

**Dossier zur Nutzenbewertung  
gemäß § 35a SGB V**

*Riociguat (Adempas®)*

Bayer Vital GmbH

**Modul 3 A**

*Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie  
(CTEPH)*

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

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>8</b>
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.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	21
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	25
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	32
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	37
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	38
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	40
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	44
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	44
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	46
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	47
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	48
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	51
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	52
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	53
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	55
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	55
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation .....	55
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	60
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	61
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	62
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	77
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	77
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	77

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Häodynamische Definition der pulmonalen Hypertonie (nach Hoeper et al.) (1) .....	13
Tabelle 3-2: WHO-Klassifikation der klinischen Symptomatik von Patienten mit pulmonaler Hypertonie (in Anlehnung an die NYHA-Klassifikation der Dyspnoe bei chronischer Herzinsuffizienz) (aus Grünig et al.) (6) .....	14
Tabelle 3-3: Unabhängige Risikofaktoren für CTEPH (nach Wilkens et al.) (9) .....	21
Tabelle 3-4: Berechnung der inzidenten Fälle mit CTEPH in der GKV .....	27
Tabelle 3-5: Berechnung der erwachsenen inzidenten Fälle mit LE in der GKV in Deutschland (Stichtag 01.07.2013) .....	28
Tabelle 3-6: Bevölkerungsvorausberechnung für die Jahre 2015 bis 2020 in den erwachsenen Alterskohorten, Angaben in 1.000 („Variante 1-W2 AG“) (44) .....	30
Tabelle 3-7: Vorausberechnung der inzidenten LE-Fälle für die Jahre 2015-2020. Basierend auf der alters- und geschlechtsspezifischen Inzidenz von Kröger et al (37) und der Bevölkerungsvorausberechnung aus Tabelle 3-6.....	31
Tabelle 3-8: Vorausberechnung der inzidenten und prävalenten Fälle mit CTEPH in Deutschland für die Jahre 2015 bis 2020 .....	32
Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	32
Tabelle 3-10: Berechnung der Anzahl an inzidenten Patienten mit CTEPH in der Zielpopulation. Angegeben sind nur die für die Herleitung der Zielpopulation relevanten Populationen.....	36
Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	37
Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	45
Tabelle 3-13: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	46
Tabelle 3-14: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	47
Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	48
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	49
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	50
Tabelle 3-18: 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).....	51

Tabelle 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)..... 52

Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel (pro Patient und insgesamt) nach Anwendung der erwarteten Versorgungsanteile ..... 53

Tabelle 3-21: Maßnahmen zur Risikominimierung (2)..... 63

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: Klassifikation der pulmonalen Hypertonie nach Simonneau et al. (7).....	16
Abbildung 3-2: Diagnostischer Algorithmus nach Hoeper et al. (1) .....	18
Abbildung 3-3: Hypothese der Pathophysiologie (9, 11).....	20
Abbildung 3-4: CTEPH Behandlungsalgorithmus (21).....	23
Abbildung 3-5: Rechenweg der inzidenten und prävalenten Fälle mit CTEPH in der GKV (s. Erläuterungen im Text) .....	27
Abbildung 3-6: Schema zur Ermittlung der Zielpopulation.....	34

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
APAH	Assoziierte pulmonale arterielle Hypertonie
ATC	Anatomisch-therapeutisch-chemisch
AUC	Fläche unter der Kurve (area under curve)
BGA	Blutgasanalyse
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BCRP	Breast Cancer Resistance-Protein
CHD	Angeborener Herzfehler (congenital heart defect)
C <sub>max</sub>	Maximale Konzentration
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (Chronic Obstructive Pulmonary Disease)
CTD	Bindegewebserkrankung (connective tissue disease)
CTEPH	Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie
CYP	Cytochrom P
DDD	Defined Daily Dose
DLCO	Kohlenmonoxid-Transferfaktor (diffusion capacity of the lung)
DRG	Diagnosis-Related Groups
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EG	Europäische Gemeinschaft
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FC	Funktionsklasse (functional class)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HRCT	Hochauflösende Computertomographie (high resolution computer tomography)
HZV	Herzzeitvolumen
ICD	International Classification of Diseases
ILD	Interstetielle Lungenerkrankung
IPAH	Idiopatische pulmonale arterielle Hypertonie
IU	International Unit

KI	Konfidenzintervall
LE	Lungenembolie
mg	Milligramm
mmHg	Millimeter Quecksilber - Einheit zur Blutdruckmessung
NO	Stickstoffmonoxid
NYHA	New York Heart Association
ONG	Obere Normgrenze
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PA	Pulmonalarterie
PAH	Pulmonal arterielle Hypertonie
PAPm	Pulmonal arterieller Mitteldruck (pulmonary arterial pressure mean)
PAWP	Pulmonal arterieller Verschlussdruck (pulmonary arterial wedge pressure)
PCH	Pulmonal kapilläre Hämangiomatose
PCWP	Pulmonal kapillärer Verschlussdruck (pulmonary capillary wedge pressure)
PDE-5	Phosphodiesterase-5
PDE-5-I	Phosphodiesterase-5-Inhibitor
PEA	Pulmonale Endarteriektomie
P-Gp	P-Glykoprotein
PH	Pulmonale Hypertonie
pH-Wert	Maß für den sauren oder basischen Charakter einer wässrigen Lösung
PSUR	Regelmäßig aktualisierter Bericht über die Unbedenklichkeit von Arzneimitteln (periodic safety update report)
PTPA	perkutane, transluminale, pulmonale Angioplastie (percutaneous transluminal pulmonary angioplasty)
PVOD	Pulmonal veno-okklusive Erkrankung
PVR	Pulmonal vaskulärer Widerstand (pulmonary vascular resistance)
PWP	Pulmonaler Wedge-Druck
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial)
RHC	Rechtsherzkatheter
RMP	Risikomanagementplan (risk-management plan)
RV	Rechter Ventrikel

SGB	Sozialgesetzbuch
sGC-S	lösliche Guanylatzyklase-Stimulator (soluble guanylate cyclase stimulator)
u.a.	unter anderem
UDP	Uridindiphosphat
UGT	UDP-Glykosyltransferase
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
WU	Wood Unit

### 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 ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten der WHO Funktionsklassen (FK) II bis III mit inoperabler chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie (CTEPH) oder persistierender oder rezidivierender CTEPH nach chirurgischer Behandlung zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit.

Riociguat ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 (1). Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 Sozialgesetzbuch V (SGB V) gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V). Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) besagt, dass der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien bestimmt. Abschnitt 3.1 der Dossievorlage zu Modul 3 sei nicht auszufüllen.

### 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).*

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerfO (s. Abschnitt 3.1.1).

*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 auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (s. Abschnitt 3.1.1).

### **3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 0 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (s. Abschnitt 3.1.1).

### **3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 0 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. Europäische Kommission. Entscheidung der Kommission von 20-XII-2007 über die Ausweisung des Arzneimittels "MethyI 4,6-diamino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H -pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinyl(methyl)carbamate" als Arzneimittel für seltene Leiden gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates. Brüssel 2007.

### 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.*

Riociguat ist in zwei Indikationen indiziert:

- für die Behandlung erwachsener Patienten der WHO-FC II bis III mit inoperabler CTEPH oder persistierender oder rezidivierender CTEPH nach chirurgischer Behandlung zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit.
- als Monotherapie oder in Kombination mit Endothelin-Rezeptorantagonisten 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.

PAH und CTEPH sind beides Formen der pulmonalen Hypertonie (PH). Dieses Modul 3A befasst sich mit der Indikation CTEPH.

Der folgende Abschnitt beschreibt zunächst das Krankheitsbild der PH. Es werden Klassifikation, Prognose und Diagnosealgorithmus einleitend beschrieben. Danach wird auf die Untergruppe CTEPH eingegangen und abschließend die Zielpopulation definiert.

#### **Pulmonale Hypertonie (PH)**

##### ***Definition***

PH ist eine chronische progrediente Erkrankung der Blutgefäße der pulmonalen Zirkulation. Es kommt zu Druck- und Widerstandserhöhungen in den Lungengefäßen (pulmonale Hypertonie). Der normale Durchfluss des Blutes durch die Lungenarterien ist gestört. Dadurch muss das rechte Herz das Blut gegen diesen erhöhten Druck durch die Lungen pumpen. Dies führt zu einer chronischen Belastung des rechten Herzens. Eine PH liegt ab einem pulmonal arteriellen Mitteldruck (PAPm) von  $\geq 25$  mmHg vor (1). Ein PAPm von  $14 \pm 3$  mmHg bildet den Normbereich (1-3).

Nach hämodynamischen Kriterien wird die PH in eine präkapilläre und eine postkapilläre Form unterteilt (s. Tabelle 3-1).

Tabelle 3-1: Hämodynamische Definition der pulmonalen Hypertonie (nach Hoeper et al.) (1)

Definition	Charakteristika	WHO-Gruppe (s. Abbildung 3-1)
Pulmonale Hypertonie	PAPm $\geq$ 25 mmHg	Alle Gruppen
Prä-kapilläre PH	PAPm $\geq$ 25 mmHg PAWP* $\leq$ 15 mmHg PVR erhöht ( $>3$ WU)	1 PAH 3 Lungen-/Hypoxieassoziiert 4 CTEPH 5 Andere
Post-kapilläre PH	PAPm $\geq$ 25 mm Hg PAWP* $>$ 15 mm Hg HZV normal oder reduziert	2 Linksherz-assoziiert

CTEPH = chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; HZV = Herzzeitvolumen; PAPm = pulmonal arterieller Mitteldruck; PAWP = pulmonal arterieller Verschlussdruck; PVR = pulmonal vaskulärer Widerstand; WU = Wood Unit

\* Seit dem 5. World Symposium on Pulmonary Hypertension wird PAWP anstelle von PCWP verwendet

### **Rechtsherzinsuffizienz**

Im Laufe der Zeit entwickelt sich meist eine manifeste Rechtsherzinsuffizienz. Das rechte Herz kann nicht auf Dauer gegen den hohen pulmonalen Druck anpumpen. Es kommt zu strukturellen Veränderungen des rechten Herzens mit Hypertrophie (Zunahme/Verdickung der Herzmuskulatur) und Dilatation (Erweiterung). Bei zunehmender Funktionseinschränkung staut sich das Blut vor dem rechten Herzen. Die Rechtsherzinsuffizienz geht einher mit Wasseransammlungen in den Beinen, im Bauch und in der Lunge und kann bei Fortschreiten der Erkrankung zum Tod führen.

### **Klinische Symptome**

Die klinischen Symptome der PH sind oft unspezifisch (4). Zudem beginnt die Erkrankung meist schleichend. Initiale Beschwerden – insbesondere schnelle Ermüdbarkeit und Dyspnoe, die typischerweise zu den ersten Symptomen gehören (4) – werden häufig als Ausdruck einer körperlichen Dekonditionierung fehlgedeutet, wenn nicht konkrete Verdachtsmomente hinsichtlich einer pulmonalen Hypertonie bestehen. Die PH wird daher häufig erst mit einer Verzögerung von einigen Monaten bis Jahren diagnostiziert, nicht selten unterbleibt die Diagnosestellung gänzlich (5). Zu den Symptomen, die auf eine PH hinweisen können, gehören u.a. (5, 6):

- Dyspnoe (Atemnot)
- Müdigkeit und Abgeschlagenheit
- Thoraxschmerzen
- Zyanose (u.a. blaue Lippen)
- Synkopen
- Ödeme
- Zunahme des Bauchumfangs (Aszites)

Mit fortschreitender Erkrankung beeinträchtigen die genannten Beschwerden zunehmend die normalen Alltagsaktivitäten. Im Laufe der Zeit entwickelt sich meist eine manifeste Rechtsherzinsuffizienz. Die Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit wird nach der Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) semiquantitativ erfasst (5) (s. Tabelle 3-2).

Tabelle 3-2: WHO-Klassifikation der klinischen Symptomatik von Patienten mit pulmonaler Hypertonie (in Anlehnung an die NYHA-Klassifikation der Dyspnoe bei chronischer Herzinsuffizienz) (aus Grünig et al.) (6)

<b>WHO-Funktionsklasse</b>	<b>Symptomatik</b>
I	Patienten mit pulmonaler Hypertonie ohne Einschränkung der körperlichen Aktivität. Normale körperliche Belastungen führen nicht zu vermehrter Dyspnoe oder Müdigkeit, thorakalen Schmerzen oder Schwächeanfällen.
II	Patienten mit pulmonaler Hypertonie mit einer leichten Einschränkung der körperlichen Aktivität. Keine Beschwerden in Ruhe. Normale körperliche Aktivität führt zu vermehrter Dyspnoe oder Müdigkeit, thorakalen Schmerzen oder Schwächeanfällen.
III	Patienten mit pulmonaler Hypertonie mit deutlicher Einschränkung der körperlichen Aktivität. Keine Beschwerden in Ruhe. Bereits leichtere als normale Belastungen führen zu Dyspnoe oder Müdigkeit, thorakalen Schmerzen oder Schwächeanfällen.
IV	Patienten mit pulmonaler Hypertonie, die keinerlei körperliche Belastung ohne Beschwerden ausführen können. Zeichen der manifesten Rechtsherzinsuffizienz. Dyspnoe und/oder Müdigkeit können bereits in Ruhe vorhanden sein. Bei geringster Aktivität werden die Beschwerden verstärkt.
WHO = Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)	

Bei der körperlichen Untersuchung können auskultatorisch verschiedene Herzgeräusche auffallen, die wegweisend für eine Rechtsherzbelastung sein können: eine prominente Pulmonaliskomponente des 2. Herztons, ein frühes systolisches Herzgeräusch bei einer Trikuspidalklappeninsuffizienz oder ein diastolisches Herzgeräusch bei einer Pulmonalklappeninsuffizienz. Auch hört man als Folge der rechtsventrikulären Hypertrophie am unteren Sternalrand oft einen vierten Herzton (5).

Darüber hinaus können sich bei fortgeschrittener Erkrankung Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz [Jugularvenenstauung, periphere Ödeme, Hepatomegalie (Vergrößerung der Leber), hepatojugulärer Reflux (Halsvenenstauung bei Druck auf den oberen Bauchraum), Aszites] zeigen. Im Rahmen der Evaluation der Patienten sollte sowohl bei den anamnestischen Angaben als auch bei den körperlichen Untersuchungsbefunden auf weitere Hinweise und Symptome geachtet werden [z. B. Medikamentenanamnese, Orthopnoe

(höchste Atemnot, die nur in aufrechter Haltung und mit Einsatz der Atemhilfsmuskulatur kompensiert werden kann), Nykturie (nächtlicher Harndrang), Raynaud-Phänomen (Gefäßerkrankung), Arthralgien (Gelenkschmerzen), Schnarchen (z.B. im Rahmen eines Schlafapnoesyndroms)], da diese bereits wichtige Hinweise auf Grunderkrankungen geben können, die als Ursache für eine PH in Frage kommen (5).

### ***Struktur und Funktion der pulmonalen Gefäße***

Die pulmonalen Gefäße weisen eine Reihe von Besonderheiten auf, die für die Pathogenese (Entstehung) der PH wie auch für das Verständnis der Erkrankung bedeutsam sind. Das pulmonale Gefäßendothel<sup>1</sup> erfüllt zusätzlich zu seiner Funktion als semipermeable (teilweise durchlässige) Membran zwischen Blut und Interstitium (Zwischenraum, Stroma) eine Vielzahl wichtiger biologischer Funktionen, deren zentrale Rolle die Steuerung des pulmonalen Blutflusses ist (5). Diese Aufgaben umfassen

- die Synthese, Aufnahme, Speicherung, Abgabe und Verstoffwechslung vasoaktiver Substanzen,
- die Weitergabe von Signalen aus dem Blut,
- die Modulation von Koagulation und Thrombolyse,
- die Regulation von Zellwachstum und -wanderung,
- die Abstimmung inflammatorischer (entzündlicher) und proliferativer Reaktionen auf vaskuläre Schädigungen sowie
- die Beteiligung an Abwehrreaktionen und der Angiogenese (Entstehung neuer Blutgefäße).

In Arterien und Venen weisen Endothelzellen in den einzelnen Kompartimenten eine bemerkenswerte Heterogenität auf, um ihren multiplen Aufgaben gerecht werden zu können. Insgesamt ist das Endothel als Organ mit diversen metabolischen und endokrinen Funktionen aufzufassen, das durch die kontinuierliche Auskleidung der Blutgefäße des gesamten Körpers, gekennzeichnet ist. Die Lunge enthält aufgrund ihrer hohen Kapillardichte die größte Endothelfläche des menschlichen Körpers. Die in einer einlagigen Schicht angeordneten Endothelzellen kommunizieren über anatomische Kontaktstellen und Brücken nicht nur untereinander, sondern mittels biologisch aktiver Mediatoren wie beispielsweise Stickstoffmonoxid (NO) auch mit der darunter angesiedelten Schicht glatter Muskelzellen (Tunica media). Diese Interaktionen sind entscheidend für die Steuerung des Gefäßtonus, aber auch für die Regulation zellulärer Reaktionen (Proliferation, Migration, Hypertrophie) der glatten Gefäßmuskelzellen. Die pulmonalen Arterien und Arteriolen haben aufgrund der geringeren Druckverhältnisse normalerweise dünnere, weitaus weniger stark muskularisierte Wände als die systemischen Gefäße. Diese Struktur ermöglicht neben einer feinen Regulation

---

<sup>1</sup> Als Endothel bezeichnet man die zum Gefäßlumen hin gerichteten Zellen der innersten Wandschicht von Lymph- und Blutgefäßen.

des Gefäßtonus auch die für Lungengefäße typische Dehnbarkeit und Fähigkeit zur aktiven Vasodilatation (5).

### Ursachen

Eine Vielzahl von Ursachen kann zu einer PH führen einschließlich angeborener Herzfehler, Herzinsuffizienz, Lungenerkrankungen, Herzklappenerkrankungen, Lungenembolie, HIV-Infektion, obstruktive Schlafapnoe und Autoimmunerkrankungen (7).

### Klassifikation der pulmonalen Hypertonie

Gegenüber der bisher gültigen Dana-Point Klassifikation der pulmonalen Hypertonie in fünf Gruppen haben sich seit dem 5. World Symposium on Pulmonary Hypertension in Nizza 2013 nur geringfügige Änderungen ergeben (s. Abbildung 3-1):

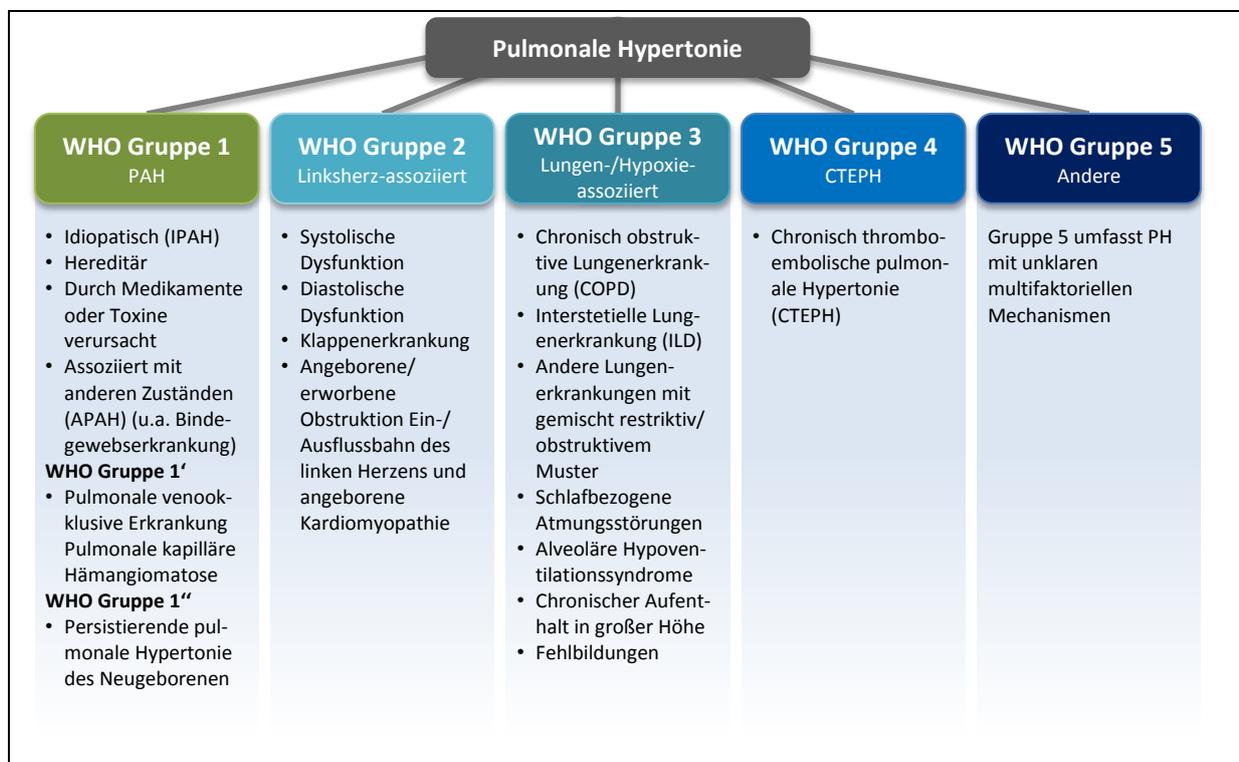


Abbildung 3-1: Klassifikation der pulmonalen Hypertonie nach Simonneau et al. (7)

Neben der pulmonal arteriellen Hypertonie finden sich Gruppen mit pulmonaler Hypertonie als Folge von Linksherzerkrankungen, chronischen Lungenerkrankungen, thromboembolischen Ereignissen oder PH mit unklaren multifaktoriellen Mechanismen.

Riociguat ist in zwei Indikationen indiziert:

- für die Behandlung erwachsener Patienten der WHO-FC II bis III mit inoperabler CTEPH oder persistierender oder rezidivierender CTEPH nach chirurgischer Behandlung zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit.

- als Monotherapie oder in Kombination mit Endothelin-Rezeptorantagonisten 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.

Für die Gruppen 2, 3 und 5 besteht keine Zulassung. Dieses Modul mit der Kodierung „A“ bezieht sich auf die Indikation CTEPH (Gruppe 4).

### ***Diagnosestellung PH***

Das diagnostische Vorgehen bei Patienten mit vermuteter PH erfordert eine Reihe von Untersuchungen, um Diagnosen auszuschließen oder zu bestätigen, den Typ der pulmonalen Hypertonie festzulegen und den Schweregrad einzuschätzen. In Abhängigkeit von der Diagnose erfolgt dann die Therapie (1). Abbildung 3-2 veranschaulicht den Algorithmus der Diagnoseerstellung.

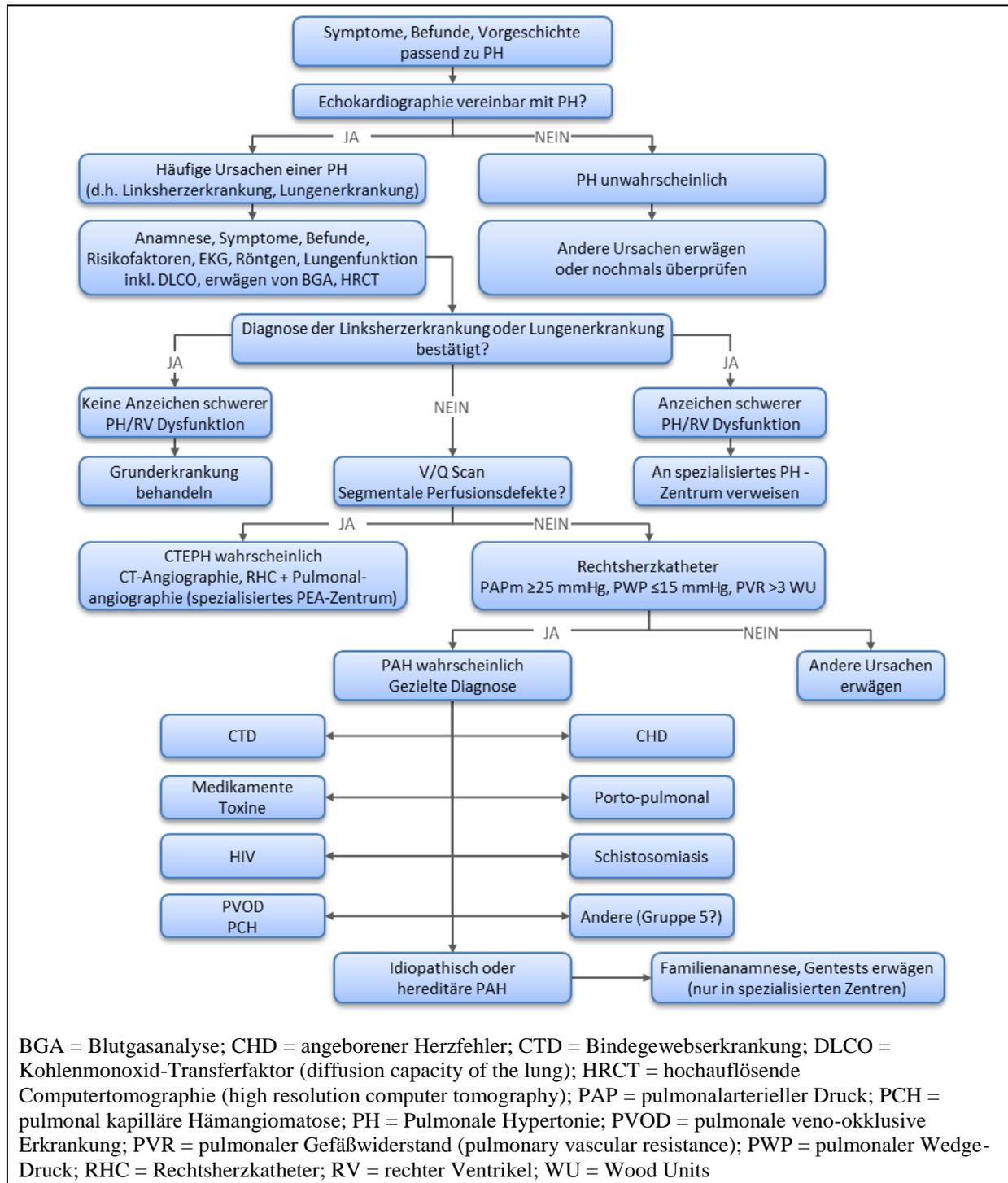


Abbildung 3-2: Diagnostischer Algorithmus nach Hoyer et al. (1)

Im Rahmen des diagnostischen Algorithmus werden zunächst die häufigeren Formen der PH identifiziert bzw. ausgeschlossen. Zum Schluss liegt der Fokus auf der Unterscheidung zwischen den verschiedenen Formen der PAH sowie den selteneren PH-Formen.

**Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH)**

Die CTEPH ist eine äußerst schwerwiegende Erkrankung mit besonders schlechter Prognose (2) und einer durchschnittlichen Überlebenszeit von 6,8 Jahren ab Diagnosestellung (8). CTEPH kann als Folge von Lungenembolien auftreten, die klinisch nicht selten inapparent verlaufen und somit anamnestisch nicht immer zu erfassen sind. Da durch operative Maßnahmen (Pulmonale Endarteriektomie; PEA) bei chronischen Lungenembolien ein potenziell kurativer Therapieansatz besteht, kommt der Detektion chronischer Embolien und damit auch der korrekten differenzialdiagnostischen Zuordnung der CTEPH eine besondere Bedeutung zu (5).

***Pathophysiologie***

Eine akute Lungenembolie kann ein einleitendes Ereignis sein, das lokale Faktoren stimuliert, die wiederum zu fehlgeleiteter Organisation des obstruierenden thromboembolischen Materials führen könnten (9).

In Folge einer Lungenarterienembolie kann es, wenn Gerinnsel nicht vollständig aufgelöst werden, zu einer persistierenden Verlegung von Teilen der Lungenstrombahn mit der Folge einer pulmonalen Druck- und Widerstandserhöhung kommen. Die CTEPH ist durch organisierte wandständige pulmonale Thromben charakterisiert, die direkt mit der Gefäßwand verwachsen sind. Das heutige Verständnis der Pathogenese ist, dass Störungen der Blutgerinnung und Fibrinolyse (körpereigene Auflösung eines Blutgerinnsels) zur Entstehung der Erkrankung beitragen, allerdings auch andere Faktoren, wie abnormes Fibrinogen und immunologische, inflammatorische (entzündliche) oder infektiöse Trigger notwendig sind, um ein pathologisches Remodeling der Lungengefäße als Antwort auf eine fehlgeleitete Gerinnselauflösung auszulösen (9). Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ist die obstruierende Läsion auch in den zentralen Pulmonalarterien durch Endothelialisierung und Rekanalisierung meist integraler Bestandteil der Gefäßwand. Die pulmonale Widerstandserhöhung wird bei Patienten mit CTEPH jedoch auch durch Remodeling-Prozesse in den hyperperfundierten (vermehrt durchbluteten), nicht-obstruierten (nicht-verschlossenen) Arealen bedingt. Diese Remodeling-Prozesse scheinen identisch mit den bei PAH zu beobachtenden Gefäßveränderungen (5, 10).

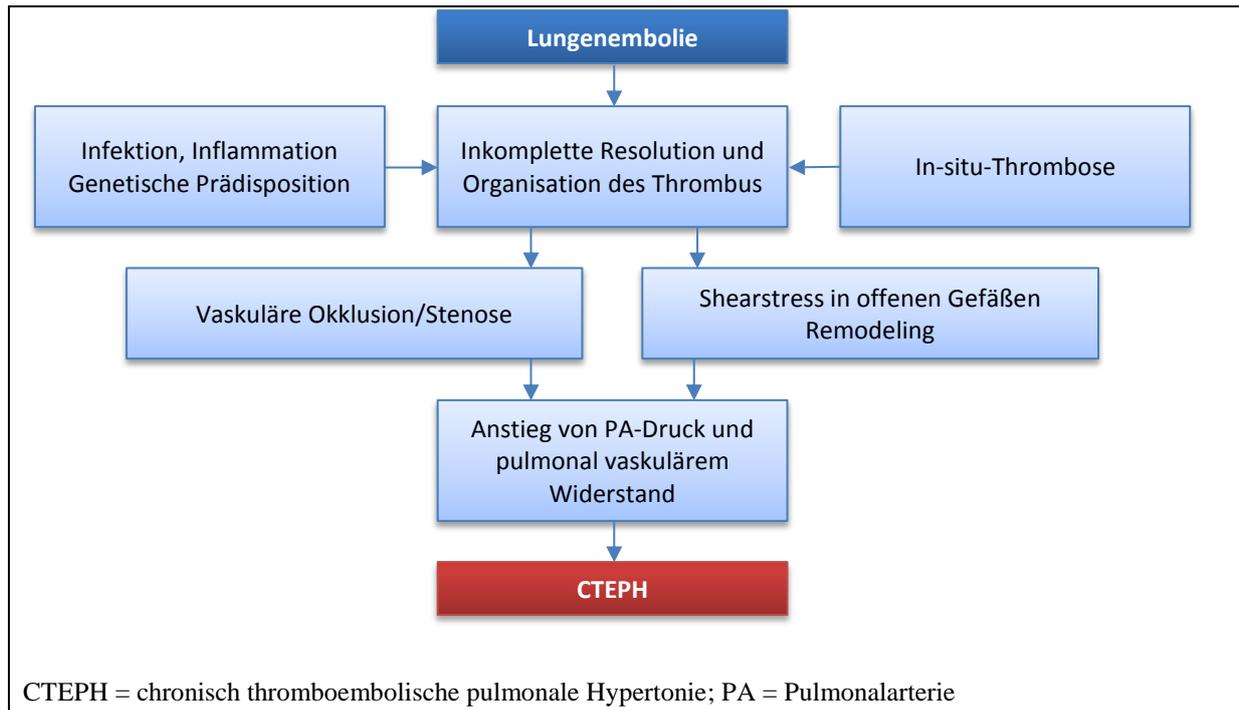


Abbildung 3-3: Hypothese der Pathophysiologie (9, 11)

**Risikofaktoren für CTEPH**

Ein hoher Verdacht auf CTEPH besteht, wenn der Patient eine Vorgeschichte mit rezidivierenden Thromboembolien hat. Überlebende Patienten einer akuten idiopathischen Lungenembolie sollten nach der akuten Episode weiter beobachtet werden, um Anzeichen oder Symptome einer CTEPH rechtzeitig erkennen zu können. Solche Verlaufskontrollen sollten 3-6 Monate nach dem Ereignis und unter effektiver Antikoagulation durchgeführt werden, wobei je nach Situation Echokardiographie, Perfusionsszintigraphie, Rechtsherzkatheter und weitere diagnostische Maßnahmen eingesetzt werden. (9, 10, 12). Einen Überblick über unabhängige klinische Risikofaktoren gibt Tabelle 3-3.

Tabelle 3-3: Unabhängige Risikofaktoren für CTEPH (nach Wilkens et al.) (9)

<b>Unabhängige klinische Risikofaktoren für CTEPH</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Splenektomie</li> <li>• Ventrikulo-atriale Shunts</li> <li>• Schrittmachersonden</li> <li>• Intravenöse Dauerverweilkatheter (z.B. Port, Hickman-Katheter)</li> <li>• Chronisch entzündliche Erkrankungen (Osteomyelitis, entzündliche Darmerkrankungen)</li> <li>• Maligne Erkrankungen</li> <li>• Schilddrüsenhormonersatztherapie</li> </ul>
Risikofaktoren, die mit CTEPH und Lungenembolie assoziiert sind <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorangegangene Lungenembolie</li> <li>• Junges Alter</li> <li>• Großer Perfusionsdefekt</li> <li>• Idiopathische Lungenembolie bei Präsentation</li> </ul>
Plasmatische Risikofaktoren, die mit CTEPH assoziiert sind <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erhöhter Faktor-VIII-Spiegel &gt; 250%</li> <li>• APL/LAK (Antiphospholipid-Antikörper/ Lupus-Antikoagulans)</li> <li>• Kombinierte Koagulationsdefekte</li> <li>• Fibrinogenmutationen</li> </ul>

Neben der Thrombophilie (Thromboseneigung) sind auch eine Splenektomie (Milzentfernung), ventrikulo-atriale Shunts zur Behandlung von Hydrozephalus und chronisch entzündliche Erkrankungen wie Osteomyelitis und entzündliche Darmerkrankungen als klinische Risikofaktoren für CTEPH bekannt (3, 10, 13-15).

### **Zielpopulation**

Entsprechend des Zulassungstexts wird die Zielpopulation in CTEPH wie folgt definiert: erwachsene Patienten der WHO Funktionsklassen (FK) II bis III mit inoperabler CTEPH oder persistierender oder rezidivierender CTEPH nach chirurgischer Behandlung.

### **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.*

Wie in Abschnitt 3.2.1 dargestellt, handelt es sich bei der chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie (CTEPH) um eine fortschreitende Krankheit, die unbehandelt zu

einem Rechtsherzversagen mit tödlichem Verlauf führt (12, 16). Die durchschnittliche Überlebensdauer von Patienten mit CTEPH beträgt 6,8 Jahre nach Diagnosestellung (8).

Therapieziele der Behandlung von Patienten mit CTEPH sind (17, 18):

1. die Verlängerung des Überlebens
2. die Verbesserung der Symptome (z. B. Atemnot, Fatigue, Synkopen)
3. die Verbesserung der Hämodynamik
4. die Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit
5. die Verbesserung der Lebensqualität des Patienten

Im Folgenden werden zunächst bestehende Therapieoptionen beschrieben, um anschließend den therapeutischen Bedarf im Hinblick auf die Therapieziele abzuleiten. Zum Abschluss wird gezeigt, warum eine Behandlung mit Riociguat den therapeutischen Bedarf decken kann.

### **Bestehende Therapieoptionen zur Behandlung der CTEPH**

Aufgrund des thromboembolischen Geschehens mit konsekutiver Störung in der Hämodynamik sollten alle Patienten mit CTEPH lebenslang mit Antikoagulantien, vorwiegend Vitamin-K-Antagonisten, behandelt werden (3, 9, 12, 17, 19-21). Die Therapie mit Antikoagulantien dient ausschließlich der Prophylaxe von wiederkehrenden thromboembolischen Ereignissen (12). Eine Verbesserung der CTEPH kann mit der Gabe von Antikoagulantien nicht erreicht werden (12, 22).

Zur spezifischen Behandlung einer CTEPH empfehlen deutsche und europäische Leitlinien die Pulmonale Endarteriektomie (PEA) als Therapie der ersten Wahl (3, 9). Die PEA ist ein chirurgischer Eingriff, bei dem die Lungenstrombahn operativ desobliteriert wird, d.h. das narbige, mit der Gefäßwand verwachsene, krankhafte Gewebe wird operativ aus den Lungenarterien entfernt. Die PEA ist ein hochkomplexer Eingriff, der nur in wenigen Zentren weltweit beherrscht wird. Die Beurteilung der Operabilität erfolgt durch ein Spezialistenteam aus PH-Spezialisten, erfahrenen PEA-Chirurgen und weiteren Fachleuten. Die Durchführbarkeit einer PEA hängt von hämodynamischen Faktoren, den Komorbiditäten des Patienten und dem Erfahrungsgrad des CTEPH-Teams ab (21). In aktuellen Leitlinien wird die perkutane pulmonale Angioplastie als weitere operative Möglichkeit erwähnt, jedoch aufgrund der begrenzten Datenlage nicht als Ersatz der PEA empfohlen (s. Abbildung 3-4) (21). Für die Patienten, für die eine PEA nicht infrage kommt, bestand vor der Zulassung von Riociguat keine zugelassene medikamentöse Therapie. Deutsche und europäische Leitlinien empfehlen jedoch bisher für ausgewählte Patienten mit CTEPH in bestimmten Situationen den off-label Einsatz von Präparaten, die nur für PAH zugelassen sind (3, 9). Auf die PEA und die medikamentösen Therapien wird im Folgenden eingegangen.

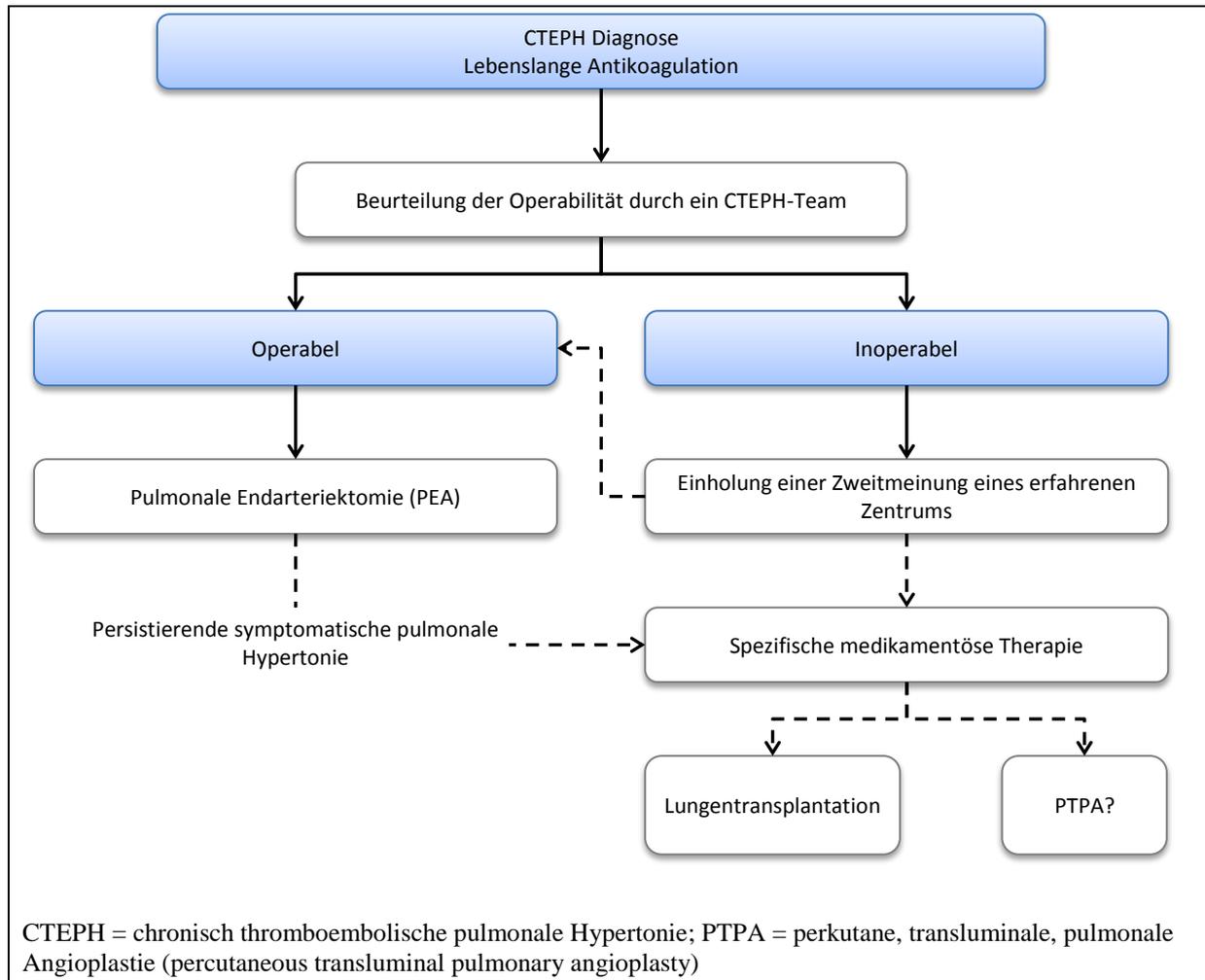


Abbildung 3-4: CTEPH Behandlungsalgorithmus (21)

Die PEA ist derzeit die einzige spezifisch auf die Ursache des Lungenhochdrucks abzielende Therapieoption für Patienten mit CTEPH und kann im Optimalfall kurativ sein (3, 12, 16, 19, 22-27). Aus diesem Grund wird in der europäischen Leitlinie zur Diagnose und Therapie der pulmonalen Hypertonie sowie in den deutschen Empfehlungen der Kölner Konsensus-Konferenz und der aktuellen Publikationen der PH-Weltkonferenz von Nizza die PEA als „Therapie der Wahl“ zur Behandlung von Patienten mit CTEPH empfohlen (s. Abbildung 3-4) (3, 9, 21).

Eine PEA ist nur bei ca. 64,8% der Patienten mit CTEPH möglich, die prinzipiell für eine PEA infrage kommen (s. auch Abschnitt 3.2.4) (28). Die Durchführbarkeit einer PEA ist abhängig vom Allgemeinzustand des Patienten, den jeweiligen anatomischen Gegebenheiten und den daraus resultierenden chirurgischen Möglichkeiten (26). Die PEA führt nicht in allen Fällen zum Erfolg: Bei ca. 16,7% der Patienten, die sich einer PEA unterzogen haben, bestand weiterhin eine pulmonale Hypertonie (s. auch Abschnitt 3.2.4) (27). Die Durchführung einer PEA sollte in Zentren mit ausgewiesener Erfahrung in diesem Bereich erfolgen, die sich anhand der Anzahl an durchgeführten PEAs (mindestens 20) bei gleichzeitiger Mortalität von < 10% definiert (3, 9). In einem internationalen prospektiven Register sind 4,7% der Patienten

mit CTEPH, die sich dem Eingriff unterzogen haben an Komplikationen verstorben (27). Insgesamt wurden im Jahr 2012 170 PEAs (OPS: 5-381.42) in deutschen Krankenhäusern durchgeführt (29). Aus den Qualitätsberichten der Krankenhäuser 2010 lässt sich entnehmen, dass sich in Deutschland die Durchführung von PEAs auf drei Einrichtungen konzentriert (Kerckhoff-Klinik gGmbH Bad Nauheim, Universitätsklinikum Saarland und Medizinische Hochschule Hannover) (30-32). Dadurch sind die Kapazitäten zur Versorgung der Patienten stark eingeschränkt.

Für Patienten mit inoperabler CTEPH bzw. rezidivierender oder fortbestehender pulmonaler Hypertonie nach einer PEA existierte vor Zulassung von Riociguat keine zugelassene spezifische medikamentöse Therapie. Daher haben deutsche und internationale Experten in der Vergangenheit für diese Patientengruppen PAH-spezifische Arzneimittel empfohlen (6-monatiger Therapieversuch mit anschließender Reevaluation), obwohl dafür nur wenig Evidenz vorlag (2, 3). In einigen randomisierten und nichtrandomisierten klinischen Studien wurden verschiedene PAH-Präparate bei CTEPH-Patienten erprobt. Keine der RCTs konnte jedoch einen signifikanten Vorteil für patientenrelevante Endpunkte, wie die körperliche Belastungsfähigkeit zeigen (21).

In einer prospektiven internationalen Registerstudie wurde zwischen Februar 2007 und Januar 2009 erhoben, welche medikamentösen PAH-Therapien Patienten mit CTEPH bei der Diagnosestellung in der Praxis off-label verschrieben wurden (28). Insgesamt erhielten 53,8% der inoperablen Patienten demnach eine gezielte medikamentöse PAH-Therapie. Davon entfielen 37,7% auf Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (Bosentan, Ambrisentan), 19,4% auf Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitoren (Sildenafil, Tadalafil), 4,5% auf Prostazyklin-Analoga (Iloprost, Trepostinil, Epoprostenol) und 7,7% auf Kombinationstherapien (28).

Die letzte therapeutische Möglichkeit ist die zweiseitige Lungentransplantation in Einzelfällen, wie bei Patienten mit fortgeschrittener CTEPH, die nicht für eine PEA geeignet sind (3). Diese ist jedoch keine echte Alternative, da sie mit hoher Mortalität (26) und aufgrund der begrenzten Anzahl geeigneter Spenderorgane keine breit einsetzbare Therapieoption ist. Für Patienten, die aufgrund des allgemeinen Zustands für eine PEA nicht infrage kommen, stellt auch die Lungentransplantation keine Alternative dar. Gleiches gilt für die Herz-Lungen-Transplantation (24).

### **Ableitung des therapeutischen Bedarfs**

Im Falle einer inoperablen CTEPH bzw. rezidivierender oder bestehender CTEPH nach einer PEA liegt eindeutig ein therapeutischer Bedarf für eine zugelassene medikamentöse Therapieoption vor, deren patientenrelevanter Nutzen im Rahmen einer randomisierten klinischen Studie nachgewiesen wurde. Der therapeutische Bedarf für eine gezielte medikamentöse Therapie umfasst dabei:

1. Das bestmögliche Erreichen der Therapieziele (Verlängerung des Überlebens, Verbesserung der Symptome, Verbesserung der Hämodynamik, Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit, Verbesserung der Lebensqualität des Patienten)
2. Ausgewogenes Sicherheits- und Nebenwirkungsprofil

### 3. Praktikable Anwendbarkeit

#### **Medikamentöse Therapie mit Riociguat**

Riociguat ist die erste zugelassene medikamentöse Therapie, die für die Behandlung von erwachsenen Patienten der WHO-FC II bis III mit inoperabler CTEPH bzw. bei persistierender oder rezidivierender CTEPH nach chirurgischer Behandlung zu Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Es wurde von der Europäischen Kommission als Arzneimittel für seltene Leiden gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 anerkannt (33).

Riociguat ist der erste Vertreter der Wirkstoffklasse der sGC-Stimulatoren (sGC-S) mit einem innovativen und vorteilhaften Wirkmechanismus (s. Modul 2), der zu einer deutlichen und lang anhaltenden klinisch relevanten Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit, der Symptome und der Hämodynamik führt. (s. Modul 4A). Das Sicherheits- und Nebenwirkungsprofil ist ausgewogen (s. Modul 4A).

Darüber hinaus ist Riociguat einfach anzuwenden, da es oral eingenommen wird. Es bietet die Möglichkeit einer patientenindividuellen Dosierung und erfordert keine regelmäßigen Tests (z. B. Leberfunktionstests). Daraus ergeben sich gute Voraussetzungen für eine hohe Patientenadhärenz.

Riociguat deckt folglich den therapeutischen Bedarf für eine medikamentöse Therapie für erwachsene Patienten der WHO-FC II bis III, mit inoperabler CTEPH bzw. persistierender oder rezidivierender CTEPH nach chirurgischer Behandlung zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Diese Patienten waren vor der Zulassung von Riociguat nicht spezifisch medikamentös behandelbar.

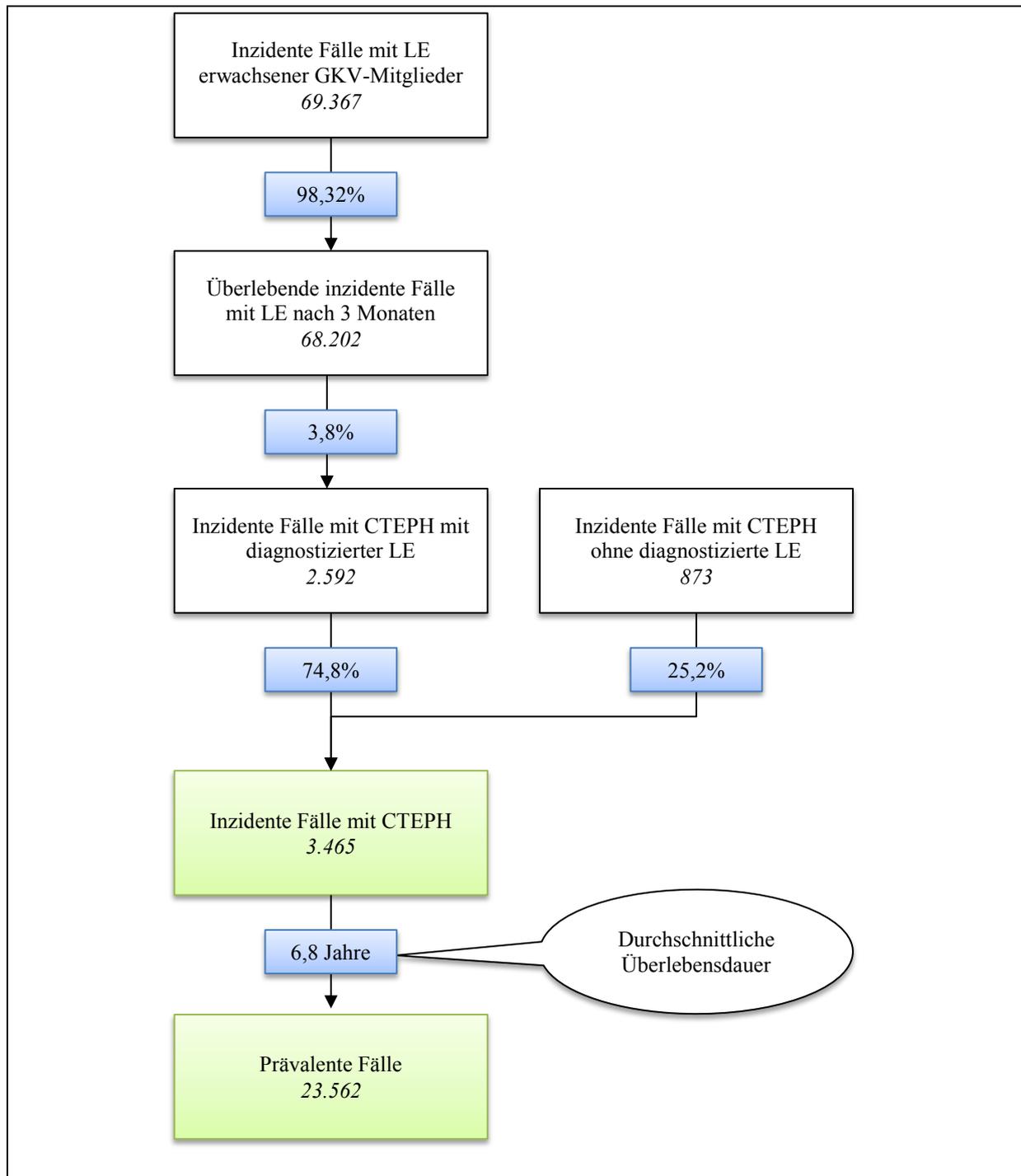
#### **3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland**

*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.*

Die Datenlage zur Abschätzung der Prävalenz und Inzidenz der chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie (CTEPH) in Deutschland ist begrenzt. Wie in der Informationsbeschaffung erläutert (s. Abschnitt 3.2.6), konnten keine Primärerhebungen zu Prävalenz- oder Inzidenzdaten von CTEPH in Deutschland identifiziert werden. Zwar liegt für die CTEPH in Deutschland ein eindeutiger ICD-10 Code vor (I27.20 „Pulmonale Hypertonie bei chronischer Thromboembolie“) (34). Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und der schwierigen Differenzialdiagnose, die auf einen hohen Anteil nicht-diagnostizierter Patienten schließen lässt, ist die ICD-10-Statistik in diesem Fall mit großer Unsicherheit

behaftet. Auch der hohe Anteil der Off-Label-Verwendung von PAH-Präparaten bei CTEPH-Patienten (s. Abschnitt 3.2.2) könnte aus abrechnungstechnische Gründen zu einer deutlichen Unterschätzung von CTEPH im Rahmen der ICD-10-Statistik zugunsten von PAH führen.

Der präziseste Ansatz zur Abschätzung der Patientenzahlen ist daher eine Herleitung über die Zahl der Lungenembolien (LE) in Deutschland, als häufigen pathophysiologische Ausgangspunkt einer CTEPH (s. Abschnitt 3.2.1), wie in den folgenden Abschnitten beschrieben (s. Abbildung 3-5).



CTEPH = chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; GKV = gesetzliche Krankenversicherung; LE = Lungenembolie

Abbildung 3-5: Rechenweg der inzidenten und prävalenten Fälle mit CTEPH in der GKV (s. Erläuterungen im Text)

### Inzidenz der CTEPH

Die Anzahl der inzidenten CTEPH-Patienten mit einer diagnostizierten LE wird berechnet, indem deutsche Inzidenzdaten erwachsener GKV-Mitglieder zur LE, sowie die Anzahl der inzidenten CTEPH-Patienten aufgrund einer LE herangezogen werden. Hierzu wird der Anteil der CTEPH-Patienten ohne diagnostizierte LE addiert und so die Anzahl der inzidenten Patienten mit CTEPH sowohl mit als auch ohne diagnostizierte LE berechnet. Diese Berechnung ist in Tabelle 3-4 dargestellt und wird im Folgenden näher erläutert.

Tabelle 3-4: Berechnung der inzidenten Fälle mit CTEPH in der GKV

Faktor	Anzahl Patienten	Quelle
Inzidente Fälle mit LE in der GKV im Jahr 2012	69.367	Tabelle 3-5
Überlebende inzidente Fälle mit LE nach 3 Monaten	98,32%	Laporte, 2008 (35)
Inzidente Fälle mit CTEPH mit diagnostizierter LE	3,8%	Pengo, 2004 (36)
Inzidente Fälle mit CTEPH ohne diagnostizierte LE	25,2%	Pepke-Zaba, 2011 (28)
<b>Summe inzidente Fälle mit CTEPH</b>	<b>3.465</b>	

CTEPH = chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; GKV = gesetzliche Krankenversicherung; LE = Lungenembolie

Kröger et al. (37) berechnen die Inzidenz der LE auf Grundlage der fallpauschalenbezogenen Krankenhausstatistik (DRG-Statistik) des Statistischen Bundesamtes. Alle Fälle mit dem ICD-10-GM Kode I26.0 (LE mit Angabe eines akuten Cor pulmonale) und I26.9 (LE ohne Angabe eines akuten Cor pulmonale) werden in die Berechnung der Inzidenz einbezogen. Für 2007 wurden insgesamt 71.223 Fälle mit primärer oder sekundärer Diagnose einer LE in Deutschland vom Statistischen Bundesamt berichtet. Kröger et al. berichten zudem eine alters- und geschlechtsadjustierte Inzidenz der LE (Tabelle 3-5). Da nicht zwischen erstmalig auftretenden und rezidiven Fällen unterschieden wird, ist zu erwarten, dass die Zahl der Fälle etwas höher ausfällt, als die Zahl der Patienten mit Lungenembolie.

Zur Berechnung der inzidenten Fälle mit LE in der GKV im Jahr 2013 wird die von Kröger et al. berichtete alters- und geschlechtsadjustierte Inzidenzrate der LE auf die GKV-Mitgliederstatistik (KM6 Bund, Stichtag 1. Juli 2013) übertragen (Tabelle 3-5). Gemäß Zielpopulation werden nur die erwachsenen Kohorten dargestellt.

Tabelle 3-5: Berechnung der erwachsenen inzidenten Fälle mit LE in der GKV in Deutschland (Stichtag 01.07.2013)

Altersgruppe	Anzahl GKV-Mitglieder 2013 (38)		Inzidenz der Lungenembolie je 100.000 Einwohner (37)		Inzidente GKV-Patienten mit Lungenembolie 2013	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
20-24	2.054.709	2.013.699	6	11	123	222
25-29	2.189.472	2.202.582	6	11	131	242
30-34	2.130.992	2.206.508	30	28	639	618
35-39	1.913.143	2.053.248	30	28	574	575
40-44	2.196.783	2.403.461	30	28	659	673
45-49	2.791.638	3.046.201	30	28	837	853
50-54	2.741.793	2.994.359	124	94	3400	2815
55-59	2.292.658	2.550.527	124	94	2843	2397
60-64	2.011.830	2.330.784	124	94	2495	2191
65-69	1.542.753	1.840.717	124	94	1913	1730
70-74	1.858.108	2.306.326	345	372	6410	8580
75-79	1.535.213	2.069.764	345	372	5296	7700
80-84	840.565	1.345.667	345	372	2900	5006
85-89	413.523	942.924	345	372	1427	3508
≥90	137.583	519.701	356	408	490	2120
<b>Summe Männer/Frauen</b>					<b>30.137</b>	<b>39.230</b>
<b>Summe gesamt</b>					<b>69.367</b>	<b>69.367</b>
GKV = gesetzliche Krankenversicherung; LE = Lungenembolie						

Von den berechneten 69.367 inzidenten Fällen erwachsener Patienten mit LE in der GKV versterben ca. 1,68% nach drei Monaten (35). Diese kumulative Rate an tödlich verlaufenden LE wurde in einer internationalen, multizentrischen, beobachtenden Registerstudie gezeigt, die prospektiv eine Kohorte von Patienten mit objektiv bestätigten, symptomatischen, akuten venösen Thromboembolien untersucht (35). Demnach überleben in der GKV rund 68.202 [69.367\*98,32%] inzidente Fälle mit LE länger als drei Monate.

Von den überlebenden inzidenten Fällen mit LE entwickeln rund 3,8% eine symptomatische CTEPH. Diese Angabe findet sich sowohl in der europäischen Leitlinie zur Diagnose und Behandlung von pulmonaler Hypertonie (3) als auch in der deutschen Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft Pulmonale Hypertonie (17) und den Empfehlungen der Kölner Konsensus-Konferenz 2010 (9), die sich alle auf die Studie von Pengo et al. beziehen (36). Da sich sowohl die deutschen Leitlinien und die europäische Leitlinie sowie weitere Publikationen (17, 39-42) auf die Studie von Pengo et al. (2004) beziehen, wird diese als Grundlage für die Berechnung der inzidenten Fälle mit CTEPH mit vorangegangener LE verwendet.

Pengo et al. (2004) erheben prospektiv Daten in einem italienischen Krankenhaus (36). Es finden sich keine Angaben über den Erhebungszeitraum. Der Follow-up Zeitraum beträgt bis zu zehn Jahre. Es wurden 223 Patienten mit stattgehabter LE eingeschlossen, davon entwickelten sieben Patienten eine CTEPH. Die Diagnose der CTEPH erfolgte durch Echokardiographie. Auf Basis dieser Ergebnisse berechnen die Autoren eine kumulative Inzidenz von 3,8% (95% KI [1,1-6,5%]) nach zwei Jahren. Kein Patient entwickelte nach mehr als zwei Jahren eine CTEPH (36).

Die Empfehlungen der Kölner Konsensus-Konferenz 2010 berichten zusätzlich eine Inzidenz der symptomatischen CTEPH von 1,5%, die sich auf eine Studie von Becattini et al. bezieht (9, 43). Diese Studie schließt jedoch Patienten mit Risikofaktoren für venöse Thromboembolien aus, was zu einer Unterschätzung der Ergebnisse führt.

Daher wird im Weiteren von einer kumulativen Inzidenz der symptomatischen CTEPH bei Patienten mit LE von 3,8% ausgegangen (36). Bei 68.202 überlebenden inzidenten Fällen mit LE entwickeln demnach ca. 3,8% eine CTEPH. Daraus ergeben sich 2.592 inzidente CTEPH Fälle mit diagnostizierter LE in der GKV.

Nicht bei allen Patienten mit CTEPH wurde jedoch im Vorfeld eine LE diagnostiziert. In einem internationalen prospektiven Register zur CTEPH konnte bei 74,8% der Patienten eine vorangegangene LE bestätigt werden (28). Im Umkehrschluss bedeutet dies, dass 25,2% der Patienten mit CTEPH keine LE diagnostiziert wurde. Demensprechend stellen die oben hergeleiteten 2.592 Patienten 74,8% der tatsächlichen Anzahl der CTEPH-Patienten dar. Daraus ergibt sich, dass in der GKV 2.592 inzidente Fällen mit CTEPH mit vorangegangener LE und zusätzlich 873  $[(2.592/74,8\%)*25,2\%]$  Fälle mit CTEPH ohne diagnostizierter LE auftreten. Insgesamt beträgt die Anzahl der inzidenten erwachsenen Fälle mit CTEPH unter allen GKV-Mitgliedern demnach 3.465  $[2.592+870]$  (s. Tabelle 3-4).

### **Prävalenz der CTEPH**

Die Prävalenz ist gleich der Inzidenz der Erkrankung multipliziert mit der durchschnittlichen Überlebensdauer. Die durchschnittliche Überlebensdauer bei CTEPH beträgt 6,8 Jahre ab Diagnosestellung (8). Daraus ergibt sich eine Prävalenz von 23.562  $[3.465*6,8]$  erwachsenen Patienten mit CTEPH unter allen GKV-Mitgliedern.

*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.*

Aufgrund der Abhängigkeit der Inzidenzrate vom Alter und Geschlecht, könnte eine Änderung der Patientenzahl der CTEPH in den nächsten fünf Jahren durch die Veränderungen der Alters- und Geschlechtsstruktur in Deutschland bedingt sein. Zur Herleitung der Prävalenz von CTEPH für die Jahre 2015-2020 wurde analog zum vorigen

Abschnitt vorgegangen. Anstelle der Angaben zu GKV-Mitgliedern 2013 wurde jedoch abweichend die 12. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamts herangezogen (s. Tabelle 3-6). Alle weiteren Variablen (alters- und geschlechtsspezifische Inzidenz der LE, Überlebensrate der LE, Inzidenz der CTEPH bei Patienten mit LE, Anteil der CTEPH-Patienten ohne LE in der Anamnese und die durchschnittliche Überlebensdauer bei CTEPH-Patienten) wurden nicht verändert. Die errechnete Prävalenz bezieht sich somit auf die Bevölkerung Deutschlands und nicht nur auf die GKV, wie im vorigen Abschnitt dargestellt. Tabelle 3-7 zeigt die Vorausberechnung der LE-Inzidenzen für die Jahre 2015 bis 2020 als Zwischenrechen Schritt. Die Vorausberechnung der Zielpopulation für die Jahre 2015 bis 2020 ist in Tabelle 3-8 dargestellt.

Tabelle 3-6: Bevölkerungsvorausberechnung für die Jahre 2015 bis 2020 in den erwachsenen Alterskohorten, Angaben in 1.000 („Variante 1-W2 AG“) (44)

Jahr Alter- gruppe	2015		2016		2017		2018		2019		2020	
	m	w	m	w	m	w	m	w	m	w	m	w
20-24	2.182	2.102	2.152	2.075	2.146	2.070	2.137	2.063	2.136	2.062	2.137	2.066
25-29	2.596	2.499	2.568	2.469	2.514	2.421	2.441	2.353	2.369	2.284	2.287	2.209
30-34	2.525	2.455	2.535	2.457	2.552	2.465	2.593	2.497	2.626	2.523	2.661	2.551
35-39	2.442	2.394	2.485	2.435	2.526	2.470	2.551	2.489	2.566	2.496	2.560	2.481
40-44	2.497	2.441	2.395	2.347	2.357	2.311	2.373	2.323	2.401	2.348	2.461	2.406
45-49	3.348	3.227	3.204	3.096	3.026	2.931	2.818	2.741	2.638	2.576	2.500	2.445
50-54	3.557	3.448	3.578	3.459	3.567	3.447	3.516	3.398	3.430	3.318	3.311	3.211
55-59	3.055	3.040	3.149	3.130	3.241	3.215	3.345	3.309	3.422	3.374	3.470	3.406
60-64	2.580	2.693	2.628	2.728	2.682	2.767	2.751	2.820	2.834	2.889	2.925	2.975
65-69	2.129	2.286	2.241	2.413	2.313	2.498	2.359	2.557	2.386	2.590	2.413	2.609
70-74	1.881	2.154	1.741	1.989	1.728	1.969	1.731	1.966	1.777	2.010	1.923	2.176
75-79	1.887	2.389	1.928	2.428	1.884	2.366	1.829	2.289	1.747	2.177	1.575	1.961
80-85	1.023	1.516	1.096	1.605	1.176	1.706	1.270	1.829	1.346	1.922	1.409	1.998
85-89	522	992	537	986	544	977	545	964	580	1.004	623	1.059
≥90	187	577	202	594	219	605	240	620	258	633	275	647

m = männlich; w = weiblich

Tabelle 3-7: Vorausberechnung der inzidenten LE-Fälle für die Jahre 2015-2020. Basierend auf der alters- und geschlechtsspezifischen Inzidenz von Kröger et al (37) und der Bevölkerungsvorausberechnung aus Tabelle 3-6

Jahr Alters- gruppe	2015		2016		2017		2018		2019		2020	
	m	w	m	w	m	w	m	w	m	w	m	w
20-24	131	231	129	228	129	228	128	227	128	227	128	227
25-29	156	275	154	272	151	266	146	259	142	251	137	243
30-34	758	687	761	688	766	690	778	699	788	706	798	714
35-39	733	670	746	682	758	692	765	697	770	699	768	695
40-44	749	683	719	657	707	647	712	650	720	657	738	674
45-49	1.004	904	961	867	908	821	845	767	791	721	750	685
50-54	4.411	3.241	4.437	3.251	4.423	3.240	4.360	3.194	4.253	3.119	4.106	3.018
55-59	3.788	2.858	3.905	2.942	4.019	3.022	4.148	3.110	4.243	3.172	4.303	3.202
60-64	3.199	2.531	3.259	2.564	3.326	2.601	3.411	2.651	3.514	2.716	3.627	2.797
65-69	2.640	2.149	2.779	2.268	2.868	2.348	2.925	2.404	2.959	2.435	2.992	2.452
70-74	6.489	8.013	6.006	7.399	5.962	7.325	5.972	7.314	6.131	7.477	6.634	8.095
75-79	6.510	8.887	6.652	9.032	6.500	8.802	6.310	8.515	6.027	8.098	5.434	7.295
80-84	3.529	5.640	3.781	5.971	4.057	6.346	4.382	6.804	4.644	7.150	4.861	7.433
85-89	1.801	3.690	1.853	3.668	1.877	3.634	1.880	3.586	2.001	3.735	2.149	3.939
≥90	666	2.354	719	2.424	780	2.468	854	2.530	918	2.583	979	2.640
<b>Summe m/w</b>	<b>36.564</b>	<b>42.813</b>	<b>36.861</b>	<b>42.913</b>	<b>37.231</b>	<b>43.130</b>	<b>37.616</b>	<b>43.407</b>	<b>38.029</b>	<b>43.746</b>	<b>38.404</b>	<b>44.109</b>
<b>Summe gesamt</b>	<b>79.377</b>		<b>79.774</b>		<b>80.361</b>		<b>81.023</b>		<b>81.775</b>		<b>82.513</b>	
m = männlich; w = weiblich												

Tabelle 3-8: Vorausberechnung der inzidenten und prävalenten Fälle mit CTEPH in Deutschland für die Jahre 2015 bis 2020

	Faktor	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Quelle
Inzidente erwachsene Fälle mit LE in Deutschland		79.377	79.774	80.361	81.023	81.775	82.513	(Tabelle 3-7)
Überlebende inzidente Fälle mit LE nach 3 Monaten	98,32%	78.043	78.434	79.011	79.662	80.401	81.127	(35)
Inzidente Fälle mit CTEPH mit diagnostizierter LE	3,80%	2.966	2.980	3.002	3.027	3.055	3.083	(36)
Inzidente Fälle mit CTEPH ohne diagnostizierte LE	25,20%	999	1.004	1.011	1.020	1.029	1.039	(28)
<b>Summe inzidenter Fälle mit CTEPH</b>		<b>3.965</b>	<b>3.984</b>	<b>4.013</b>	<b>4.047</b>	<b>4.084</b>	<b>4.122</b>	
<b>Prävalente Fälle mit CTEPH</b>	6,8 Jahre	<b>26.962</b>	<b>27.091</b>	<b>27.288</b>	<b>27.520</b>	<b>27.771</b>	<b>28.030</b>	(8)

CTEPH = chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; LE = Lungenembolie

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 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](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 3-9: 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	3.565	3.094

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 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.*

Riociguat ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten der WHO-Funktionsklassen (FK) II bis III mit inoperabler CTEPH oder persistierender oder rezidivierender CTEPH nach chirurgischer Behandlung zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit (45). Die Zielpopulation umfasst demzufolge diagnostizierte Patienten in verschiedenen Stufen des Therapiealgorithmus (s. Abbildung 3-6). Im Folgenden werden zunächst die der Quantifizierung der Stufen zugrundeliegenden Quellen beschrieben. In Tabelle 3-10 wird schließlich der Rechenweg dargestellt.

Zur Diagnoserate konnten keine Angaben in der publizierten Literatur identifiziert werden. Aufgrund des unspezifischen Krankheitsbilds (s. Abschnitt 3.2.1) ist CTEPH in der Praxis häufig unterdiagnostiziert ist (17, 22, 42, 46). Entsprechend wird die korrekte Diagnoserate im Folgenden konservativ auf 20% aller Patienten mit CTEPH eingeschätzt.

Die Angaben zur Verteilung der Funktionsklassen wurde der Publikation von Pepke-Zaba et al. (2011) entnommen. Sie berichtet Daten eines internationalen prospektiven Registers mit 26 Zentren in Europa (inkl. fünf deutscher Zentren) und einem Zentrum in Kanada. Zwischen Februar 2007 und Januar 2009 wurden insgesamt 679 Patienten mit neu diagnostizierter CTEPH ( $\leq 6$  Monate) eingeschlossen (28). 86,4% der Patienten waren den Funktionsklassen II und III (17,8% Funktionsklasse II und 68,6% Funktionsklasse III) zugeordnet.

Nur 43% der Patienten kommen grundsätzlich für eine PEA in Frage und werden an ein spezialisiertes PH-Zentrum überwiesen. Die verbleibenden 57% der Patienten sind für eine PEA grundsätzlich nicht geeignet und werden nicht weiter verwiesen. Diese Angabe entstammt einer Befragung deutscher Ärzte (47). Die Studie wurde zwischen August und September 2012 durchgeführt. Es wurden 51 Kardiologen, Pneumologen und Rheumatologen identifiziert, die vorab definierte Erfahrungen in der Behandlung von Patienten mit CTEPH aufweisen konnten. Die Erhebung wurde online durchgeführt und bestand aus einem 15-minütigem Wahrnehmungsfragebogen sowie der Auswertung von jeweils drei retrospektiven Patientenakten (n=153) (47).

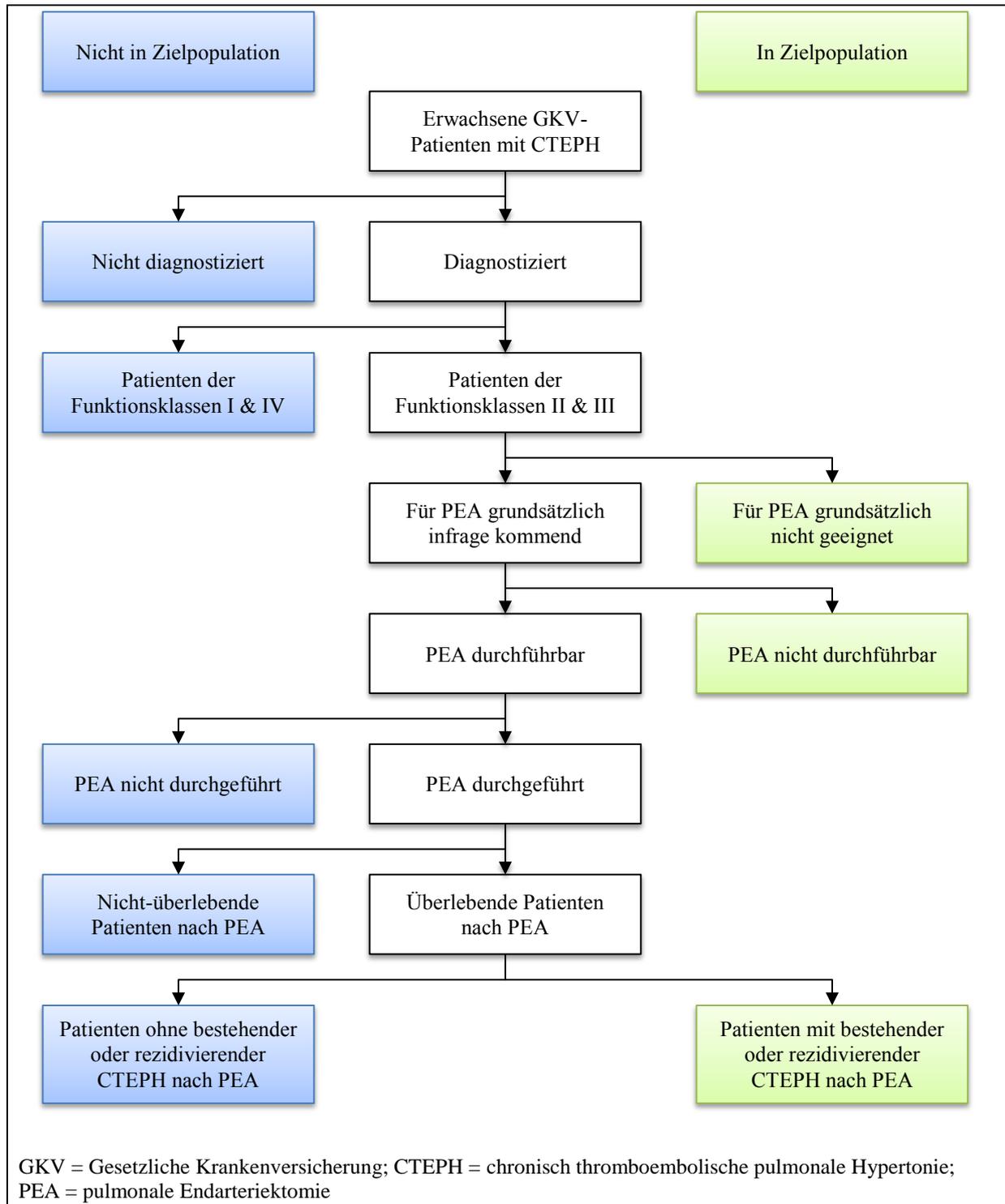


Abbildung 3-6: Schema zur Ermittlung der Zielpopulation

Die Angaben zur Verteilung der Patienten mit CTEPH im PEA-Zentrum wurden wieder der Publikation von Pepke-Zaba et al. (2011), sowie zusätzlich Mayer et al. (2011) entnommen. Beide beziehen sich, wie oben beschrieben, auf ein internationales, prospektives Register mit 26 PEA-Zentren in Europa (inkl. fünf deutscher Zentren) und einem Zentrum in Kanada. Zwischen Februar 2007 und Januar 2009 wurden insgesamt 679 Patienten mit neu

diagnostizierter CTEPH ( $\leq 6$  Monate) eingeschlossen (27, 28). 427 der Patienten wurden als operabel angesehen. 247 wurden laut Publikation zunächst als inoperabel eingestuft, jedoch wurden 13 Patienten dieser Gruppe trotzdem operiert, weshalb sie zur Berechnung der Anteile zu den operablen Patienten gezählt wurden. Von fünf Patienten liegen keine Angaben zur Operabilität vor. Sie wurden nicht operiert, weshalb diese zu den inoperablen Patienten gezählt wurden. So ergeben sich von den 679 eingeschlossenen Patienten 64,8%  $[427+13=440/679]$  operable Patienten und 35,2%  $[(247-13+5=239)/679]$  inoperable Patienten. Von den 440 operablen Patienten werden 87,7%  $[(373+13=386)/440]$  tatsächlich operiert, 12,3%  $[54/440]$  dahingegen werden nicht operiert.

Die Mortalität der PEA im gleichen Register liegt bei 4,7%. Folglich haben 95,3% der operierten Patienten den Eingriff überlebt (27). Von den operierten Patienten weisen 16,7% eine bestehende pulmonale Hypertonie auf (27).

Auf Basis der oben beschriebenen Angaben zur Verteilung der Patienten mit CTEPH in den verschiedenen Stufen des Therapiealgorithmus wird in Tabelle 3-10 die Zielpopulation für Riociguat abgeleitet. Bezogen auf die 693 inzidenten Fälle mit CTEPH, die in Deutschland in einem Jahr diagnostiziert werden  $[3.450*20\%]$ , kommen 455  $[23+91+341]$  Patienten mit CTEPH für die Behandlung mit Riociguat in Frage.

Tabelle 3-10: Berechnung der Anzahl an inzidenten Patienten mit CTEPH in der Zielpopulation. Angegeben sind nur die für die Herleitung der Zielpopulation relevanten Populationen.

Patientenstatus	Anzahl inzidente		
	Faktor	Fälle	Quellen
Erwachsene GKV-Patienten mit CTEPH		3.465	Abschnitt 3.2.3
Diagnostizierte Patienten	20,0%	693	<sup>a</sup>
Patienten der Funktionsklasse II & III	86,4%	599	(28)
Für PEA grundsätzlich infrage kommend	43,0%	258	(47)
PEA durchführbar	64,8%	167	(28)
PEA durchgeführt	87,7%	146	(28)
Überlebende Patienten nach PEA	95,3%	139	(27)
Patienten mit bestehender oder rezidivierender CTEPH	16,7%	23	(27)
PEA nicht durchführbar	35,2%	91	(28)
Für PEA grundsätzlich nicht geeignet	57,0%	341	(47)
<b>Summe der Zielpopulation</b>		<b>455</b>	
<sup>a</sup> Quelle: konservative Schätzung			
CTEPH = chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; PEA = pulmonale Endarteriektomie			
Populationen in der Zielpopulation sind grau hinterlegt			

Zur Validierung der Berechnung der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation kann die fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik) des Statistischen Bundesamtes herangezogen werden (29). Die DRG-Statistik ist eine Sekundärstatistik, die jährlich die Daten von vollstationär behandelten Patienten auswertet und auch Eingriffe, die nach dem Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS) kodiert wurden, erfasst. Der für PEAs maßgebliche OPS ist 5-381.42 „Endarteriektomie: Arterien thorakal: A. pulmonalis“. Demzufolge wurden im Jahr 2012 170 PEAs in deutschen Krankenhäusern durchgeführt (GKV- und Privatpatienten) (29). Die leicht höhere Zahl im Vergleich zu den errechneten 146 PEAs aus Tabelle 3-10 lässt sich mit der fehlenden Beschränkung auf die Funktionsklassen II bis III, sowie mit dem Einbezug von Privat- und GKV-Patienten erklären. Die Validität der berechneten Angaben wird durch die DRG-Statistik somit bestätigt.

Die prävalenten Fälle mit CTEPH in der Zielpopulation ergeben sich durch die Multiplikation der inzidenten Fälle mit der durchschnittlichen Überlebensdauer (8). Demnach gibt es in der

GKV 3.094 [455\*6,8] prävalente und diagnostizierte GKV-Fälle mit CTEPH in der Zielpopulation von Riociguat.

Zur Vollständigkeit wird abschließend die Größe der Zielpopulation in GKV und PKV zusammen berechnet. Abweichend von der Beschreibung wird auf die aktuellere Zahl der GKV-Mitglieder (69.854.922) aus der GKV-Mitgliederstatistik des BMG vom 01.07.2013 und dem Bevölkerungsstand (80.523.700) zum 31.12.2012 basierend auf dem letzten Zensus zurückgegriffen, die auch Grundlage für die bisherige Berechnung war (38, 48). Daraus ergeben sich 3.565 [3.094/86,8%] Patienten mit diagnostizierter CTEPH in der Gesamtbevölkerung, die für eine Behandlung mit Riociguat infrage kommen.

### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 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 3-11: 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	Erwachsene Patienten der WHO-FC II bis III mit <ul style="list-style-type: none"> <li>• inoperabler CTEPH,</li> <li>• persistierender oder rezidivierender CTEPH nach chirurgischer Behandlung</li> </ul>	beträchtlich	3.094

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Wie in Modul 4A beschrieben ergibt sich ein beträchtlicher Zusatznutzen für alle Patienten, die für eine Behandlung mit Riociguat infrage kommen. Daher wird für die Gesamtzahl der 3.094 Patienten in der Zielpopulation aus Abschnitt 3.2.4 ein Zusatznutzen beansprucht.

### **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 Informationsbeschaffung erfolgte mit dem Ziel, relevante und valide Daten zu den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.4 zu identifizieren.

#### **Zu 3.2.1 – Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Die im Abschnitt 3.2.1 zitierten Fachbücher, Leitlinien und Journal-Artikel waren bereits bekannt bzw. wurden in kontinuierlichen Recherchen identifiziert. Die Zielpopulation wurde anhand des Indikationstexts aus der Fachinformation definiert.

#### **Zu 3.2.2 – Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung**

Die im Abschnitt 3.2.2 zitierten Leitlinien und Journal-Artikel waren bereits bekannt bzw. wurden in kontinuierlichen Recherchen identifiziert.

#### **Zu 3.2.3 – Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung**

Die Informationsbeschaffung zur Identifikation von Informationen zur Prävalenz und Inzidenz der CTEPH basiert auf einer systematischen Literaturrecherche englischsprachiger Literatur über MEDLINE und EMBASE vom 08.10.2012. Die Recherche wurde zunächst ohne regionale Beschränkungen durchgeführt und ergab 51 Publikationen, die sich auf 44 verschiedene Studien beziehen. Keine dieser Publikationen enthielt Primärdaten zu Prävalenz oder Inzidenz von CTEPH in Deutschland.

Zur Aktualisierung wurde eine orientierende Handrecherche am 06.02.2014 durchgeführt. Die Handrecherche wurde in der Literaturdatenbank Medline über PubMed und den

Internetpräsenzen Google scholar ([scholar.google.de](http://scholar.google.de)) und National Institute for Health and Care Excellence ([www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)) durchgeführt.

Da insbesondere Angaben zur Prävalenz und Inzidenz in Deutschland identifiziert werden sollten, wurde ergänzend gezielt auf den folgenden einschlägigen deutschsprachigen Internetpräsenzen recherchiert.

- Pulmonale Hypertonie e.V.: [www.phev.de](http://www.phev.de)
- Bundesministerium für Gesundheit: [www.bmg.bund.de](http://www.bmg.bund.de)
- Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin: [www.dgim.de](http://www.dgim.de)
- Deutsche Gesellschaft für Pneumologie: [www.pneumologie.de](http://www.pneumologie.de)
- Berufsverband Deutscher Internisten e.V.: [www.bdi.de](http://www.bdi.de)
- Gemeinsamer Bundesausschuss: [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)
- Gesundheitsinformation: [www.gesundheitsinformation.de](http://www.gesundheitsinformation.de)
- Informationssystem der Gesundheitsberichterstattung des Bundes: [www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de)
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)
- Robert Koch-Institut: [www.rki.de](http://www.rki.de)
- Statistisches Bundesamt: [www.destatis.de](http://www.destatis.de)

Es konnten keine Primärerhebungen zu Prävalenz- oder Inzidenzdaten von CTEPH in Deutschland identifiziert werden. Deutsche Publikationen mit epidemiologischen Daten von CTEPH verweisen stets auf internationale Daten.

Aufgrund verschiedener Limitationen wurde die Übertragung nicht-deutscher epidemiologischer Daten auf die deutsche Versorgungssituation als nicht valide eingeschätzt. Zum einen fehlt in der internationalen ICD-10 Version ein spezifischer Code für CTEPH-Patienten. Weiterhin kann die Möglichkeit des off-label Einsatzes von PAH-Präparaten bei CTEPH-Patienten aus erstattungsrechtlichen Gründen zu signifikanten Verschiebungen zwischen den jeweiligen PH-Klassifikationen führen.

Aus diesen Gründen wurde eine Herleitung anhand der Inzidenz der LE, als häufigster pathophysiologischer Ausgangspunkt einer CTEPH, gewählt. Die in Abschnitt 3.2.3 verwendeten Publikationen zur Inzidenz der LE in Deutschland, der Mortalität der LE, der Inzidenz von CTEPH bei Lungenembolie-Patienten, sowie der Anteil der CTEPH-Patienten mit LE in der Anamnese waren aus vorhergehenden Recherchen bereits bekannt.

Die Angabe zur durchschnittlichen Überlebensdauer von CTEPH-Patienten ab Diagnosezeitpunkt stammt von Kunieda et al. Der Beobachtungszeitraum dieser prospektiven Studie betrug über 18 Jahre. Neuere Daten zur durchschnittlichen Überlebensdauer von

CTEPH-Patienten konnten nicht identifiziert werden. Aufgrund der verbesserten Therapiemöglichkeiten ist zum heutigen Zeitpunkt von einer tendenziell längeren Überlebensdauer auszugehen.

### **Zu 3.2.4 – Anzahl der Patienten in der Zielpopulation**

Die Informationen in diesem Abschnitt beruhen auf den oben genannten Recherchen. Da keine Primärerhebungen zu Prävalenz- oder Inzidenzdaten von CTEPH in Deutschland identifiziert werden konnten, erfolgte die Berechnung der Zielpopulation mittels eines mehrstufigen Ansatzes auf der Grundlage eines multizentrischen Registers (27, 28), sowie einer von Bayer in Auftrag gegebenen Befragung deutscher Ärzte (47).

Die kontrollierte, retrospektiven Kohortenstudie von Bonderman et al. (2009) (49) wurde in die Herleitung der Zielpopulation nicht mit einbezogen, da die Studie aufgrund des retrospektiven Designs und des lang zurückliegenden Erhebungszeitraums als nachrangig eingeschätzt wurde.

Zur Validierung der Größe der Zielpopulation wurde die fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik) des Statistischen Bundesamtes für das Jahr 2012 in der ausführlichen Darstellung herangezogen, die Operationen und Prozeduren bis zum kodierbaren Endpunkt ausweist (29).

Die Hochrechnung der GKV-Zahlen auf die gesamte Zielpopulation inklusive Privatpatienten erfolgte abweichend von der Beschreibung der Modulvorlage anhand von aktuelleren Zahlen der GKV-Mitgliederstatistik des BMG und auf Grundlage des Zensus 2011 (38, 48).

### **Zu 3.2.5 – Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Informationen in diesem Abschnitt basieren ausschließlich auf Abschnitt 3.2.4 und auf Modul 4A.

### **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. Hoepfer MM, Bogaard HJ, Condliffe R, Frantz R, Khanna D, Kurzyna M, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 2013 Dec 24;62(25 Suppl):D42-50.
2. Hoepfer MM, Ghofrani HA, Gorenflo M, Grunig E, Schranz D, Rosenkranz S. [Diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: European guidelines 2009]. Pneumologie. 2010 Jul;64(7):401-14.
3. Galie N, Hoepfer 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). *Eur Heart J.* 2009 Oct;30(20):2493-537.
4. Hoepfer MM, Andreas S, Bastian A, Claussen M, Ghofrani HA, Gorenflo M, et al. [Pulmonary hypertension due to chronic lung disease. Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2010]. *Pneumologie.* 2011 Apr;65(4):208-18.
  5. Rosenkranz S. Pulmonale Hypertonie - Sonderdruck aus Erdmann, *Klinische Kardiologie*, 8. Auflage, 2011 2011.
  6. Grünig E, Barner A, Bell M, Claussen M, Dandel M, Dumitrescu D, et al. [Non-invasive diagnosis of pulmonary hypertension: ESC/ERS Guidelines with commentary of the Cologne Consensus Conference 2010]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2010 Oct;135 Suppl 3:S67-77.
  7. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Dec 24;62(25 Suppl):D34-41.
  8. Kunieda T, Nakanishi N, Satoh T, Kyotani S, Okano Y, Nagaya N. Prognoses of primary pulmonary hypertension and chronic majorvessel thromboembolic pulmonary hypertension determined from cumulative survival curves. *Intern Med.* 1999 Jul;38(7):543-6.
  9. Wilkens H, Lang I, Behr J, Berghaus T, Grohe C, Guth S, et al. [Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: recommendations of the Cologne Consensus Conference 2010]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2010 Oct;135 Suppl 3:S125-30.
  10. Kim NH, Lang IM. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev.* 2012 Mar 1;21(123):27-31.
  11. Lang IM, Pesavento R, Bonderman D, Yuan JX. Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding. *Eur Respir J.* 2013 Feb;41(2):462-8.
  12. Pepke-Zaba J, Jansa P, Kim NH, Naeije R, Simonneau G. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: role of medical therapy. *Eur Respir J.* 2013 Apr;41(4):985-90.
  13. Bonderman D, Jakowitsch J, Adlbrecht C, Schemper M, Kyrle PA, Schonauer V, et al. Medical conditions increasing the risk of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Haemost.* 2005 Mar;93(3):512-6.
  14. Jais X, Ioos V, Jardim C, Sitbon O, Parent F, Hamid A, et al. Splenectomy and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thorax.* 2005 Dec;60(12):1031-4.
  15. Ignatescu M, Kostner K, Zorn G, Kneussl M, Maurer G, Lang IM, et al. Plasma Lp(a) levels are increased in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Haemost.* 1998 Aug;80(2):231-2.
  16. Lang IM. Managing chronic thromboembolic pulmonary hypertension: pharmacological treatment options. *Eur Respir Rev.* 2009 Mar;18(111):24-8.
  17. Olschewski H, Hoepfer MM, Borst MM, Ewert R, Grünig E, Kleber FX, et al. [Diagnosis and therapy of chronic pulmonary hypertension]. *Pneumologie.* 2006 Dec;60(12):749-71.
  18. McLaughlin VV, Gaine SP, Howard LS, Leuchte HH, Mathier MA, Mehta S, et al. Treatment goals of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Dec 24;62(25 Suppl):D73-81.
  19. Drömann D. Thrombembolien und pulmonale Hypertonie. *Arzneiverordnung in der Praxis.* 2012;39(1):2-3.

20. Hoepfer MM, Barbera JA, Channick RN, Hassoun PM, Lang IM, Manes A, et al. Diagnosis, assessment, and treatment of non-pulmonary arterial hypertension pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009 Jun 30;54(1 Suppl):S85-96.
21. Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP, Channick R, Darteville P, Jansa P, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Dec 24;62(25 Suppl):D92-9.
22. Hoepfer MM, Mayer E, Simonneau G, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation.* 2006 Apr 25;113(16):2011-20.
23. Fedullo P, Kerr KM, Kim NH, Auger WR. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011 Jun 15;183(12):1605-13.
24. Jamieson SW, Madani M. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Annals of vascular diseases.* 2009;2(3):133-5.
25. Condliffe R, Kiely DG, Gibbs JS, Corris PA, Peacock AJ, Jenkins DP, et al. Improved outcomes in medically and surgically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008 May 15;177(10):1122-7.
26. Darteville P, Fadel E, Mussot S, Chapelier A, Herve P, de Perrot M, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2004 Apr;23(4):637-48.
27. Mayer E, Jenkins D, Lindner J, D'Armini A, Kloek J, Meyns B, et al. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011 Mar;141(3):702-10.
28. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, Mayer E, Jansa P, Ambroz D, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation.* 2011 Nov 1;124(18):1973-81.
29. Statistisches Bundesamt. Gesundheit - Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik) Operationen und Prozeduren der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern bis zum kodierbaren Endpunkt. Wiesbaden2013.
30. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Referenzbericht zum Qualitätsbericht 2010 Medizinische Hochschule Hannover 2012. Available from: <http://www.g-ba-qualitaetsberichte.de/Daten/260320597-00-2010-xml.xml> Referenzbericht.pdf.
31. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Referenzbericht zum Qualitätsbericht 2010 Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg 2012. Available from: <http://www.g-ba-qualitaetsberichte.de/Daten/261000386-00-2010-xml.xml> Referenzbericht.pdf.
32. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Referenzbericht zum Qualitätsbericht 2010 Kerckhoff-Klinik gGmbH, Bad Nauheim 2012. Available from: <http://www.g-ba-qualitaetsberichte.de/Daten/260611862-00-2010-xml.xml> Referenzbericht.pdf.
33. Europäische Kommission. Entscheidung der Kommission von 20-XII-2007 über die Ausweisung des Arzneimittels "MethyI 4,6-diamino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H -pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinyl(methyl)carbamate" als Arzneimittel für seltene Leiden gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates. Brüssel2007.
34. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). ICD-10-GM - Version 2014 - Systematisches Verzeichnis 2013. Available from: <http://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/index.htm>.
35. Laporte S, Mismetti P, Decousus H, Uresandi F, Otero R, Lobo JL, et al. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15,520 patients with venous thromboembolism: findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) Registry. *Circulation.* 2008 Apr 1;117(13):1711-6.

36. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2004 May 27;350(22):2257-64.
37. Kröger K, Moerchel C, Moysidis T, Santosa F. Incidence rate of pulmonary embolism in Germany: data from the federal statistical office. *J Thromb Thrombolysis.* 2010 Apr;29(3):349-53.
38. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Mitgliederstatistik KM6 2013. Available from:  
[http://bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM6\\_2013-Versicherte.xls](http://bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM6_2013-Versicherte.xls).
39. Maliyasena VA, Hopkins PM, Thomson BM, Dunning J, Wall DA, Ng BJ, et al. An Australian tertiary referral center experience of the management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Pulmonary circulation.* 2012 Jul;2(3):359-64.
40. Thistlethwaite PA, Kaneko K, Madani MM, Jamieson SW. Technique and outcomes of pulmonary endarterectomy surgery. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2008 Oct;14(5):274-82.
41. Bonderman D, Skoro-Sajer N, Jakowitsch J, Adlbrecht C, Dunkler D, Taghavi S, et al. Predictors of outcome in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation.* 2007 Apr 24;115(16):2153-8.
42. Tapson VF, Humbert M. Incidence and prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: from acute to chronic pulmonary embolism. *Proc Am Thorac Soc.* 2006 Sep;3(7):564-7.
43. Becattini C, Agnelli G, Pesavento R, Silingardi M, Poggio R, Taliani MR, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after a first episode of pulmonary embolism. *Chest.* 2006 Jul;130(1):172-5.
44. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschlands bis 2060 - 12. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung. Wiesbaden2009. Available from:  
[https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Tabellen/VorausberechnungDeutschland.xls?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Tabellen/VorausberechnungDeutschland.xls?__blob=publicationFile).
45. 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.
46. Piazza G, Goldhaber SZ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 2011 Jan 27;364(4):351-60.
47. Hinzmann B, Puschmann S. CTEPH Treatment Tracking Study. Executive Summary Report - Germany. 2013.
48. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011. Wiesbaden2013 [24.10.2013]; Available from:  
[https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungssstand/Tabellen/Zensus\\_Geschlecht\\_Staatsangehoerigkeit.html](https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungssstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html).
49. Bonderman D, Wilkens H, Wakounig S, Schafers HJ, Jansa P, Lindner J, et al. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2009 Feb;33(2):325-31.

### 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, so dass 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 3-12 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 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Riociguat	Erwachsene Patienten der WHO-FC II bis III mit <ul style="list-style-type: none"> <li>• inoperabler CTEPH,</li> <li>• persistierender oder rezidivierender CTEPH nach chirurgischer Behandlung</li> </ul>	kontinuierlich	kontinuierlich	365
<p><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></p>				

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

Gemäß Fachinformation wird Riociguat täglich und ohne zeitliche Begrenzung verabreicht (1).

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 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 3-12). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-13: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Riociguat	Erwachsene Patienten der WHO-FC II bis III mit <ul style="list-style-type: none"> <li>• inoperabler CTEPH,</li> <li>• persistierender oder rezidivierender CTEPH nach chirurgischer Behandlung</li> </ul>	kontinuierlich	365
<p><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></p>			

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 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 zugrundeliegende 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 3-14: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Riociguat	Erwachsene Patienten der WHO-FC II bis III mit <ul style="list-style-type: none"> <li>• inoperabler CTEPH,</li> <li>• persistierender oder rezidivierender CTEPH nach chirurgischer Behandlung</li> </ul>	365	1,0-2,5 mg	365 DDD (1 DDD = 7,5 mg)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 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).

Gemäß Fachinformation wird die Riociguat-Behandlung mit 1,0 mg dreimal täglich begonnen (1). Je nach systolischem Blutdruck und Symptomen von Hypotension wird die Dosis alle zwei Wochen um 0,5 mg erhöht. Die Maximaldosis von 2,5 mg dreimal täglich (7,5 mg pro Tag) entspricht der regulären Erhaltungsdosis, weshalb diese für die weiteren Angaben verwendet wird. Die unterschiedlichen Dosierungen sind zudem kostenneutral (s. Abschnitt 3.3.3), sodass eine weitere Differenzierung nicht notwendig ist.

Riociguat wurde zum Zeitpunkt der Erstellung des Dossiers noch nicht in der amtlichen Fassung der ATC-Klassifikation für Deutschland im Jahre 2014 aufgenommen (2). Die World Health Organization (WHO) wird Riociguat 2015 unter dem Code C02KX05 aufnehmen, jedoch zunächst ohne Angabe einer DDD (3). Aufgrund der kontinuierlichen Behandlung wurden 365 DDD pro Jahr angesetzt.

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

Geben Sie in Tabelle 3-15 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 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 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Riociguat	Adempas® 84 Stück: 3.828,80 €	3.611,61 €

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Alle Angaben ergeben sich aus der Meldung an die Lauer-Taxe zum Veröffentlichungsdatum 01.05.2014. Da es sich um eine kontinuierliche Behandlung handelt, wurde die größte verfügbare Packungsgröße gewählt. Adempas® wird in verschiedenen Dosierungen angeboten (0,5 mg, 1,0 mg, 1,5 mg, 2,0 mg, 2,5 mg), die sich preislich nicht unterscheiden. Aus diesem Grund werden die unterschiedlichen Dosierungen nicht separat dargestellt.

In der Spalte „Kosten nach Abzug gesetzlicher Rabatte in Euro“ wurde der Rabatt nach § 130 SGB V (Apothekenabschlag) in Höhe von 1,80 € (4) abgezogen. Weiterhin wurde gemäß § 130a SGB V 7% des Abgabepreises pharmazeutischer Unternehmer (ApU) als Herstellerrabatt abgezogen (=215,39 €). Patientenzuzahlungen nach § 61 SGB V wurden gemäß den Anforderungen nicht berücksichtigt.

### 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 3-16 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 3-16: 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	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
Riociguat	Erwachsene Patienten der WHO-FC II bis III mit <ul style="list-style-type: none"> <li>• inoperabler CTEPH,</li> <li>• persistierender oder rezidivierender CTEPH nach chirurgischer Behandlung</li> </ul>	Keine	Keine	Keine

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Gemäß Fachinformation wird die Riociguat-Behandlung mit 1,0 mg dreimal täglich für zwei Wochen begonnen. 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  $\geq 95$  mmHg beträgt und der Patient keine Anzeichen oder Symptome einer Hypotonie aufweist. 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 (1).

Bei der Anwendung von Riociguat sind demnach in der Phase der Dosistitration zweiwöchentliche Blutdruckmessungen und Einschätzungen der Symptome erforderlich, um den systolischen Blutdruck sowie etwaige Anzeichen einer Hypotonie zu kontrollieren. Im Idealfall ist die Dosistitration nach acht Wochen abgeschlossen und erfordert daher vier Kontrollen. Da die Dosistitration jedoch von dem individuellen Blutdruck und Symptomen des jeweiligen Patienten abhängt, kann die Dauer der Dosistitration variieren.

Im einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) ist die Blutdruckkontrolle im Rahmen des Anhangs 1 „Verzeichnis der nicht gesondert berechnungsfähigen Leistungen“ unter „definierte Kreislauffunktionsprüfung nach standardisierten Methoden einschl. Dokumentation“ erfasst. Die Kreislauffunktionsprüfung inklusive der Blutdruckkontrolle ist demnach eine Teilleistung der Versicherten- und der Grundpauschale und nicht eigenständig berechnungsfähig (5).

Es wird davon ausgegangen, dass Patienten mit einer schweren Erkrankung, wie CTEPH diese Grund- bzw. Versichertenpauschale unabhängig von einer Behandlung mit Riociguat in Anspruch nehmen. Zum einen ergeben sich regelmäßige Arzt-Patienten-Kontakte aufgrund der Schwere der Erkrankung, die eine regelmäßige Überwachung erfordert. Zum anderen erfordert die Verordnung von Komedikationen, z.B. einer Antikoagulation, regelmäßige Arzt-Patienten-Kontakte, in deren Rahmen die oben genannte Leistung durchgeführt wird und nicht der Therapie mit Riociguat zugeschrieben werden kann.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-16 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 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Kosten pro Leistung in Euro</b>
Entfällt	Entfällt

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Entfällt.

*Geben Sie in Tabelle 3-18 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 3-16 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-17*

(Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-9 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-11 (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 3-18: 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	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Riociguat	Erwachsene Patienten der WHO-FC II bis III mit <ul style="list-style-type: none"> <li>• inoperabler CTEPH,</li> <li>• persistierender oder rezidivierender CTEPH nach chirurgischer Behandlung</li> </ul>	Entfällt	Entfällt	Entfällt

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-19 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 3.2.3, Tabelle 3-9, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-11) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern soll in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-19: 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	Jahrestherapie- kosten pro Patient in Euro	Jahrestherapie- kosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
Riociguat	Erwachsene Patienten der WHO-FC II bis III mit <ul style="list-style-type: none"> <li>• inoperabler CTEPH,</li> <li>• persistierender oder rezidivierender CTEPH nach chirurgischer Behandlung</li> </ul>	47.079,92	145.665.272
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-9 , sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-11 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.			

### 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.*

Riociguat die erste zugelassene medikamentöse Therapie, die für die Behandlung von erwachsenen Patienten der WHO-FC II bis III mit inoperabler CTEPH bzw. bei persistierender oder rezidivierender CTEPH nach chirurgischer Behandlung zu Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Wie in Abschnitt 3.2.2 beschrieben, wurden bei bestimmten Patienten bis zur Zulassung von Riociguat mangels Alternativen off-label Therapien eingesetzt. Es ist jedoch zu erwarten, dass künftige CTEPH-Patienten aufgrund der nachgewiesenen Wirksamkeit und Sicherheit in dieser Indikation und aufgrund des Zulassungsstatus zum Großteil mit Riociguat behandelt werden.

Aus den Daten der Zulassungsstudie ergibt sich, dass von 173 Riociguat-Patienten 4 (2,3%) die Studie aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen haben, 2 (1,2%) aufgrund von fehlender Wirksamkeit und 1 (0,6%) aufgrund mangelnder Adhärenz (6). Ähnliche Patientenanteile werden auch für die Versorgungsrealität erwartet. Insgesamt ist also davon auszugehen, dass 4,0% der Patienten die Therapie abbrechen werden, sodass die Differenz

von den dargestellten Kosten in Abschnitt 3.3.5 entsprechend abgezogen werden muss (s. Tabelle 3-20).

*Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel (pro Patient und insgesamt) nach Anwendung der erwarteten Versorgungsanteile

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Riociguat	Erwachsene Patienten der WHO-FC II bis III mit <ul style="list-style-type: none"> <li>• inoperabler CTEPH,</li> <li>• persistierender oder rezidivierender CTEPH nach chirurgischer Behandlung</li> </ul>	47.079,92	139.827.362 <sup>a</sup>
<sup>a</sup> basierend auf 2.970 (3.094*[1-4%])			

Wie beschrieben kann davon ausgegangen werden, dass 4,0% der Patienten die Therapie abrechnen werden, sodass nur 2.970 (3.094\*[1-4%]) Patienten dauerhaft mit Riociguat behandelt werden. Die dargestellten Kosten in Abschnitt 3.3.5 müssen entsprechend reduziert werden. Die Jahrestherapiekosten für die GKV nach Anwendung der erwarteten Versorgungsanteile sind in Tabelle 3-20 dargestellt.

### 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.*

### **Zu 3.3.1 – Angaben zur Behandlungsdauer**

Die Angabe zur Behandlungsdauer wurde der Fachinformation von Adempas® am 01.04.2014 entnommen.

### **Zu 3.3.2 – Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie**

Für die Beschreibung der Angabe zum Verbrauch von Riociguat wurde die amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2014, sowie die internationale Version der WHO herangezogen.

Des Weiteren wurde auf Informationen aus der Fachinformation zurückgegriffen, wie oben beschrieben.

### **Zu 3.3.3 – Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Die Angaben zu Packungspreisen wurden der Meldung an die Lauer-Taxe mit Veröffentlichung zum 01.05.2014 entnommen.

### **Zu 3.3.4 – Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Für die Beschreibung der Angaben zu Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen wurde auf Informationen aus Fachinformationen, sowie auf den aktuellen EBM-Katalog (1. Quartal 2014) zurückgegriffen.

### **Zu 3.3.5 – Angaben zu Jahrestherapiekosten**

Für die Beschreibung der Angaben zu Jahrestherapiekosten wurde ausschließlich auf die Informationen aus den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 zurückgegriffen.

### **Zu 3.3.6 – Angaben zu Versorgungsanteilen**

Zur Abschätzung des Anteils der Patienten, die die Therapie abbrechen werden, wurde auf die Daten der Zulassungsstudie CHEST-1 zurückgegriffen, da dies die belastbarsten Erfahrungswerte zur Behandlung mit Riociguat zum Zeitpunkt der Dossiererstellung darstellen.

### 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. 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.
2. Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO). Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen - Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2014: Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI),; 2014. Available from: [http://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/atcddd/version2014/atc-ddd-amtlich-2014.pdf?action=Ich akzeptiere](http://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/atcddd/version2014/atc-ddd-amtlich-2014.pdf?action=Ich%20akzeptiere).
3. 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/](http://www.whooc.no/atc/lists_of_new_atc_ddds_and_altera/new_atc/).
4. GKV-Spitzenverband. Thema: Apothekenhonorierung. 2013 [18.06.2013]; Available from: [http://www.gkv-spitzenverband.de/presse/themen/apothekenhonorierung/thema\\_apothekenhonorierung\\_1.jsp](http://www.gkv-spitzenverband.de/presse/themen/apothekenhonorierung/thema_apothekenhonorierung_1.jsp).
5. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Berlin2014. Available from: [http://www.kbv.de/media/sp/Einheitlicher Bewertungsma stab Stand 2014 1. Quartal.pdf](http://www.kbv.de/media/sp/Einheitlicher_Bewertungsma_stab_Stand_2014_1_Quartal.pdf).
6. Ghofrani H-A, D'Armini AM, Grimminger F, Hoepfer MM, Jansa P, Kim NH, et al. Riociguat for the Treatment of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. New England Journal of Medicine. 2013;369(4):319-29.

## 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 wurden der Fach- und Gebrauchsinformation entnommen (1).

**Diagnostik**

Für Patienten mit einem systolischen Blutdruck  $< 95$  mmHg bei Behandlungsbeginn liegt eine Gegenanzeige vor.

Aus der Fach- und Gebrauchsinformation ergeben sich keine weiteren speziellen Anforderungen an die Diagnostik.

**Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals**

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

**Infrastruktur**

Riociguat ist zur oralen Einnahme. Tabletten können im Allgemeinen zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Aus der Fach- und Gebrauchsinformation ergeben sich keine speziellen Anforderungen an die Infrastruktur.

**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  $\geq 95$  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 Dosisverringerung in Betracht gezogen werden.

### *Absetzen der Behandlung*

Falls die Behandlung für 3 Tage oder länger unterbrochen werden muss, ist die Behandlung erneut mit 1 mg dreimal täglich für 2 Wochen zu beginnen und nach demselben Dosis titrationsschema wie oben beschrieben fortzusetzen.

### **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.

### **Ausrüstung zur Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen**

Aus der Fach- und Gebrauchsinformation ergeben sich keine speziellen Anforderungen an die Ausrüstung zur Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen.

### **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 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 sieben 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 zwölfwöchigen 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.

#### *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, CYP2C8, CYP2J2) vermittelte oxidative Verstoffwechslung, direkte biliäre/fäkale Ausscheidung von unverändertem Riociguat sowie renale Ausscheidung von unverändertem Riociguat durch glomeruläre Filtration.

Ketoconazol, das als starker Inhibitor von CYP3A4 und P-Glykoprotein (P-Gp) eingestuft wird, hat sich in vitro als „Multi Pathway-Inhibitor“ für CYP Proteine und das P-Gp/Breast Cancer Resistance-Protein (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.

Daher wird die gleichzeitige Anwendung von Substanzen, die zeitgleich mehrere über CYP- und P-Gp/BCRP vermittelte Abbauwege stark hemmen, wie Azol-Antimykotika (z. B. Ketoconazol, Itraconazol) oder HIV-Protease-Inhibitoren (z. B. Ritonavir), nicht empfohlen.

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.

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 potenter Inhibitor 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.

Riociguat zeigt bei neutralem pH eine verringerte Löslichkeit im Vergleich zu saurem Medium. Die gleichzeitige Anwendung von 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 zwei Stunden vor oder eine Stunde nach Riociguat eingenommen werden.

Bosentan, bekannt als ein mittelstarker CYP3A4-Induktor, führte bei Patienten mit PAH zu einer Verringerung der Steady-State-Konzentrationen von Riociguat im Plasma um 27%.

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.

### *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 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).

Riociguat und sein Hauptmetabolit sind aber in vitro starke CYP1A1-Inhibitoren. Daher können klinisch relevante Wechselwirkungen zwischen den Arzneimitteln bei gleichzeitiger

Anwendung von Arzneimitteln, die hauptsächlich durch CYP1A1 vermittelte Biotransformation eliminiert werden, wie z. B. Erlotinib oder Granisetron, nicht ausgeschlossen werden.

### **Interaktionen 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 Riociguat-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.*

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

### **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) (1):

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung.

Folgende Angaben befinden sich in Annex II, Abschnitt C (SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN) (1):

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten der regelmäßig zu aktualisierenden Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor. Anschließend legt er regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen 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 (EURD-Liste) vor.

*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 ein 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.*

Die Angaben befinden sich in Annex II, Abschnitt D (BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS) (1):

#### **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 vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- 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).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

*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 Maßnahmen zur Risikominimierung, die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans aufgeführt sind, werden in der folgenden Tabelle 3-21 dargestellt.

Tabelle 3-21: Maßnahmen zur Risikominimierung (2)

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Bedeutendes identifiziertes Risiko: Hypotension	<p><b>Kennzeichnung in Fachinformation:</b>  <b>Dosistitrationsschema beschrieben in Abschnitt 4.2 der Fachinformation:</b></p> <p><i>Dosistitration</i></p> <p>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 (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). 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 <math>\geq 95</math> 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 (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). 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.</p> <p><i>Erhaltungsdosis</i></p> <p>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.</p> <p>Bei einer Unverträglichkeit sollte jederzeit eine Dosisverringerung in Betracht gezogen werden.</p> <p><i>Absetzen der Behandlung</i></p> <p>Falls die Behandlung für 3 Tage oder länger unterbrochen werden muss, ist die Behandlung erneut mit 1 mg dreimal täglich für 2 Wochen zu beginnen und nach demselben Dosistitrationsschema wie oben beschrieben fortzusetzen.</p> <p><i>Spezielle Patientengruppen</i></p> <p>Die individuelle Dosistitration zu Behandlungsbeginn ermöglicht eine Anpassung der Dosis an die spezifische Situation des Patienten.</p> <p><i>Ältere Patienten</i></p> <p>Bei älteren Patienten (65 Jahre oder älter) besteht ein erhöhtes Hypotonierisiko, demzufolge ist bei der individuellen Dosistitration besondere Vorsicht geboten ist (siehe Abschnitt 5.2</p>	Keine beabsichtigt

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>der Fachinformation).</p> <p><i>Nierenfunktionsstörung</i></p> <p>Es liegen nur wenige Daten über Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance &lt; 30 ml/min) vor und Daten über Dialysepatienten sind nicht vorhanden. Daher wird die Anwendung von Riociguat bei diesen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).</p> <p>Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance &gt;50-30 ml/min) wiesen eine höhere Arzneimittel-Exposition auf (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung besteht ein erhöhtes Hypotonierisiko, daher ist bei der individuellen Dosistitration besondere Vorsicht geboten.</p> <p><b>Posologie beschrieben in Abschnitt 4.2 der Fachinformation:</b></p> <p>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 Riociguat-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 (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).</p> <p><b>Kontraindikation in Abschnitt 4.3 der Fachinformation:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gleichzeitige Anwendung von PDE 5-Hemmern (wie z. B. Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil) (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).</li> <li>• Gleichzeitige Anwendung von Nitraten oder Stickstoffmonoxid-Donatoren (wie z. B. Amylnitrit) in jeglicher Form (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).</li> <li>• Patienten mit einem systolischen Blutdruck &lt; 95 mmHg bei Behandlungsbeginn.</li> </ul> <p><b>Warnhinweis in Abschnitt 4.4 der Fachinformation:</b></p> <p>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).</p> <p>Riociguat darf nicht bei Patienten mit einem systolischen Blutdruck unter 95 mmHg angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation). Bei Patienten älter als</p>	

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>65 Jahre besteht ein erhöhtes Hypotonierisiko. Daher sollte die Anwendung von Riociguat bei diesen Patienten mit Vorsicht erfolgen.</p> <p><u>Nierenfunktionsstörung</u></p> <p>Es liegen nur wenige Daten über Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance &lt; 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 (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Da ein höheres Hypotonierisiko bei diesen Patienten besteht, ist bei der individuellen Dosistitration besondere Vorsicht geboten.</p> <p><u>Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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 Abbauwege stark hemmen, wie Azol-Antimykotika (z. B. Ketoconazol, Itraconazol) oder HIV-Protease-Inhibitoren (z. B. Ritonavir), wird aufgrund des ausgeprägten Anstiegs der Riociguat-Exposition nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2 der Fachinformation).</li> <li>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 (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2 der Fachinformation). Diese Arzneimittel sollten mit Vorsicht angewendet werden. Der Blutdruck sollte überwacht und eine Verringerung der Riociguat-Dosis in Erwägung gezogen werden.</li> </ul> <p><b>Aufgeführt in Abschnitt 4.2 der Fachinformation (Dosierung und Art der Anwendung)</b></p> <p>Verschreibung nur durch einen Arzt</p> <p>Die Behandlung sollte nur durch einen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Behandlung der CTEPH oder PAH hat.</p>	
Bedeutendes identifiziertes Risiko: Störungen der oberen gastrointestinalen Motilität	<p><b>Kennzeichnung in Fachinformation:</b></p> <p><b>Aufgeführt in Abschnitt 4.2 der Fachinformation (Dosierung und Art der Anwendung)</b></p> <p>Verschreibung nur durch einen Arzt</p> <p>Die Behandlung sollte nur durch einen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Behandlung der CTEPH</p>	Keine beabsichtigt

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	oder PAH hat.	
Bedeutendes identifiziertes Risiko: Verschlechterung einer pulmonale veno-okklusiven Erkrankung	<p><b>Kennzeichnung in Fachinformation:</b>  <b>Warnhinweis in Abschnitt 4.4 der Fachinformation:</b>  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.</p> <p><b>Aufgeführt in Abschnitt 4.2 der Fachinformation (Dosierung und Art der Anwendung)</b>  Verschreibung nur durch einen Arzt  Die Behandlung sollte nur durch einen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Behandlung der CTEPH oder PAH hat.</p>	Keine beabsichtigt
Bedeutendes identifiziertes Risiko: schwerwiegende Hämoptoe / Lungenblutung	<p><b>Kennzeichnung in Fachinformation:</b>  <b>Warnhinweis in Abschnitt 4.4 der Fachinformation:</b>  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.</p> <p>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.</p> <p>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 eines Ereignisses 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.</p>	Keine beabsichtigt

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung</b>	<b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</b>
	<p><b>Aufgeführt in Abschnitt 4.2 der Fachinformation (Dosierung und Art der Anwendung)</b></p> <p>Verschreibung nur durch einen Arzt</p> <p>Die Behandlung sollte nur durch einen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Behandlung der CTEPH oder PAH hat.</p>	
<p>Bedeutendes potentiell Risiko: Blutung</p>	<p><b>Kennzeichnung in Fachinformation:</b></p> <p><b>Warnhinweis in Abschnitt 4.4 der Fachinformation:</b></p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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 eines Ereignisses 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.</p> <p><b>Aufgeführt in Abschnitt 4.2 der Fachinformation (Dosierung und Art der Anwendung)</b></p> <p>Verschreibung nur durch einen Arzt</p> <p>Die Behandlung sollte nur durch einen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Behandlung der CTEPH oder PAH hat.</p>	<p>Keine beabsichtigt</p>
<p>Bedeutendes potentiell Risiko: Embryo-fetale Toxizität</p>	<p><b>Kennzeichnung in Fachinformation:</b></p> <p><b>Kontraindikation in Abschnitt 4.3 der Fachinformation:</b></p> <p>Schwangerschaft</p>	<p>Keine beabsichtigt</p>

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p><b>Adressiert in Abschnitt 4.6 der Fachinformation:</b></p> <p><u>Schwangerschaft</u> Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Riociguat bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität und Plazentagängigkeit gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Riociguat ist daher während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation). Monatliche Schwangerschaftstests werden empfohlen.</p> <p><u>Frauen im gebärfähigen Alter</u> Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Riociguat eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.</p> <p><u>Stillzeit</u> Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Riociguat bei stillenden Frauen vor. Tierexperimentelle Studien weisen darauf hin, dass Riociguat in die Milch übergeht. Aufgrund des Potenzials schwerwiegender Nebenwirkungen bei Säuglingen soll Riociguat während der Stillzeit nicht angewendet werden. Ein Risiko für den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen soll während der Behandlung mit diesem Arzneimittel unterbrochen werden.</p> <p><b>Beschrieben in Abschnitt 5.3 der Fachinformation:</b> Eine moderate Passage der Plazentaschranke wurde beobachtet. Studien zur Entwicklungstoxizität bei Ratten und Kaninchen haben eine Reproduktionstoxizität von Riociguat gezeigt. Bei Ratten wurden eine erhöhte Rate kardialer Fehlbildungen sowie eine verringerte Gestationsrate infolge früher Resorption bei maternaler systemischer Exposition, die etwa dem 7-fachen der Exposition beim Menschen (2,5 mg dreimal täglich) entsprach, beobachtet. Bei Kaninchen wurden ab einer systemischen Exposition von etwa des 3-fachen der Exposition beim Menschen (2,5 mg dreimal täglich) Abort und Fetotoxizität beobachtet.</p> <p><b>Aufgeführt in Abschnitt 4.2 der Fachinformation (Dosierung und Art der Anwendung)</b> Verschreibung nur durch einen Arzt Die Behandlung sollte nur durch einen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Behandlung der CTEPH oder PAH hat.</p>	
Bedeutendes potentielles Risiko: Medikationsfehler	<p><b>Kennzeichnung in Fachinformation:</b> nicht zutreffend</p> <p><b>Aufgeführt in Abschnitt 4.2 der Fachinformation (Dosierung und Art der Anwendung)</b></p>	Keine beabsichtigt

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Verschreibung nur durch einen Arzt</p> <p>Die Behandlung sollte nur durch einen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Behandlung der CTEPH oder PAH hat.</p> <p>Jede Dosisstärke ist zur dreimal täglichen Einnahme als einzelne Tablette verfügbar; die Dosistitration wird somit einen Wechsel der Tabletten und nicht einen Wechsel in der Anzahl der vom Patienten einzunehmenden Tabletten bedingen.</p> <p>Zur Unterscheidung zwischen den verschiedenen Dosisstärken wird eine Farbkodierung an Blister und Umverpackung angewendet werden. Die Tabletten werden eine spezifische, unverkennbare Farbkennzeichnung haben und zusätzlich mit der Dosisstärke gekennzeichnet sein.</p>	
<p>Bedeutendes potentiell Risiko: Nierenversagen</p>	<p><b>Kennzeichnung in Fachinformation:</b> <b>Adressiert in Abschnitt 4.2 der Fachinformation:</b> Es liegen nur wenige Daten über Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance &lt; 30 ml/min) vor und Daten über Dialysepatienten sind nicht vorhanden. Daher wird die Anwendung von Riociguat bei diesen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance &gt;50-30 ml/min) wiesen eine höhere Arzneimittel-Exposition auf (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung besteht ein erhöhtes Hypotonierisiko, daher ist bei der individuellen Dosistitration besondere Vorsicht geboten.</p> <p><b>Warnhinweis in Abschnitt 4.4 der Fachinformation:</b> Es liegen nur wenige Daten über Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance &lt; 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 (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Da ein höheres Hypotonierisiko bei diesen Patienten besteht, ist bei der individuellen Dosistitration besondere Vorsicht geboten.</p> <p><b>Beschrieben in Abschnitt 5.2 der Fachinformation:</b> Insgesamt waren die mittleren Expositionswerte für Riociguat, korrigiert nach Dosis und Gewicht, bei Probanden mit Nierenfunktionsstörung höher als bei Probanden mit normaler Nierenfunktion. Die entsprechenden Werte für den Hauptmetaboliten waren bei Probanden mit Nierenfunktionsstörung höher als bei gesunden Probanden. Bei Nichtrauchern mit leichter (Kreatinin-Clearance 80-50 ml/min)</p>	<p>Keine beabsichtigt</p>

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung</b>	<b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</b>
	<p>Nierenfunktionsstörung war die Plasmakonzentration von Riociguat um 53% erhöht, bei mittelschwerer (Kreatinin-Clearance &lt;50-30 ml/min) um 139% und bei schwerer (Kreatinin-Clearance &lt; 30 ml/min) um 54%.</p> <p>Es liegen nur wenige Daten über Patienten mit einer Kreatinin-Clearance &lt; 30 ml/min vor und Daten über Dialysepatienten sind nicht vorhanden.</p> <p>Aufgrund der hohen Bindungsaffinität zu Plasmaproteinen ist nicht zu erwarten, dass Riociguat dialysierbar ist.</p> <p><b>Aufgeführt in Abschnitt 4.2 der Fachinformation (Dosierung und Art der Anwendung)</b></p> <p>Verschreibung nur durch einen Arzt</p> <p>Die Behandlung sollte nur durch einen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Behandlung der CTEPH oder PAH hat.</p>	
<p>Bedeutendes potentielles Risiko:</p> <p>Anwendung außerhalb des bestimmungsgemäßen Gebrauchs bei Patienten jünger als 18 Jahre</p>	<p><b>Kennzeichnung in Fachinformation:</b></p> <p><b>Warnhinweis in Abschnitt 4.4 der Fachinformation:</b></p> <p>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 (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Bis zum Vorliegen weiterer Informationen zu den Auswirkungen dieser Befunde sollte die Anwendung von Riociguat bei Kindern und sich im Wachstum befindlichen Jugendlichen vermieden werden.</p> <p><b>Beschrieben in Abschnitt 5.2 der Fachinformation:</b></p> <p>Es wurden keine Studien zur Untersuchung der Pharmakokinetik von Riociguat bei pädiatrischen Patienten durchgeführt.</p> <p><b>Beschrieben in Abschnitt 5.3 der Fachinformation:</b></p> <p>Bei wachsenden, juvenilen und adoleszenten Ratten wurden Auswirkungen auf die Knochenbildung beobachtet. Bei juvenilen Ratten bestanden die Veränderungen in einer Verdickung der Knochenbälkchen und einer Hyperostose und Umstrukturierung der metaphysären und diaphysären Knochenbereiche, während bei adoleszenten Ratten ein allgemeiner Anstieg der Knochenmasse beobachtet wurde. Bei erwachsenen Ratten wurden diese Effekte nicht beobachtet.</p> <p><b>Aufgeführt in Abschnitt 4.2 der Fachinformation (Dosierung und Art der Anwendung)</b></p> <p>Verschreibung nur durch einen Arzt</p> <p>Die Behandlung sollte nur durch einen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Behandlung der CTEPH oder PAH hat.</p>	Keine beabsichtigt

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung</b>	<b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</b>
<p>Bedeutendes potentiell Risiko: Behandlung von Patienten mit vorbestehendem Vorhofflimmern</p>	<p><b>Kennzeichnung in Fachinformation:</b> Nicht zutreffend</p> <p><b>Aufgeführt in Abschnitt 4.2 der Fachinformation (Dosierung und Art der Anwendung)</b> Verschreibung nur durch einen Arzt Die Behandlung sollte nur durch einen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Behandlung der CTEPH oder PAH hat.</p>	Keine beabsichtigt
<p>Bedeutendes potentiell Risiko: Knochenveränderungen und Frakturen</p>	<p><b>Kennzeichnung in Fachinformation:</b> Nicht zutreffend</p> <p><b>Aufgeführt in Abschnitt 4.2 der Fachinformation (Dosierung und Art der Anwendung)</b> Verschreibung nur durch einen Arzt Die Behandlung sollte nur durch einen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Behandlung der CTEPH oder PAH hat.</p>	Keine beabsichtigt
<p>Bedeutendes potentiell Risiko: Begleitendes Rauchen (Induktion von CYP1A1)</p>	<p><b>Kennzeichnung in Fachinformation:</b> <b>Adressiert in Abschnitt 4.2 der Fachinformation:</b> <i>Raucher</i> 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 (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2 der Fachinformation). Eine Dosisverringering kann bei Patienten, die mit dem Rauchen aufhören, erforderlich sein.</p> <p><b>Warnhinweis in Abschnitt 4.4 der Fachinformation:</b> <u>Raucher</u> 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.</p> <p><b>Beschrieben in Abschnitt 4.5 der Fachinformation:</b> <i>Rauchen</i> Bei Rauchern ist die Riociguat-Exposition um 50-60% verringert (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Patienten wird daher geraten, mit dem Rauchen aufzuhören.</p>	Keine beabsichtigt

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p><b>Beschrieben in Abschnitt 5.2 der Fachinformation:</b> CYP1A1 katalysiert die Bildung des Hauptmetaboliten von Riociguat in Leber und Lunge und ist bekanntermaßen durch polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe, die z. B. im Zigarettenrauch vorkommen, induzierbar.</p> <p><b>Aufgeführt in Abschnitt 4.2 der Fachinformation (Dosierung und Art der Anwendung)</b> Verschreibung nur durch einen Arzt Die Behandlung sollte nur durch einen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Behandlung der CTEPH oder PAH hat.</p>	
Fehlende Information: Patienten mit systolischem Blutdruck < 95mmHg zu Behandlungsbeginn	<p><b>Kennzeichnung in Fachinformation:</b> <b>Kontraindikation in Abschnitt 4.3 der Fachinformation:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit einem systolischen Blutdruck &lt; 95 mmHg bei Behandlungsbeginn.</li> </ul> <p><b>Warnhinweis in Abschnitt 4.4 der Fachinformation:</b> Riociguat darf nicht bei Patienten mit einem systolischen Blutdruck unter 95 mmHg angewendet werden.</p> <p><b>Aufgeführt in Abschnitt 4.2 der Fachinformation (Dosierung und Art der Anwendung)</b> Verschreibung nur durch einen Arzt Die Behandlung sollte nur durch einen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Behandlung der CTEPH oder PAH hat.</p>	Keine beabsichtigt
Fehlende Information: Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C)	<p><b>Kennzeichnung in Fachinformation:</b> <b>Kontraindikation in Abschnitt 4.3 der Fachinformation:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schwere Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C).</li> </ul> <p><b>Adressiert in Abschnitt 4.2 der Fachinformation:</b> Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) wurden nicht untersucht, daher ist die Anwendung von Riociguat bei diesen Patienten kontraindiziert. Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh B) wiesen eine höhere Arzneimittel-Exposition auf (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Bei der individuellen Dosistitration ist besondere Vorsicht geboten.</p> <p><b>Warnhinweis in Abschnitt 4.4 der Fachinformation:</b> Es liegen keine Erfahrungen zu Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) vor; Riociguat ist bei diesen Patienten kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation). Daten zur Pharmakokinetik zeigen, dass bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung</p>	Keine beabsichtigt

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>(Child-Pugh B) eine höhere Riociguat-Exposition beobachtet wurde. Bei der individuellen Dosistitration ist besondere Vorsicht geboten.</p> <p>Es liegen keine klinischen Erfahrungen zu Riociguat bei Patienten mit erhöhten Aminotransferasen in der Leber (&gt; 3 x obere Normgrenze (ONG)) oder erhöhtem direkten Bilirubin (&gt; 2 x ONG) vor Behandlungsbeginn vor; Riociguat wird bei diesen Patienten nicht empfohlen.</p> <p><b>Aufgeführt in Abschnitt 4.2 der Fachinformation (Dosierung und Art der Anwendung)</b></p> <p>Verschreibung nur durch einen Arzt</p> <p>Die Behandlung sollte nur durch einen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Behandlung der CTEPH oder PAH hat.</p>	
<p>Fehlende Information: Patienten mit Kreatinin-clearance &lt; 30ml/min oder Dialyse</p>	<p><b>Kennzeichnung in Fachinformation:</b></p> <p><b>Adressiert in Abschnitt 4.2 der Fachinformation:</b></p> <p>Es liegen nur wenige Daten über Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance &lt; 30 ml/min) vor und Daten über Dialysepatienten sind nicht vorhanden. Daher wird die Anwendung von Riociguat bei diesen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).</p> <p>Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance &gt;50-30 ml/min) wiesen eine höhere Arzneimittel-Exposition auf (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung besteht ein erhöhtes Hypotonierisiko, daher ist bei der individuellen Dosistitration besondere Vorsicht geboten.</p> <p><b>Warnhinweis in Abschnitt 4.4 der Fachinformation:</b></p> <p>Es liegen nur wenige Daten über Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance &lt; 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 (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Da ein höheres Hypotonierisiko bei diesen Patienten besteht, ist bei der individuellen Dosistitration besondere Vorsicht geboten.</p> <p><b>Beschrieben in Abschnitt 5.2 der Fachinformation:</b></p> <p>Insgesamt waren die mittleren Expositionswerte für Riociguat, korrigiert nach Dosis und Gewicht, bei Probanden mit Nierenfunktionsstörung höher als bei Probanden mit normaler Nierenfunktion. Die entsprechenden Werte für den Hauptmetaboliten waren bei Probanden mit Nierenfunktionsstörung höher als bei gesunden Probanden. Bei Nichtrauchern mit leichter (Kreatinin-Clearance 80-50 ml/min)</p>	<p>Keine beabsichtigt</p>

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung</b>	<b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</b>
	<p>Nierenfunktionsstörung war die Plasmakonzentration von Riociguat um 53% erhöht, bei mittelschwerer (Kreatinin-Clearance &lt; 50-30 ml/min) um 139% und bei schwerer (Kreatinin-Clearance &lt; 30 ml/min) um 54%.</p> <p>Es liegen nur wenige Daten über Patienten mit einer Kreatinin-Clearance &lt; 30 ml/min vor und Daten über Dialysepatienten sind nicht vorhanden.</p> <p>Aufgrund der hohen Bindungsaffinität zu Plasmaproteinen ist nicht zu erwarten, dass Riociguat dialysierbar ist.</p> <p><b>Aufgeführt in Abschnitt 4.2 der Fachinformation (Dosierung und Art der Anwendung)</b></p> <p>Verschreibung nur durch einen Arzt</p> <p>Die Behandlung sollte nur durch einen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Behandlung der CTEPH oder PAH hat.</p>	
<p>Fehlende Information: Schwangerschaft und Stillzeit</p>	<p><b>Kennzeichnung in Fachinformation:</b></p> <p><b>Kontraindikation in Abschnitt 4.3 der Fachinformation:</b> Schwangerschaft</p> <p><b>Adressiert in Abschnitt 4.6 der Fachinformation:</b></p> <p><u>Schwangerschaft</u></p> <p>Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Riociguat bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität und Plazentagängigkeit gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Riociguat ist daher während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation). Monatliche Schwangerschaftstests werden empfohlen.</p> <p><u>Frauen im gebärfähigen Alter</u></p> <p>Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Riociguat eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.</p> <p><u>Stillzeit</u></p> <p>Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Riociguat bei stillenden Frauen vor. Daten vom Tier weisen darauf hin, dass Riociguat in die Milch übergeht. Aufgrund des Potenzials schwerwiegender Nebenwirkungen bei Säuglingen soll Riociguat während der Stillzeit nicht angewendet werden. Ein Risiko für den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen soll während der Behandlung mit diesem Arzneimittel unterbrochen werden.</p> <p><b>Beschrieben in Abschnitt 5.3 der Fachinformation:</b></p> <p>Eine moderate Passage der Plazentaschranke wurde beobachtet. Studien zur Entwicklungstoxizität bei Ratten und Kaninchen</p>	<p>Keine beabsichtigt</p>

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung</b>	<b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</b>
	<p>haben eine Reproduktionstoxizität von Riociguat gezeigt. Bei Ratten wurden eine erhöhte Rate kardialer Fehlbildungen sowie eine verringerte Gestationsrate infolge früher Resorption bei maternaler systemischer Exposition, die etwa dem 7-fachen der Exposition beim Menschen (2,5 mg dreimal täglich) entsprach, beobachtet. Bei Kaninchen wurden ab einer systemischen Exposition von etwa des 3-fachen der Exposition beim Menschen (2,5 mg dreimal täglich) Abort und Fetotoxizität beobachtet.</p> <p><b>Aufgeführt in Abschnitt 4.2 der Fachinformation (Dosierung und Art der Anwendung)</b>            Verschreibung nur durch einen Arzt            Die Behandlung sollte nur durch einen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Behandlung der CTEPH oder PAH hat.</p>	
Fehlende Information: Patienten jünger als 18 Jahre	<p><b>Kennzeichnung in Fachinformation:</b></p> <p><b>Warnhinweis in Abschnitt 4.4 der Fachinformation:</b>            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 (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Bis zum Vorliegen weiterer Informationen zu den Auswirkungen dieser Befunde sollte die Anwendung von Riociguat bei Kindern und sich im Wachstum befindlichen Jugendlichen vermieden werden.</p> <p><b>Beschrieben in Abschnitt 5.2 der Fachinformation:</b>            Es wurden keine Studien zur Untersuchung der Pharmakokinetik von Riociguat bei pädiatrischen Patienten durchgeführt.</p> <p><b>Beschrieben in Abschnitt 5.3 der Fachinformation:</b>            Bei wachsenden, juvenilen und adoleszenten Ratten wurden Auswirkungen auf die Knochenbildung beobachtet. Bei juvenilen Ratten bestanden die Veränderungen in einer Verdickung der Knochenbälkchen und einer Hyperostose und Umstrukturierung der metaphysären und diaphysären Knochenbereiche, während bei adoleszenten Ratten ein allgemeiner Anstieg der Knochenmasse beobachtet wurde. Bei erwachsenen Ratten wurden diese Effekte nicht beobachtet.</p> <p><b>Aufgeführt in Abschnitt 4.2 der Fachinformation (Dosierung und Art der Anwendung)</b>            Verschreibung nur durch einen Arzt            Die Behandlung sollte nur durch einen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Behandlung der CTEPH oder PAH hat.</p>	Keine beabsichtigt

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Fehlende Information: Patienten mit CTEPH oder PAH in der WHO-Funktionsklasse IV	<p><b>Kennzeichnung in Fachinformation:</b></p> <p><b>Anwendungsgebiete in Abschnitt 4.1 der Fachinformation:</b>  <u>Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH)</u>  Riociguat ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten der WHO-Funktionsklassen (FK) II bis III mit</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• inoperabler CTEPH,</li> <li>• persistierender oder rezidivierender CTEPH nach chirurgischer Behandlung,</li> </ul> <p>zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).</p> <p><u>Pulmonal arterielle Hypertonie (PAH)</u>  Riociguat, 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 (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).</p> <p><b>Aufgeführt in Abschnitt 4.2 der Fachinformation (Dosierung und Art der Anwendung)</b>  Verschreibung nur durch einen Arzt  Die Behandlung sollte nur durch einen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Behandlung der CTEPH oder PAH hat.</p>	Keine beabsichtigt
Fehlende Information: Langzeitsicherheit in der klinischen Praxis	<p><b>Aufgeführt in Abschnitt 4.2 der Fachinformation (Dosierung und Art der Anwendung)</b>  Verschreibung nur durch einen Arzt  Die Behandlung sollte nur durch einen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Behandlung der CTEPH oder PAH hat.</p>	Keine beabsichtigt
Fehlende Information: Patienten mit unkontrollierter Hypertonie	<p><b>Kennzeichnung in Fachinformation:</b>  Nicht zutreffend</p> <p><b>Aufgeführt in Abschnitt 4.2 der Fachinformation (Dosierung und Art der Anwendung)</b>  Verschreibung nur durch einen Arzt  Die Behandlung sollte nur durch einen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Behandlung der CTEPH oder PAH hat.</p>	Keine beabsichtigt

*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 den Abschnitten gemachten Angaben wurden folgenden Zulassungsdokumenten entnommen:

- European Public Assessment Report (EPAR) - CHMP assessment report (3)
- Genehmigung für das Inverkehrbringen des Humanarzneimittels für seltene Leiden "Adempas - Riociguat" durch die Europäische Kommission (1)
- Risk-management plan (RMP), Version 2.1 vom 31.01.2014 (2)

### **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 3.4.6 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. 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.
2. Bayer Pharma AG. EU Risk Management Plan (RMP) Adempas BAY 63-2521 (Riociguat) No. 2.1 2014.
3. European Medicines Agency (EMA). CHMP assessment report Adempas 2014. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002737/WC500165036.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002737/WC500165036.pdf).