

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Riociguat (Adempas®)

Bayer Vital GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 24.04.2014

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	8
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	8
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	9
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	10
2.4 Referenzliste für Modul 2	10

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Wirkmechanismen der zurzeit zugelassenen Wirkstoffgruppen in Deutschland (vereinfacht nach O‘Callaghan et al.) (3).....	8

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AC	Adenylatzyklase
AMP	Adenosinmonophosphat
ATC	Anatomisch-therapeutisch-chemisch
ATP	Adenosinriphosphat
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
cGMP	zyklisches Guanosinmonophosphat
CTEPH	Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie
ECE-1	Endothelin-konvertierendes Enzym 1
eNOS	Endotheliale NO-Synthase
ERA	Endothelinrezeptorantagonist
ETA	Endothelinrezeptor Typ A
ETB	Endothelinrezeptor Typ B
GMP	Guanosinmonophosphat
GTP	Guanosinriphosphat
mg	Milligramm
NO	Stickstoffmonoxid
PAH	Pulmonal arterielle Hypertonie
PDE-5	Phosphodiesterase 5
PGIS	Prostaglandin I-Synthase
PZN	Pharmazentralnummer
sGC	lösliche Guanylatzyklase (soluble guanylate cyclase)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organisation)

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Riociguat
Handelsname:	Adempas®
ATC-Code:	C02KX05

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
10284240	EU/1/13/907/001	0,5mg	42
10002833	EU/1/13/907/004	1,0mg	42
10002856	EU/1/13/907/005	1,0mg	84
10002862	EU/1/13/907/007	1,5mg	42
10002879	EU/1/13/907/008	1,5mg	84
10002885	EU/1/13/907/010	2,0mg	42
10002891	EU/1/13/907/011	2,0mg	84
10002916	EU/1/13/907/013	2,5mg	42
10002922	EU/1/13/907/014	2,5mg	84

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

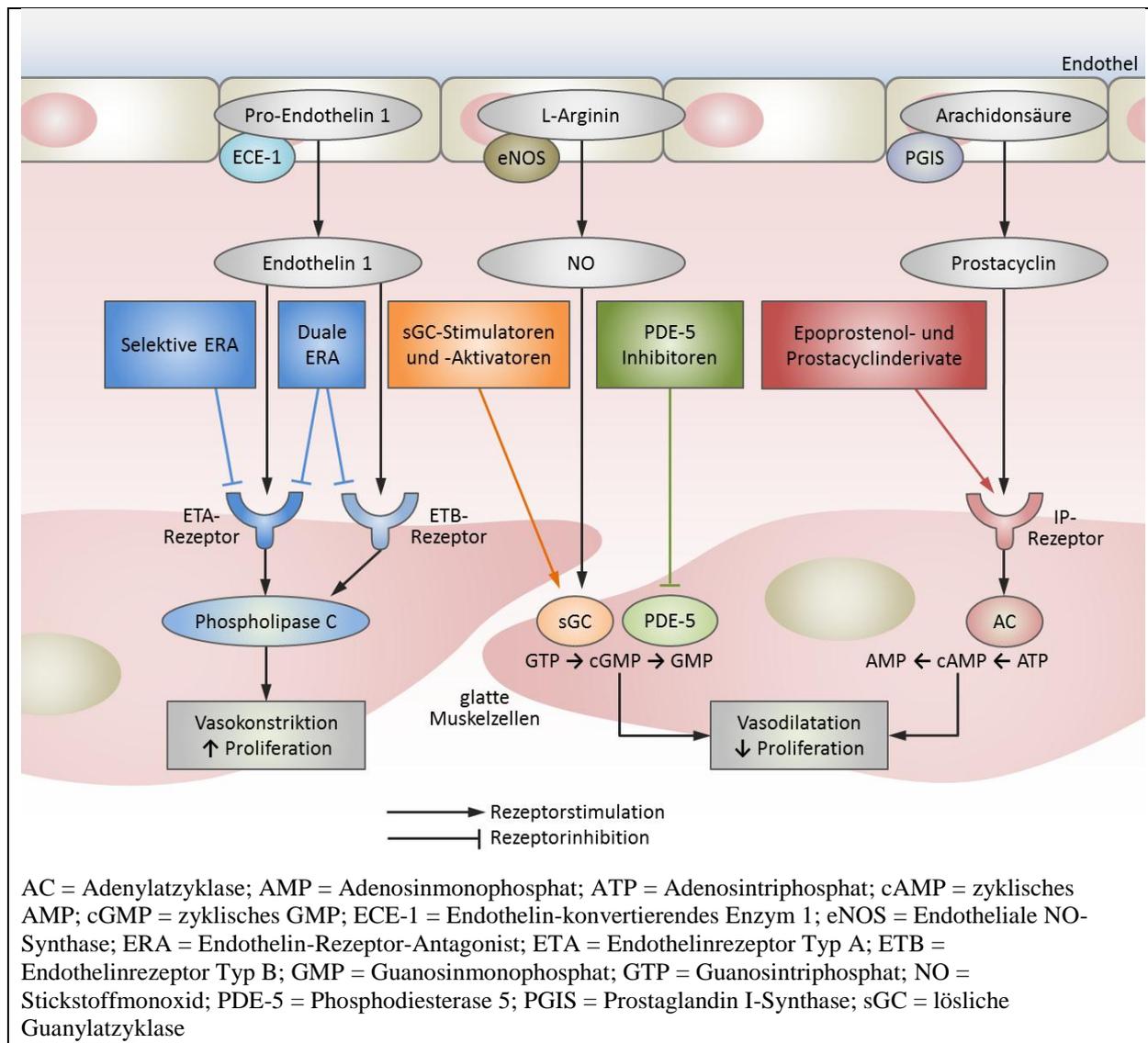
Die lösliche Guanylatzyklase (Soluble guanylate cyclase (sGC)) ist ein Schlüsselenzym im Stickstoffmonoxid (NO)-Signalweg in den Lungenarterien. NO wird aus Arginin durch NO-Synthetasen gebildet und hat eine herausragende Rolle in der Steuerung vieler zellulärer Funktionen und Organfunktionen (1).

Die sGC ist der physiologische Rezeptor für NO. Durch die Bindung von NO an die sGC wird der Botenstoff zyklisches GMP (cGMP) hergestellt. Durch cGMP wird die Wirkung von NO in der Regulation vieler vaskulärer Prozesse im Herzkreislaufsystem vermittelt. Hierzu gehören Vasodilation durch Relaxation der glatten Muskelzellen der Gefäße sowie die Hemmung der Zunahme glatter Muskelzellen, Hemmung von Fibrosierungs- und Entzündungsprozessen und der Plättchenaggregation. Bei Störungen im NO-sGC-cGMP-Signalweg kommt es daher zu pathologischem Gefäßumbau (1).

Zur Pathophysiologie der pulmonalen Hypertonie gehört die gestörte Funktion des NO-sGC-cGMP-Signalwegs. Der körpereigene Stimulator der sGC, das NO, liegt bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie in verminderter Konzentration vor. Außerdem kann die Funktion der sGC gestört sein, und der Botenstoffes cGMP kann vermehrt abgebaut werden (1).

Pharmakologische Stimulatoren der sGC sind eine neuartige Substanzklasse, die die sGC direkt über einen zweifachen Wirkansatz stimulieren können. Riociguat ist der erste Vertreter dieser neuen Substanzklasse. Riociguat bindet an einer anderen Stelle als das körpereigene NO an die sGC und kann so die sGC Aktivität völlig unabhängig von NO stimulieren. Außerdem kann Riociguat aber auch synergistisch mit NO wirken, indem es das Enzym sGC

stabilisiert und so die Wirkung von NO unterstützt. Die duale Wirkung resultiert daher in einem additiven Effekt auf die cGMP-Synthese (1).



Weitere Wirkmechanismen

Endothelin ist ein potenter pulmonaler Vasokonstriktor, der außerdem die Zellproliferation stimuliert. Die Synthese verläuft in mehreren Schritten. Die Vorstufe Pro-Endothelin-1 wird durch das Endothelin-konvertierende Enzym (ECE) gespalten, und es entstehen verschiedene Isoformen des Endothelins. In Abbildung 2-1 ist das biologisch aktive ET-1 gezeigt. Endothelin kann an zwei unterschiedlichen Rezeptoren (ETA und ETB) binden, und in der Folge kommt es zur Vasokonstriktion und Zellproliferation. Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA) können entweder selektiv einen der beiden oder auch beide Rezeptoren gleichermaßen (duale Rezeptor-Antagonisten) blockieren (2-4).

In den Endothelzellen der Gefäße wird aus Arachidonsäure über die Prostaglandin-I-Synthase (PGIS) Prostazyklin gebildet. Dieses bindet an den Prostazyklin-Rezeptor der glatten Muskulatur der Gefäße (IP-Rezeptor) und führt über eine Erhöhung des intrazellulären cAMPs zu einer pulmonalen Vasodilatation sowie Hemmung der Zellproliferation (2-4).

Abbildung 2-1: Wirkmechanismen der zurzeit zugelassenen Wirkstoffgruppen in Deutschland (vereinfacht nach O'Callaghan et al.) (3)

Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die direkte Stimulation der sGC hat gegenüber anderen Modulatoren des NO-sGC-cGMP-Signalwegs Vorteile. Inhaliertes NO und oral verfügbare NO-Donatoren sind u.a. durch die Anwendung und Toleranzentwicklung limitiert. Die Wirkung der Phosphodiesterase 5-Inhibitoren, die den Abbau von cGMP verhindern, ist von der Menge des verfügbaren cGMPs abhängig, während Riociguat direkt die Synthese von cGMP stimuliert, und zwar unabhängig von NO, aber auch synergistisch mit NO. Die Stimulation der sGC und somit die Synthese von cGMP kann also unabhängig von der Verfügbarkeit von körpereigenem NO stattfinden. In NO-Mangelsituationen ist dies von entscheidendem Vorteil (1).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Adempas ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten der WHO Funktionsklassen (FK) II bis III mit <ul style="list-style-type: none"> • inoperabler CTEPH, • persistierender oder rezidivierender CTEPH nach chirurgischer Behandlung, zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit.	ja	27.03.2014	A
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 Bindegewebserkrankung assoziierten PAH nachgewiesen.	ja	27.03.2014	B
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die in Tabelle 2-3 gemachten Angaben wurden den Zulassungsdokumenten der Europäischen Kommission entnommen.

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Entfällt	Entfällt

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Entfällt.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Der ATC-Code wurde der ATC-Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) für 2015 entnommen (5). Die Zulassungsnummern wurden dem Annex IIIa des Tag-210-Berichts entnommen (6). Der Wortlaut der Anwendungsgebiete wurde der Fachinformation entnommen (6).

Die Beschreibung des Wirkmechanismus basiert auf der Publikation von Stasch et al. (1). Abbildung 2-1 basiert auf der Publikation von O’Callaghan et al. (3). Sie wurde übersetzt und um irrelevante Wirkmechanismen (da bisher nicht zugelassen) bereinigt.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten 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. Stasch JP, Evgenov OV. Soluble guanylate cyclase stimulators in pulmonary hypertension. *Handb Exp Pharmacol.* 2013;218:279-313.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

2. Rosenkranz S. Pulmonale Hypertonie - Sonderdruck aus Erdmann, Klinische Kardiologie, 8. Auflage, 2011 2011.
3. O'Callaghan DS, Savale L, Montani D, Jais X, Sitbon O, Simonneau G, et al. Treatment of pulmonary arterial hypertension with targeted therapies. Nat Rev Cardiol. 2011 Sep;8(9):526-38.
4. Frumkin LR. The pharmacological treatment of pulmonary arterial hypertension. Pharmacol Rev. 2012 Jul;64(3):583-620.
5. World Health Organization (WHO). New ATC. Oslo2013 [13.02.2014]; Available from: http://www.whooc.no/atc/lists_of_new_atc_ddds_and_altera/new_atc/.
6. Europäische Kommission. Durchführungsbeschluss der Kommission vom 27.03.2014 über die Genehmigung für das Inverkehrbringen des Humanarzneimittels für seltene Leiden "Adempas - Riociguat" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates 2014.