leicht, C_{max} wurde um 35 % reduziert.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen als zuvor beschrieben.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Folgende Angaben befinden sich in Annex II, Abschnitt B (BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH) (2):

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung.

Folgende Angaben befinden sich in Annex II, Abschnitt C (SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN) (2):

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (European Reference Dates and Frequency of PSUR Submission [EURD]-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen als die zuvor genannten.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Folgende Angaben befinden sich in Annex II, Abschnitt D (BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS) (2):

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittelagentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen/Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen als die zuvor genannten.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Sicherheitsbedenken und die zugehörigen Maßnahmen zur Risikominimierung, die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans aufgeführt sind, werden in der folgenden Tabelle 3-18 dargestellt.

Tabelle 3-18: Maßnahmen zur Risikominimierung (3)

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Bedeutendes identifiziertes Risiko: Hypotonie	Dosistitrationsschema beschrieben in Abschnitt 4.2 der Fachinformation Dosierung und Art der Anwendung beschrieben in Abschnitt 4.2 der Fachinformation Gegenanzeigen in Abschnitt 4.3 der Fachinformation Warnhinweise in Abschnitt 4.4 der Fachinformation Aufgeführt in Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen) der Fachinformation Verschreibungspflichtiges Arzneimittel Die Behandlung sollte nur durch einen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Behandlung der CTEPH oder PAH hat.	Keine beabsichtigt
Bedeutendes identifiziertes Risiko: Störungen der oberen gastrointestinalen Motilität	Aufgeführt in Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen) der Fachinformation Verschreibungspflichtiges Arzneimittel Die Behandlung sollte nur durch einen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Behandlung der CTEPH oder PAH hat.	Keine beabsichtigt
Bedeutendes identifiziertes Risiko: Verschlechterung einer pulmonalen veno-okklusiven Erkrankung	Warnhinweise in Abschnitt 4.4 der Fachinformation Verschreibungspflichtiges Arzneimittel Die Behandlung sollte nur durch einen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Behandlung der CTEPH oder PAH hat.	Keine beabsichtigt
Bedeutendes identifiziertes Risiko: schwerwiegende Hämoptoe / Lungenblutung	Warnhinweise in Abschnitt 4.4 der Fachinformation Aufgeführt in Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen) der Fachinformation Verschreibungspflichtiges Arzneimittel Die Behandlung sollte nur durch einen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Behandlung der CTEPH oder PAH hat.	Keine beabsichtigt

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Bedeutendes identifiziertes Risiko: Anwendung außerhalb des bestimmungsgemäßen Gebrauchs bei Patienten mit IIP, mit oder ohne PH	Gegenanzeigen in Abschnitt 4.3 der Fachinformation Abschnitt 5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften, unter „Klinische Wirksamkeit und Sicherheit“ wird der vorzeitige Abbruch der RISE-IIP-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Riociguat bei Patienten mit symptomatischer pulmonaler Hypertonie verbunden mit idiopathischen interstitiellen Pneumonien (PH-IIP) eingefügt. Verschreibungspflichtiges Arzneimittel Die Behandlung sollte nur durch einen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Behandlung der CTEPH oder PAH hat.	Ein DHPC-Brief wurde in Umlauf gebracht, um über die neue Kontraindikation bei Patienten mit PH-IIP zu informieren.
Bedeutendes potentiell Risiko: Blutung	Warnhinweise in Abschnitt 4.4 der Fachinformation Verschreibungspflichtiges Arzneimittel Die Behandlung sollte nur durch einen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Behandlung der CTEPH oder PAH hat.	Keine beabsichtigt
Bedeutendes potentiell Risiko: Embryo-fetale Toxizität	Gegenanzeigen in Abschnitt 4.3 der Fachinformation Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit in Abschnitt 4.6 der Fachinformation Präklinische Daten zur Sicherheit in Abschnitt 5.3 der Fachinformation Verschreibungspflichtiges Arzneimittel Die Behandlung sollte nur durch einen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Behandlung der CTEPH oder PAH hat.	Keine beabsichtigt
Bedeutendes potentiell Risiko: Medikationsfehler	Kennzeichnung in Fachinformation: nicht zutreffend Verschreibungspflichtiges Arzneimittel Die Behandlung sollte nur durch einen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Behandlung der CTEPH oder PAH hat.	Keine beabsichtigt

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	Jede Dosisstärke ist zur dreimal täglichen Einnahme als einzelne Tablette verfügbar. Zur Unterscheidung zwischen den verschiedenen Dosisstärken wird eine Farbkodierung an Blister und Umverpackung angewendet. Die Tabletten haben eine spezifische, unverkennbare Farbkennzeichnung und sind zusätzlich mit der Dosisstärke gekennzeichnet.	
Bedeutendes potentiell Risiko: Nierenversagen	Aufgeführt in Abschnitt 4.2 der Fachinformation Warnhinweise in Abschnitt 4.4 der Fachinformation Beschrieben in Abschnitt 5.2 der Fachinformation Verschreibungspflichtiges Arzneimittel Die Behandlung sollte nur durch einen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Behandlung der CTEPH oder PAH hat.	Keine beabsichtigt
Bedeutendes potentiell Risiko: Anwendung außerhalb des bestimmungsgemäßen Gebrauchs bei Patienten jünger als 18 Jahre	Aufgeführt in Abschnitt 4.2 der Fachinformation Beschrieben in Abschnitt 5.2 der Fachinformation Präklinische Daten zur Sicherheit in Abschnitt 5.3 der Fachinformation Verschreibungspflichtiges Arzneimittel Die Behandlung sollte nur durch einen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Behandlung der CTEPH oder PAH hat.	Keine beabsichtigt
Bedeutendes potentiell Risiko: Behandlung von Patienten mit vorbestehendem Vorhofflimmern	Kennzeichnung in Fachinformation: nicht zutreffend Verschreibungspflichtiges Arzneimittel Die Behandlung sollte nur durch einen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Behandlung der CTEPH oder PAH hat.	Keine beabsichtigt
Bedeutendes potentiell Risiko: Knochenveränderungen und Frakturen	Kennzeichnung in Fachinformation: nicht zutreffend Verschreibungspflichtiges Arzneimittel	Keine beabsichtigt

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	Die Behandlung sollte nur durch einen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Behandlung der CTEPH oder PAH hat.	
Bedeutendes potentiell Risiko: Begleitendes Rauchen (Induktion von CYP1A1)	Aufgeführt in Abschnitt 4.2 der Fachinformation Warnhinweise in Abschnitt 4.4 der Fachinformation Beschrieben in Abschnitt 4.5 der Fachinformation Beschrieben in Abschnitt 5.2 der Fachinformation Verschreibungspflichtiges Arzneimittel Die Behandlung sollte nur durch einen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Behandlung der CTEPH oder PAH hat.	Keine beabsichtigt
Fehlende Information: Patienten mit systolischem Blutdruck < 95mmHg zu Behandlungsbeginn	Gegenanzeigen in Abschnitt 4.3 der Fachinformation Warnhinweise in Abschnitt 4.4 der Fachinformation Verschreibungspflichtiges Arzneimittel Die Behandlung sollte nur durch einen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Behandlung der CTEPH oder PAH hat.	Keine beabsichtigt
Fehlende Information: Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C)	Gegenanzeigen in Abschnitt 4.3 der Fachinformation Aufgeführt in Abschnitt 4.2 der Fachinformation Warnhinweise in Abschnitt 4.4 der Fachinformation Beschrieben in Abschnitt 5.2 der Fachinformation Verschreibungspflichtiges Arzneimittel Die Behandlung sollte nur durch einen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Behandlung der CTEPH oder PAH hat.	Keine beabsichtigt
Fehlende Information: Patienten mit Kreatinin-clearance < 30ml/min oder Dialyse	Aufgeführt in Abschnitt 4.2 der Fachinformation Warnhinweise in Abschnitt 4.4 der Fachinformation Beschrieben in Abschnitt 5.2 der Fachinformation	Keine beabsichtigt

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	Verschreibungspflichtiges Arzneimittel Die Behandlung sollte nur durch einen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Behandlung der CTEPH oder PAH hat.	
Fehlende Information: Schwangerschaft und Stillzeit	Gegenanzeigen in Abschnitt 4.3 der Fachinformation Aufgeführt in Abschnitt 4.6 der Fachinformation Beschrieben in Abschnitt 5.3 der Fachinformation Verschreibungspflichtiges Arzneimittel Die Behandlung sollte nur durch einen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Behandlung der CTEPH oder PAH hat.	Keine beabsichtigt
Fehlende Information: Patienten jünger als 18 Jahre	Aufgeführt in Abschnitt 4.2 der Fachinformation Beschrieben in Abschnitt 5.2 der Fachinformation Beschrieben in Abschnitt 5.3 der Fachinformation Verschreibungspflichtiges Arzneimittel Die Behandlung sollte nur durch einen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Behandlung der CTEPH oder PAH hat.	Keine beabsichtigt
Fehlende Information: Patienten mit CTEPH oder PAH in der WHO-Funktionsklasse IV	Anwendungsgebiete in Abschnitt 4.1 der Fachinformation Verschreibungspflichtiges Arzneimittel Die Behandlung sollte nur durch einen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Behandlung der CTEPH oder PAH hat.	Keine beabsichtigt
Fehlende Information: Langzeitsicherheit in der klinischen Praxis	Verschreibungspflichtiges Arzneimittel Die Behandlung sollte nur durch einen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Behandlung der CTEPH oder PAH hat.	Keine beabsichtigt
Fehlende Information: Patienten mit unkontrollierter Hypertonie	Kennzeichnung in Fachinformation: nicht zutreffend	Keine beabsichtigt

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	Verschreibungspflichtiges Arzneimittel Die Behandlung sollte nur durch einen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Behandlung der CTEPH oder PAH hat.	
CTEPH: chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie; CYP: Cytochrom P450; DHPC: Direct Health Care Professional Communication (Rote Hand Brief); PAH: Pulmonal arterielle Hypertonie; PH-IIP: PH assoziiert mit idiopathischen interstitiellen Pneumonien; WHO: World Health Organization		

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen als die bisher genannten.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es gibt keine Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung, die über die oben genannten Maßnahmen hinausgehen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen als die bisher genannten.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die in Abschnitt 3.4 verwendeten Quellen sind ausschließlich Dokumente aus dem zum Zeitpunkt der Erstellung des vorliegenden Dossiers aktuell genehmigten Zulassungsdossiers, oder weitere von den Zulassungsbehörden erstellte Dokumente.

Die in Abschnitt 3.4.1 enthaltenen Informationen entstammen ausschließlich der zum Zeitpunkt der Erstellung des vorliegenden Dossiers aktuell genehmigten Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) Adempas®. Die Informationen aus der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) Adempas® wurden zur bestmöglichen Darstellung nach den in diesem Abschnitt erforderlichen Gesichtspunkten entsprechend aufgeführt. Zur besseren Lesbarkeit wurden die Verweise auf andere Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) Adempas® hier nicht übernommen. Die vollständige Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) Adempas® ist als Referenz diesem Dossier beigelegt.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. MSD SHARP & DOHME GMBH. Fachinformation Adempas® Filmtabletten. Stand Februar 2019.
2. Bayer AG. Adempas: EPAR - Product Information. Last updated 29.04.2019. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/adempas-epar-product-information_de.pdf. [Zugriff am: 04.02.2020]
3. Bayer Pharma AG. EU Risk Management Plan (RMP) Adempas® BAY 63-2521 (Riociguat). Version 6.2. 16. Januar 2017.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-19 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-19: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
	Nicht zutreffend	-	-

Wie in Abschnitt 3.3.4 bereits beschrieben, fallen bei der Anwendung von Riociguat keine zusätzlichen GKV Leistungen an, auch keine ärztlichen Leistungen, die eine Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes erforderlich machen würden.

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Angaben zu ärztlichen Leistungen entstammen der aktuellen Fachinformation für Riociguat (Adempas®) mit dem Stand Februar 2019 (1).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-18, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-18 bei.

Nicht zutreffend.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Nicht zutreffend.

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. MSD SHARP & DOHME GMBH. Fachinformation Adempas® Filmtabletten. Stand Februar 2019.