

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Riociguat (Adempas®)

Bayer Vital GmbH

Modul 3 B

Pulmonale Arterielle Hypertonie

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

Stand: 24.04.2014

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	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	11
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	11
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	22
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	27
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	33
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	35
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	36
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	39
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	42
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	42
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	44
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	45
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	46
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	49
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	50
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	52
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	53
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	54
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	54
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	59
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	59
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	60
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	75
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	75
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	75

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Häodynamische Definition der pulmonalen Hypertonie (nach Hoepfer 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: Substanzen mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer PAH nach Simonneau et al. (7)	21
Tabelle 3-4: Prognostische Determinanten zur Ermittlung der Krankheitsschwere, Stabilität und Prognose bei Patienten mit PAH (22)	23
Tabelle 3-5: Arzneimittel zur Behandlung von Patienten mit PAH mit der jeweiligen WHO-Funktionsklasse, auf die sich die Zulassung in Deutschland bezieht	26
Tabelle 3-6: Berechnung der alters- und geschlechtsspezifischen Prävalenz der PAH in der UK (nur erwachsene Kohorten) je 1 Mio. Einwohner	30
Tabelle 3-7: Berechnung der absoluten Anzahl an prävalenten erwachsenen Fälle mit PAH in der GKV in Deutschland (Stichtag 01.07.2013)	30
Tabelle 3-8: Bevölkerungsvorausberechnung für die Jahre 2015 bis 2020 in den erwachsenen Alterskohorten, Angaben in 1.000 („Variante 1-W2 AG“) (50)	32
Tabelle 3-9: Vorausberechnung der erwachsenen prävalenten PAH-Fälle für die Jahre 2015-2020. Basierend auf der der Bevölkerungsvorausberechnung aus Tabelle 3-8 und der alters- und geschlechtsspezifischen Prävalenzrate aus Tabelle 3-6	33
Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	33
Tabelle 3-11: Berechnung der Anzahl der Patienten mit PAH in der Zielpopulation	34
Tabelle 3-12: Ätiologien der PAH (51); für Riociguat indizierte Formen sind grau hinterlegt.....	35
Tabelle 3-13: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	36
Tabelle 3-14: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	43
Tabelle 3-15: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	44
Tabelle 3-16: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	44
Tabelle 3-17: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	45
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	47
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	48

Tabelle 3-20: 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).....	49
Tabelle 3-21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	50
Tabelle 3-22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel (pro Patient und insgesamt) nach Anwendung der erwarteten Versorgungsanteile	51
Tabelle 3-23: Maßnahmen zur Risikominimierung (2).....	61

Abbildungsverzeichnis

	Seite
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: Evidenzbasierter Algorithmus zur Behandlung von Patienten mit PAH (Gruppe 1) (modifiziert nach Galie et al. 2013 (25))	24
Abbildung 3-4: Alters- und geschlechtsspezifische Prävalenz der PAH-Patienten in UK nach NAPH (2013) (45)	29

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
6MWD	6-Minuten-Gehstrecke (6 minute walk distance)
6MWT	6-Minuten-Gehtest (6 minute walk test)
APAH	Assoziierte pulmonale arterielle Hypertonie
ATC	Anatomisch-therapeutisch-chemisch
AUC	Fläche unter der Kurve (area under curve)
BCRP	Breast Cancer Resistance-Protein
BGA	Blutgasanalyse
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CHD	Angeborener Herzfehler (congenital heart defect)
CI	Herzindex
Cmax	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)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	Europäische Zulassungsbehörde (European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report
ERA	Endothelinrezeptorantagonist
EU	Europäische Union
FDA	Zulassungsbehörde der USA (Food and Drug Administration)
FC	Funktionsklasse (functional class)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HPAH	Hereditäre pulmonale arterielle Hypertonie

HRCT	Hochauflösende Computertomographie (high resolution computer tomography)
HZV	Herzzeitvolumen
ILD	Interstetielle Lungenerkrankung
IPAH	Idiopatische pulmonale arterielle Hypertonie
IU	International Unit
m	Meter
mg	Milligramm
mmHg	Millimeter Quecksilber - Einheit zur Blutdruckmessung
NAPH	National Audit of Pulmonary Hypertension
NO	Stickstoffmonoxid
NT-proBNP	N-terminales pro-brain natriuretic Peptide
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
Peak VO ₂	Maximale Sauerstoffnahme
P-Gp	P-Glykoprotein
PH	Pulmonale Hypertonie
pH-Wert	Maß für den sauren oder basischen Charakter einer wässrigen Lösung
PPHN	pulmonalen Hypertonie in Neugeborenen
PSUR	Regelmäßig aktualisierter Bericht über die Unbedenklichkeit von Arzneimitteln (periodic safety update report)

PVOD	Pulmonal veno-okklusive Erkrankung
PVR	Pulmonal vaskulärer Widerstand (pulmonary vascular resistance)
PWP	Pulmonaler Wedge-Druck
RAP	rechtsatrialer 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)
SSRI	Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (selective serotonin reuptake inhibitor)
TAPSE	systolische Exkursion des Trikuspidal-Anulus
u.a.	unter anderem
UDP	Uridindiphosphat
UGT	UDP-Glykosyltransferase
UK	Vereinigtes Königreich (United Kingdom)
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 zugelassen für erwachsenen Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) in den WHO Funktionsklassen II und III.

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 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 3.1.2 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 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. 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)carbammat" als Arzneimittel für seltene Leiden gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates. Brüssel2007.

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 3B befasst sich mit der Erkrankung PAH.

Der folgende Abschnitt beschreibt zunächst das Krankheitsbild der PH. Es werden Klassifikation, Prognose und Diagnosealgorithmus einleitend beschrieben. Danach wird auf die Untergruppe PAH 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 ≥ 25 mmHg vor (1). Ein PAPm von 14 ± 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 ¹ \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 Units

* 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)

WHO-Funktionsklasse	Symptomatik
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 Gefäßendothel¹ 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

¹ 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):

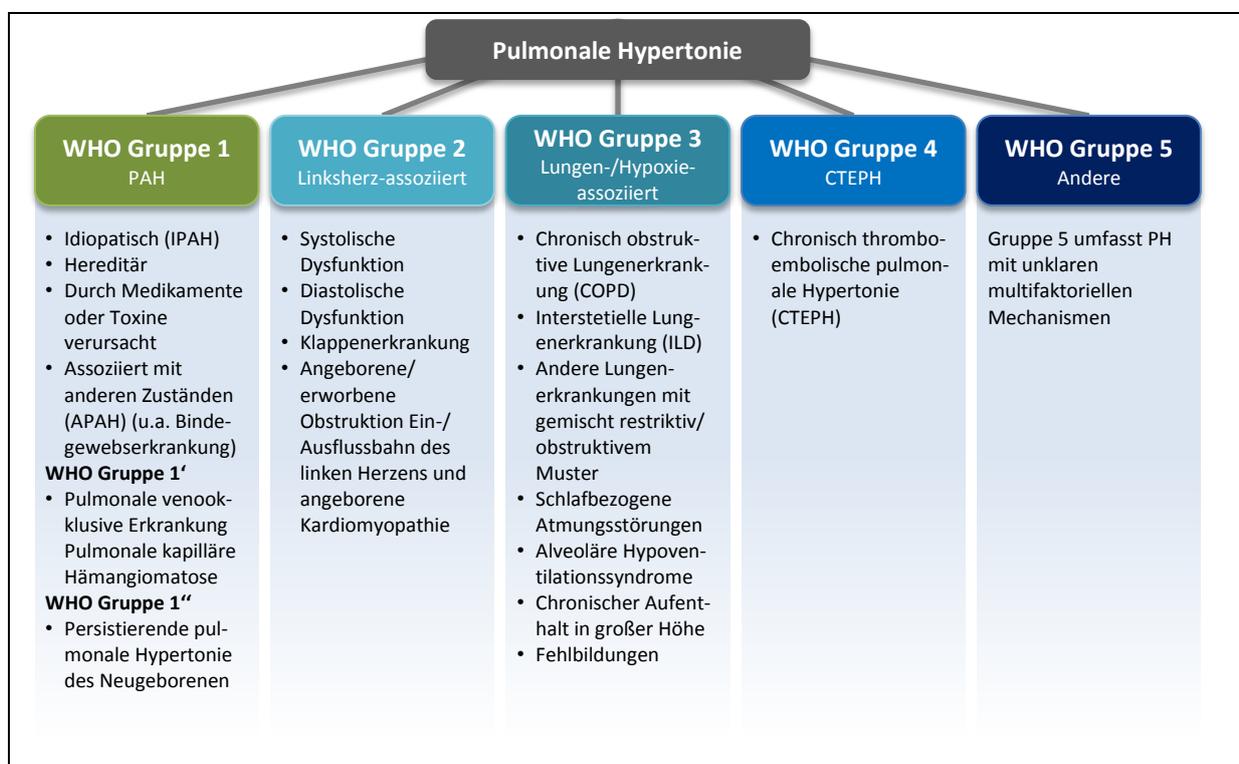


Abbildung 3-1: Klassifikation der pulmonalen Hypertonie nach Simonneau et al. (7)

Neben der pulmonal arteriellen Hypertonie finden sich Gruppen mit pulmonaler Hypertonie als Folge von Linksherzkrankungen, 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 „B“ bezieht sich auf Gruppe 1.

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.

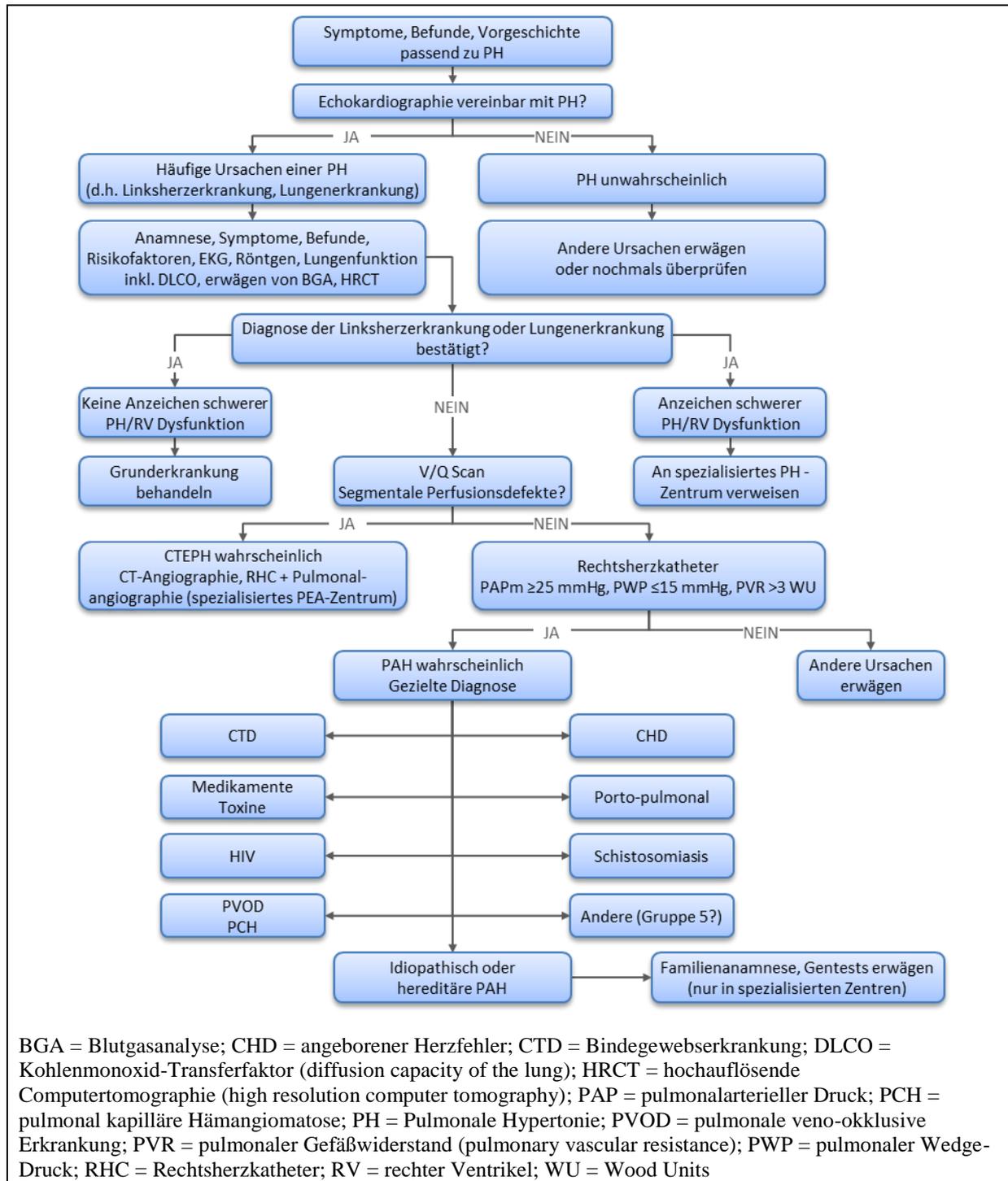


Abbildung 3-2: Diagnostischer Algorithmus nach Hoyer et al. (1)

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.

Pulmonal arterielle Hypertonie (PAH)

Die PAH ist eine chronisch progrediente Erkrankung der pulmonalen Zirkulation (8). Bei der PAH kommt es primär zu funktionellen und strukturellen Veränderungen der kleinen pulmonalen Arterien und Arteriolen (Durchmesser <500 µm), die alle Schichten der Gefäßwand betreffen können (9, 10).

Nach der aktuellen Klassifikation (gemäß 5. World Symposium on Pulmonary Hypertension in Nizza) wird die PAH von anderen Formen der PH abgegrenzt, die als Folge von Linksherzerkrankungen (systolische/diastolische Herzinsuffizienz, Klappenvitien), chronischen Lungenerkrankungen (chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), Lungenfibrose, chronische Hypoxie (Sauerstoffmangel)), thromboembolischen Ereignissen auftreten oder denen unklare und/oder multifaktorielle Mechanismen zugrunde liegen (s. Abbildung 3-1) (7). Die PAH wird wiederum untergliedert in die idiopathische Form (IPAH), die hereditäre Form (HPAH), die durch Medikamente oder Toxine (z. B. Appetitzügler, Amphetamine) verursachte PAH und die mit anderen Erkrankungen assoziierte PAH (APAH) (s. Abbildung 3-1). Zu diesen Erkrankungen gehören Bindegewebserkrankung, HIV-Infektion, portale Hypertension, angeborene Herzfehler und die Schistosomiasis. Als separate Untergruppe WHO Gruppe 1^c gilt die pulmonale venookklusive Erkrankung und die pulmonale kapilläre Hämangiomatose. Die persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen (PPHN) bildet die WHO Gruppe 1^{cc} (7). Beide Untergruppen sind nicht Teil der Zielpopulation und werden daher im Folgenden nicht weiter betrachtet.

Die Pathogenese der PAH ist vielschichtig. Verschiedene Mechanismen wie pulmonale Vasokonstriktion, vaskuläres Remodeling und In-situ-Thrombosen können zu einer Erhöhung des vaskulären Widerstands (PVR) beitragen. Grundsätzlich ist davon auszugehen, dass die Kombination genetischer Prädilektoren und assoziierter Erkrankungen und/oder Trigger-Mechanismen zur Manifestation der Erkrankung führt. Neuere Untersuchungen weisen darauf hin, dass primär stattfindende proliferative Veränderungen insbesondere der kleinen Lungengefäße für die Entstehung einer PAH ursächlich sind. Schwerwiegendste Folge aller Formen der PAH ist die chronische Rechtsherzbelastung, die zur Ausbildung eines Cor pulmonale (Rechtsherzinsuffizienz aufgrund einer Lungenerkrankung) bis hin zu einem Rechtsherzversagen führen kann und daher für die schlechte Prognose von Patienten mit schwerer PAH verantwortlich ist (5).

Die PAH äußert sich mit Belastungsdyspnoe und Leistungsminderung. Hinweisend für die Erkrankung ist der echokardiographische Nachweis eines erhöhten pulmonal arteriellen Drucks mit Zeichen der Rechtsherzbelastung. Zur genauen Diagnose und Klassifikation sind u.a. radiologische Untersuchungen und eine invasive hämodynamische Charakterisierung mittels Rechtsherzkatheter notwendig. Die Behandlung beruht neben einer Basistherapie auf der Initiierung einer zielgerichteten pulmonal gefäßerweiternden Therapie. Hierfür stehen mit Prostazyklinderivaten, Endothelinrezeptorantagonisten und Phosphodiesterase-5-Inhibitoren 3 Substanzgruppen zur Verfügung, die im Verlauf der Erkrankung auch kombiniert werden können (s. Abschnitt 3.2.2). Bei weiter fortschreitendem progredienten Krankheitsverlauf ist ein Lungentransplantation in Betracht zu ziehen (8).

Idiopatische pulmonale arterielle Hypertonie (IPAH)

Die IPAH, früher als primäre pulmonale Hypertonie bezeichnet, ist als eigenständige klinische Entität aufzufassen, bei der es ohne ursachliche Beteiligung anderer Herz- und/oder Lungenerkrankungen und ohne andere bekannte Trigger-Mechanismen aufgrund einer intrinsischen Erkrankung des pulmonalen Gefäßbettes zu einer dauerhaften Erhöhung des pulmonal arteriellen Drucks und des pulmonal vaskularen Widerstands kommt (5).

Hereditäre pulmonale arterielle Hypertonie (HPAH)

Die hereditäre Form der pulmonal arteriellen Hypertonie (HPAH) beinhaltet sowohl sporadische Fälle einer IPAH mit nachgewiesenen Genmutationen als auch familiär gehäuft auftretende Fälle, mit oder ohne nachgewiesene Genmutation. Die klinischen und pathologischen Befunde der IPAH und HPAH sind identisch. Die HPAH ist durch einen autosomal-dominanten Erbgang und eine Penetranz von 42% bei Frauen und 14% bei Männern (insgesamt 27%) bei variablem Manifestationsalter gekennzeichnet (11, 12).

Durch Medikamente oder Drogen induzierte PAH

Die Einnahme verschiedener Substanzen ist mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer PAH assoziiert (5).

Basierend auf der Höhe des Risikos für das Auftreten einer PAH und der Wahrscheinlichkeit eines kausalen Zusammenhangs wurden eine Reihe von Risikofaktoren in verschiedene Kategorien unterteilt und werden als definitiv, wahrscheinlich, möglich oder unwahrscheinlich klassifiziert (s. Tabelle 3-3) (7).

Tabelle 3-3: Substanzen mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer PAH nach Simonneau et al. (7)

Sicher	Möglich
Aminorex Fenfluramin Dexfenfluramin Canola (Rapssamen-) Öl Benfluorex Selektive Serotonin- Wiederaufnahmehemmer (SSRI)	Kokain Norephedrin Echtes Johanniskraus Chemotherapien Pergolid Interferon α und β Amphetamin-ähnliche Substanzen
Wahrscheinlich	Unwahrscheinlich
Amphetamine L-Tryptophan Metamphetamine Dasatinib	Orale Kontrazeptiva Östrogen Zigarettenrauch
Für selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) wurde gezeigt, dass sie ein Risikofaktor für die Entwicklung einer persistenten pulmonalen Hypertonie in Neugeborenen (PPHN) bei schwangeren Frauen sind, die SSRI ausgesetzt waren (insbesondere nach der 20. Schwangerschaftswoche). PPHN wird direkt in der Gruppe 1 (pulmonale arterielle Hypertonie; PAH), sondern als separaten Gruppe 1 klassifiziert.	

Assoziierte Formen der pulmonalen arteriellen Hypertonie

Grundsätzlich können die meisten Bindegewebserkrankungen (Kollagenosen) mit einer PAH assoziiert sein. Die PAH tritt am häufigsten bei Patienten mit progressiver Systemklerose (Sklerodermie) und ihren Varianten wie dem CREST-Syndrom (Kalzinose, Raynaud Syndrom, Ösophagusbeteiligung, Sklerodaktylie und Teleangiektasien) sowie bei Mischkollagenosen auf. Der Prävalenz der PAH bei diesen Patienten beträgt 7-12% bzw. 5-10% gefolgt von Patienten mit systemischem Lupus erythematoses (Schmetterlingsflechte) (Prävalenz 2-5%) (5, 7). Eine PAH kann bei diesen Erkrankungen unabhängig von anderen Lungenbeteiligungen (z. B. Lungenfibrose) oder anderen Organmanifestationen auftreten (5).

Weitere mit der PAH assoziierte Formen sind HIV-Infektion, portale Hypertension (auch portopulmonale Hypertonie), kongenitale Vitien und die Schistosomiasis auf die im Folgenden nicht näher eingegangen wird.

Zielpopulation

Entsprechend des Zulassungstexts wird die Zielpopulation in PAH wie folgt definiert: erwachsene Patienten mit PAH der WHO-Funktionsklasse II bis III und Ätiologie der idiopathischen oder hereditären PAH oder PAH im Zusammenhang mit einer Bindegewebserkrankung.

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 pulmonalen arteriellen Hypertonie (PAH) um eine schwere chronisch progrediente Erkrankung, die bislang als unheilbar gilt (8, 13, 14). Mit fortschreitender Erkrankung beeinträchtigt eine PAH zunehmend die normalen Alltagsaktivitäten (5). Ohne Therapie beträgt die Lebenserwartung von Patienten mit PAH 2,8 Jahre nach Diagnosestellung (15). Eine Meta-Analyse verschiedener Registerstudien zeigt, dass die Überlebensrate nach 1, 3 und 5 Jahren unter derzeit verfügbaren Therapien bei 79-85%, 57-68% und 48-58% liegt (16).

Therapieziele der Behandlung von Patienten mit PAH sind (6, 8, 14, 17-21):

1. die Verlängerung des Überlebens
2. die Verbesserung der Symptome (z. B. Belastungsdyspnoe und Leistungsminderung)
3. die Verbesserung prognostischer Parameter (siehe Tabelle 3-4)
4. die Verbesserung der Lebensqualität des Patienten

Die in Tabelle 3-4 dargestellten Parameter haben sich als prognostische Determinanten zur Ermittlung der Krankheitsschwere, Stabilität und Prognose bei Patienten mit PAH erwiesen (22).

Tabelle 3-4: Prognostische Determinanten zur Ermittlung der Krankheitsschwere, Stabilität und Prognose bei Patienten mit PAH (22)

Bessere Prognose	Prognostische Determinanten	Schlechtere Prognose
Nein	Klinische Zeichen für Rechtsherzversagen	Ja
Keine oder langsam	Progredienz der Erkrankung	Rasch
Nein	Synkopen	Ja
I, II	WHO Funktionsklasse	IV
> 400 – 500 m ¹	6-min-Gehstrecke	< 300 m
Peak VO ₂ > 15 ml/min/kg	Spiroergometrie	Peak VO ₂ < 12 ml/min/kg
Normal oder nahezu normal	BNP/NT-proBNP Plasmaspiegel	Stark erhöht und/oder steigend
Kein Perikarderguss TAPSE > 2,0 cm	Echokardiographische Befunde ²	Perikarderguss TAPSE < 1,5 cm
RAP < 8 mm Hg und CI ≥ 2,5 L/min/m ²	Hämodynamik	RAP > 15 mm Hg und CI ≤ 2,0 L/min/m ²

NT-proBNP = N-terminales pro-brain natriuretic Peptide; CI = Herzindex; Peak VO₂ = Maximale Sauerstoffaufnahme; PAH = pulmonale arterielle Hypertonie; RAP = rechtsatrialer Druck; TAPSE = systolische Exkursion des Trikuspidal-Anulus

1: Abhängig von zahlreichen Variablen wie Alter, Größe, Trainingszustand, Komorbiditäten.

2: TAPSE und Perikarderguss wurden ausgewählt, da sie in der Mehrzahl der Patienten bestimmbar sind.

Die prognostischen Determinanten geben neben einer Einschätzung der Prognose des Patienten auch Entscheidungsgrundlagen zum weiteren Verlauf der Therapie. Der Patientenstatus wird als „stabil“ eingeschätzt, wenn alle bzw. die überwiegende Anzahl an prognostischen Determinanten der Gruppe „bessere Prognose“ zugeordnet werden können. Eine Verbesserung der prognostischen Determinanten impliziert demnach eine Stabilisierung des Krankheitsverlaufs. Für den Fall, dass einige prognostische Determinanten nicht der Gruppe „bessere Prognose“ zugeordnet werden können, wird der Patientenstatus als „stabil und auf unbefriedigendem Niveau“ gesehen. Werden alle bzw. die überwiegende Anzahl an prognostischen Determinanten der Gruppe „schlechtere Prognose“ zugeordnet, gilt der Patientenstatus als „instabil und gefährdet“ (22).

Von den in Tabelle 3-4 dargestellten prognostische Determinanten haben der 6-Minuten-Gehtest (6MWT) und die World Health Organization (WHO)-Funktionsklassen besondere Bedeutung für den Patienten und den behandelnden Arzt.

Der 6MWT misst die in 6 Minuten zurückgelegte Gehstrecke in Metern bei einem Tempo, das dem Patienten noch angenehm ist (14). Gemäß der Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft pulmonale Hypertonie stellt der 6MWT mit höchstem Empfehlungsgrad und höchstem Evidenzniveau „derzeit das wichtigste Maß für die körperliche Belastbarkeit“ dar (14).

Weitere Leitlinien stellen fest, dass es sich bei dem 6MWT um den einzigen Endpunkt zur körperlichen Leistungsfähigkeit handelt, der derzeit von der FDA und EMA für Therapiestudien bei Patienten mit PAH akzeptiert wird (3, 6, 23).

Die WHO Funktionsklassen bilden die Beschwerdesymptomatik von Patienten mit PAH ab und dienen der Einschätzung des Schweregrades der Erkrankung. Zum einen sind die WHO Funktionsklassen bedeutend für Entscheidungen zum weiteren Therapieverlauf. Zum anderen lassen sie in ihrer Rolle als prognostische Determinanten Vorhersagen zur Überlebensrate von Patienten mit PAH zu (6, 24).

Bestehende Therapieoptionen zur Behandlung der PAH

Es finden derzeit verschiedene medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapieoptionen Anwendung in der Behandlung von Patienten mit PAH (3, 13, 14, 25). Abbildung 3-3 zeigt den evidenzbasierten Therapiealgorithmus zur Behandlung von Patienten mit PAH.

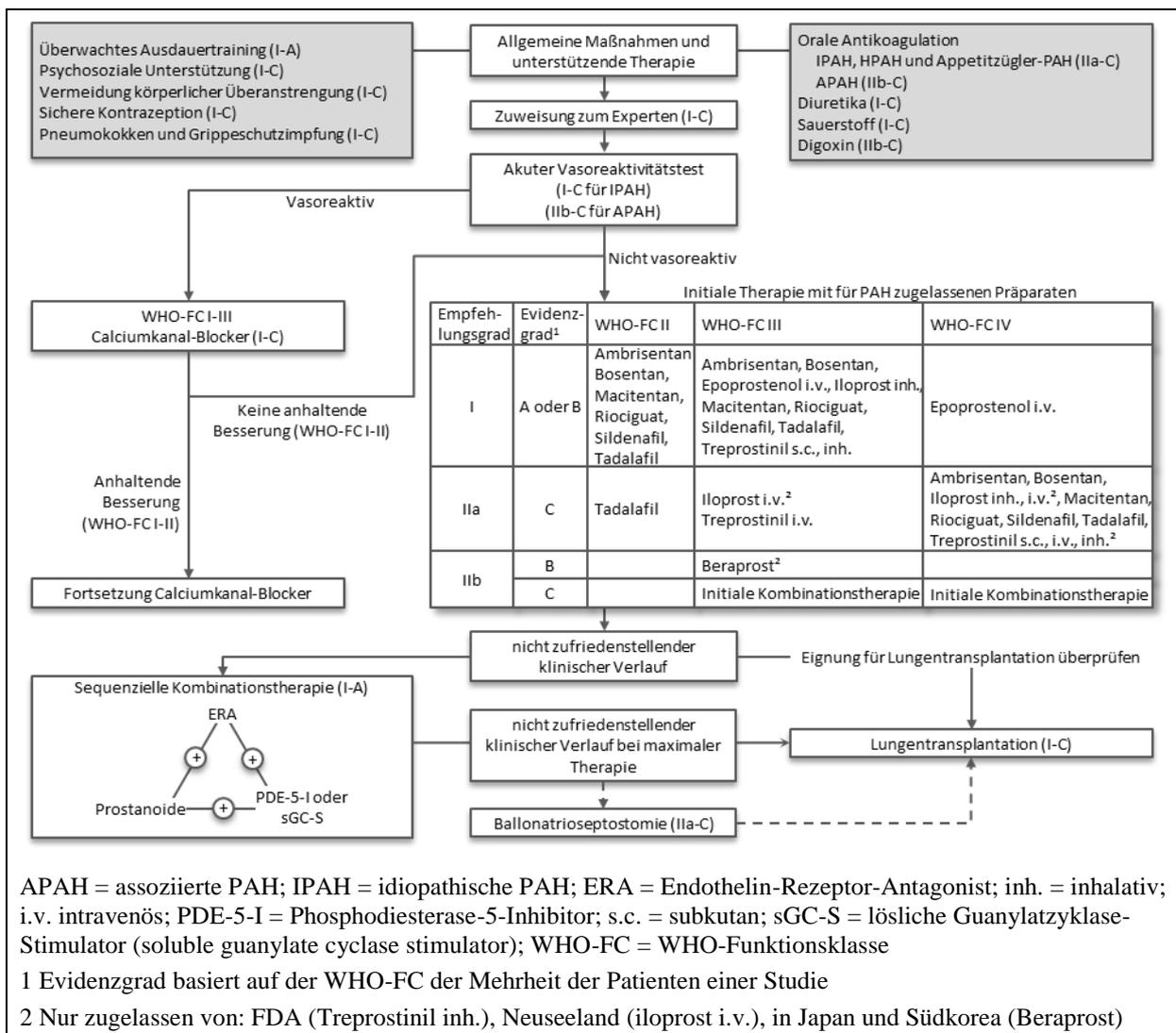


Abbildung 3-3: Evidenzbasierter Algorithmus zur Behandlung von Patienten mit PAH (Gruppe 1) (modifiziert nach Galie et al. 2013 (25))

In erster Linie erfolgt eine gezielte medikamentöse Behandlung in Abhängigkeit von der Vasoreaktivität des Patienten (13, 25). Bei vasoreaktiven Patienten ist eine Behandlung mit Kalziumkanal-Blockern empfohlen (3). Sollte durch die Behandlung mit Kalziumkanal-Blockern der Patient keine Verbesserung bis hin zur WHO-Funktionsklasse I oder II erreichen, so wird er einer initialen Therapie mit spezifisch für PAH zugelassenen Präparaten zugeführt (13, 25).

Nicht vasoreaktive Patienten werden unmittelbar einer initialen Therapie zugeführt. Die initiale Therapie umfasst, je nach WHO-Funktionsklasse des Patienten, verschiedene Arzneimittel (3, 13, 25). Die bisher eingesetzten Arzneimittel zur medikamentösen Behandlung von Patienten mit PAH stammen aus den Klassen der Prostanoiden, der Endothelinrezeptor-Antagonisten und der Phosphodiesterase Typ-5 Inhibitoren.

Prostanoiden werden zur Vasodilatation, zur endogenen Verhinderung der Plättchenaggregation und aufgrund ihrer zytoprotektiven und antiproliferativen Eigenschaften zur Behandlung von Patienten mit PAH eingesetzt. In Deutschland zugelassene Prostanoiden zur Behandlung von Patienten mit PAH sind Epoprostenol (intravenös), Iloprost (intravenös) und Treprostinil (subkutan und intravenös) (26-31).

Endothelinrezeptor-Antagonisten (ERA) führen zur Vasodilatation und zu antiproliferativen Effekten (3). Zu den derzeitig zugelassenen und verwendeten Endothelinrezeptor-Antagonisten zählen Bosentan, Ambrisentan und Macitentan. Sitaxentan wurde Ende 2010 als Reaktion auf drei Todesfälle aufgrund von Leberversagen weltweit vom Markt genommen (32-34).

Phosphodiesterase Typ-5-Inhibitoren (PDE-5-I) sind ursprünglich zur Behandlung von erektilen Dysfunktionen zugelassen worden. Bei Patienten mit PAH werden Phosphodiesterase Typ-5 Inhibitoren zur pulmonalen Vasodilatation eingesetzt und zeigen zudem antiproliferative Effekte. Derzeit eingesetzte PDE-5-I sind Sildenafil und Tadalafil.

Die Zulassung von Ambrisentan (Volibris[®]), Bosentan (Tracleer[®]), Epoprostenol, Macitentan (Opsumit[®]), Iloprost (Ventavis[®]), Sildenafil (Revatio[®]), Tadalafil (Adcirca[®]) und Treprostinil (Remodulin[®]) in Deutschland ist auf bestimmte WHO Funktionsklassen beschränkt. Tabelle 3-5 stellt dar, auf welche WHO Funktionsklasse sich jeweils die Zulassung in Deutschland bezieht.

Tabelle 3-5: Arzneimittel zur Behandlung von Patienten mit PAH mit der jeweiligen WHO-Funktionsklasse, auf die sich die Zulassung in Deutschland bezieht

	FC I	FC II	FC III	FC IV	Quelle
Ambrisentan (Volibris®)		x	x		(35)
Bosentan (Tracleer®)		x	x		(36)
Epoprostenol			x	x	(31)
Iloprost (Ventavis®)			x		(26)
Macitentan (Opsumit®)		x	x		(37)
Sildenafil (Revatio®)		x	x		(38-40)
Tadalafil (Adcirca®)		x	x		(41)
Treprostinil (Remodulin®)			x		(27-30)
FC = Funktionsklasse					

Wenn die zuvor erläuterte zugelassene Monotherapie der PAH zu nicht zufriedenstellenden Ergebnissen führt, wird versucht mit der Kombination von Substanzen der drei obengenannten Signalwege (Prostanoide, ERA, PDE-5-I/sGC) bessere Therapieerfolge zu erzielen (s. Abbildung 3-3) (13, 25). Die Kombinationstherapie wird jedoch erst nach unzureichendem Therapieerfolgen der Monotherapie empfohlen (Empfehlungsgrad I, Evidenzgrad A) (25). Für die initiale Kombinationstherapie besteht nur der Empfehlungsgrad IIb mit Evidenzgrad C (25).

Erst für den Fall, dass sich trotz gezielter und maximaler medikamentöser Therapie kein zufriedenstellender Krankheitsverlauf zeigt, werden nicht-medikamentöse Therapien empfohlen (s. Abbildung 3-3) (25). Bei Eignung und Vorhandensein eines Spenderorgans wird eine Lungentransplantation empfohlen (Empfehlungsgrad I, Evidenzgrad C). Da diese jedoch nur als Mittel der letzten Wahl bei nicht ausreichenden Behandlungserfolgen durch medikamentöse Therapieoptionen in Betracht gezogen werden und die Transplantationen aufgrund der begrenzten Zahl der Spenderorgane keine breit einsetzbare Therapieoption ist, kommen sie für die hier relevante Zielpopulation nicht in Frage (s. Abschnitt 3.2.1). Eine Ballonatrioseptostomie wird nur eingeschränkt empfohlen (Empfehlungsgrad IIa, Evidenzgrad C) (s. Abbildung 3-3) (25).

Ableitung des therapeutischen Bedarfs

Trotz der bereits existierenden medikamentösen Therapieoptionen besteht weiterhin „eine erhebliche Morbidität und Letalität“, wie in den Empfehlungen der Kölner Konsensus Konferenz festgestellt wird (13). Auch eine Meta-Analyse von 23 RCTs zeigt, dass die bisher zur Therapie von PAH eingesetzten Arzneimittel zu einer nicht zufriedenstellenden Reduzierung der Mortalitätsrate führen. Zudem sind die funktionalen und hämodynamischen Einschränkungen der Patienten weiterhin sehr ausgeprägt (42). Insbesondere die Langzeitprognose für Patienten mit PAH gemessen anhand der prognostischen Determinanten

(s. Tabelle 3-4) ist verbesserungswürdig (3, 43). Zusammenfassend zeigt sich demnach, dass die bisher verfügbaren Therapieoptionen nicht zufriedenstellend sind (13).

Folglich besteht weiterhin ein therapeutischer Bedarf nach einer gezielten medikamentösen Therapie zur Behandlung von Patienten mit PAH. Der therapeutische Bedarf für eine gezielte medikamentöse Therapie umfasst dabei:

1. Das bestmögliche Erreichen der Therapieziele (Verbesserung des Überlebens, der Symptome, der prognostischen Parameter und der Lebensqualität)
2. Wirksamkeit auch bei bereits vorbehandelten Patienten
3. Akzeptables Nebenwirkungsprofil
4. Praktikable Anwendbarkeit

Medikamentöse Therapie mit Riociguat

Riociguat ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit PAH in den WHO Funktionsklassen II und III und wurde von der Europäischen Kommission als Arzneimittel für seltene Leiden gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 anerkannt (44).

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 4B). Die Verbesserung zeigte sich auch bei Patienten, die bereits mit anderen Wirkstoffen vorbehandelt wurden, weshalb Riociguat nicht nur zur Behandlung in der Monotherapie, sondern auch als erstes PAH-Präparat, das explizit für die Kombinationstherapie mit ERAs zugelassen wurde. Das Sicherheits- und Nebenwirkungsprofil ist ausgewogen (s. Modul 4B).

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 erwachsene Patienten mit PAH der WHO-Funktionsklassen II bis III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Die Wirksamkeit wurde in einer PAH Population einschließlich Ätiologien einer IPAH oder HPAH oder einer mit einer Bindegewebserkrankung assoziierten PAH nachgewiesen. Diese Patienten profitieren vom neuen Wirkmechanismus, sodass ihnen erstmalig eine Therapie mit nachgewiesener Wirksamkeit in Kombination mit ERA zur Verfügung steht.

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 PAH in Deutschland ist begrenzt. In der Literaturrecherche konnten keine Primärerhebungen zu Prävalenz- und Inzidenzdaten von PAH in Deutschland identifiziert werden. Daher wird in der weiteren Aufarbeitung auf internationale Daten zur Prävalenz und Inzidenz der PAH zurückgegriffen.

Prävalenz der PAH

In der Informationsbeschaffung wurde eine Studie identifiziert, die sich aufgrund ihrer Aktualität und Repräsentativität zur Abschätzung der Prävalenz der PAH in Deutschland eignet und im Folgenden zur Abschätzung der Prävalenz in Deutschland herangezogen wird (45).

Das National Audit of Pulmonary Hypertension (NAPH) erfasst seit 2009 prospektiv Daten aus acht Krankenhäuser des Vereinigten Königreiches (England, Wales, Schottland, Nordirland), den Kanalinseln, der Isle of Man und Gibraltar (45). In sieben dieser Krankenhäuser werden Erwachsene und in einem Kinder mit pulmonaler Hypertonie behandelt. In die Erhebung des NAPH wurden alle Patienten eingeschlossen, die in einem der acht Krankenhäuser aufgrund ihrer PH behandelt wurden. Die Diagnosestellung erfolgte in Übereinstimmung mit der Dana-Point-Klassifikation 2008. Für den Berichtszeitraum April 2012 bis März 2013 wurden insgesamt 7.757 Patienten in die Erhebung des NAPH eingeschlossen (45). Für PAH werden zudem alters- und geschlechtsspezifische Patientenzahlen berichtet, aus denen ersichtlich ist, dass die Prävalenz der PAH abhängig vom Alter und Geschlecht ist (s. Abbildung 3-4).

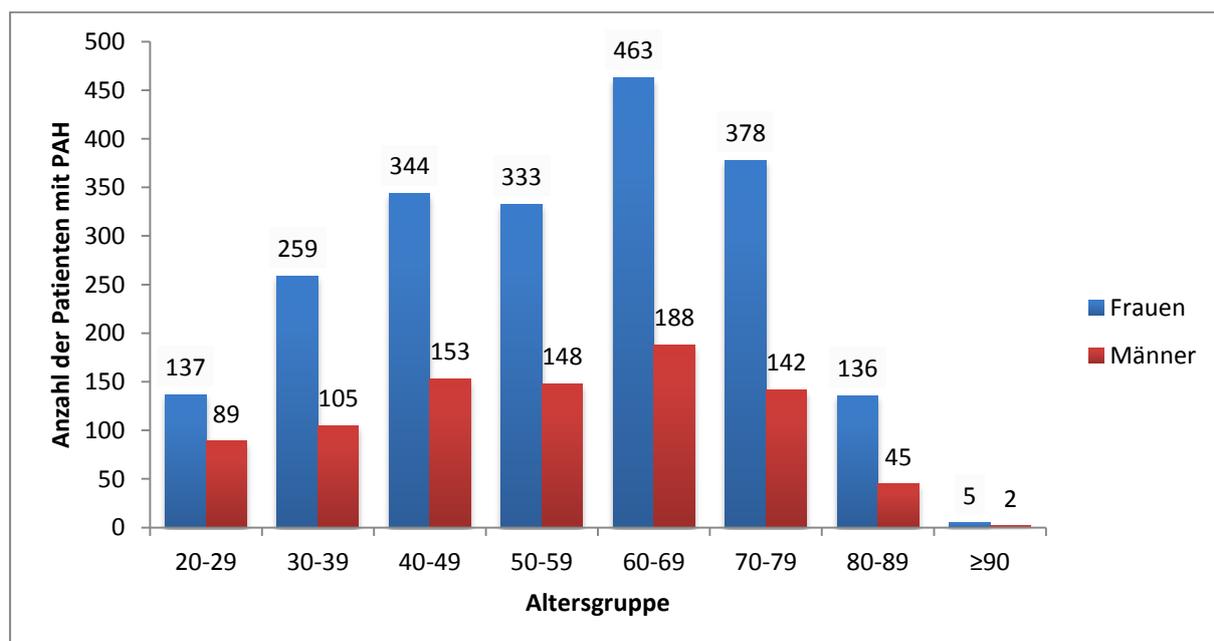


Abbildung 3-4: Alters- und geschlechtsspezifische Prävalenz der PAH-Patienten in UK nach NAPH (2013) (45)

Vorteilhaft an der Erhebung des NAPH ist, dass aufgrund der weiträumigen Verteilung der Krankenhäuser innerhalb des Vereinigten Königreichs (UK) regionale Unterschiede ausgeglichen werden. Jedoch weist die Erhebung des NAPH auch einige Limitationen auf. Zum einen berichten die Autoren, dass in einem Krankenhaus zu einer mangelnden Patientenerfassung bezüglich der Behandlung von Kindern gekommen ist (45). Zum anderen finden sich keine Angaben zur diagnostischen Methode (wie z.B. Rechtsherzkatheteruntersuchung), die zur Diagnosestellung der PAH eingesetzt wurde. 12% der Patienten hatten zum Zeitpunkt der Erhebung keine Diagnose erhalten. Eine weitere Limitation ist, dass es sich um eine zentrumsbasierte Erhebung handelt. In die Erhebung werden ausschließlich Patienten einbezogen, die in einem der acht Zentren für pulmonale Hypertonie behandelt werden. Dadurch kommt es zu einer Selektion der Patienten, die zu einer Untererfassung der Patienten mit PAH führen kann. Dies liegt zum einen daran, dass Patienten mit einer PAH, die assoziiert ist mit einer anderen Haupterkrankung (beispielsweise Sklerodermie) in speziellen dafür ausgerichteten Zentren behandelt werden. Zum anderen werden Patienten mit asymptomatischer oder leicht verlaufender PAH gegebenenfalls nicht vorstellig in den Zentren zur Behandlung der pulmonalen Hypertonie. Es handelt sich demnach um die Prävalenzrate der diagnostizierten PAH mit einer wahrscheinlich großen Dunkelziffer. Die zentrumsbasierte Erhebung erscheint jedoch in Anbetracht der notwendigen invasiven Diagnostik der PAH als einzige durchführbare Erhebungsmethode in Frage zu kommen (s. Abschnitt 3.2.1).

Die Angaben zur Prävalenz der PAH des NAPH beziehen sich auf die gesamte Bevölkerung des Vereinigten Königreichs (45). Zur Abschätzung der absoluten Anzahl der prävalenten Fälle mit PAH in der GKV-Population in Deutschland wird daher im Folgenden die alters- und geschlechtsspezifischen Prävalenzraten auf die Alterskohorten der GKV-Mitgliederstatistik (Stichtag 01.07.2013) übertragen, um für alters- und geschlechtsspezifische Besonderheiten der GKV-Population zu adjustieren (46).

Alters- und geschlechtsspezifische Verteilung der Patienten mit PAH in Deutschland

Die Erhebung des NAPH berichtet die alters- und geschlechtsspezifische absolute Anzahl an Patienten mit PAH, jedoch nicht die entsprechende Prävalenzrate (45). Daher wird diese zunächst anhand der Bevölkerung in UK (Stand Mitte 2012) in Tabelle 3-6 errechnet. Anschließend wird die errechnete alters- und geschlechtsspezifischen Prävalenz auf die Zahl der GKV-Mitglieder übertragen, um die Zielpopulation zu quantifizieren (s. Tabelle 3-7). Für die GKV ergeben sich somit 2.699 (72,3%) erwachsene Frauen und 1.034 (27,7%) erwachsene Männer mit diagnostizierter PAH.

Tabelle 3-6: Berechnung der alters- und geschlechtsspezifischen Prävalenz der PAH in der UK (nur erwachsene Kohorten) je 1 Mio. Einwohner

Altersgruppe	Absolute Anzahl Patienten mit PAH (45)		Bevölkerung in der UK in 1.000 (47)		Prävalenz der PAH im UK je 1 Mio. Einwohner*	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
20-29	137	89	4.307	4.344	31,8	20,5
30-39	259	105	4.158	4.118	62,3	25,5
40-49	344	153	4.687	4.567	73,4	33,5
50-59	333	148	4.002	3.918	83,2	37,8
60-69	463	188	3.567	3.402	129,8	55,3
70-79	378	142	2.424	2.099	155,9	67,7
80-89	136	45	1.487	973	91,5	46,2
≥90	5	2	372	141	13,4	14,2

PAH = pulmonale arterielle Hypertonie; Mio. = Million; UK = Vereinigtes Königreich (United Kingdom)
 *Rechenweg: Absolute Anzahl Patienten mit PAH/(Bevölkerung in der UK in 1.000*1.000)*1.000.000

Tabelle 3-7: Berechnung der absoluten Anzahl an prävalenten erwachsenen Fälle mit PAH in der GKV in Deutschland (Stichtag 01.07.2013)

Altersgruppe	Anzahl GKV-Mitglieder (46)		Prävalenz PAH im UK je 1 Mio. Einwohner (aus Tabelle 3-6)		Prävalente PAH-Patienten 2013*	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
20-29	4.216.281	4.244.181	31,8	20,5	134	87
30-39	4.259.756	4.044.135	62,3	25,5	265	103
40-49	5.449.662	4.988.421	73,4	33,5	400	167
50-59	5.544.886	5.034.451	83,2	37,8	461	190
60-69	4.171.501	3.554.583	129,8	55,3	541	197
70-79	4.376.090	3.393.321	155,9	67,7	682	230
80-89	2.288.591	1.254.088	91,5	46,2	209	58
≥90	519.701	137.583	13,4	14,2	7	2
Summe Frauen/Männer					2.699	1.034
Summe gesamt					3.733	

GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; Mio. = Million; PAH = pulmonale arterielle Hypertonie; UK = Vereinigtes Königreich (United Kingdom)
 *Rechenweg: Anzahl GKV-Mitglieder *Prävalenzrate im UK / 1.000.000

Inzidenz der PAH

Zur Abschätzung der Inzidenz der PAH in Deutschland eignen sich zwei der in der Informationsbeschaffung (s. Abschnitt 3.2.6) identifizierten Studien (48, 49).

Hurdman et al. (2012) untersuchen in ihrer Studie Patienten, die sich aufgrund des Verdachts auf pulmonale Hypertonie einer Rechtsherzkatheteruntersuchung in einem englischem Krankenhaus unterzogen haben. Zwischen Februar 2001 und Februar 2010 schließen die Autoren in ihre Studie 1.344 inzidente Fälle mit pulmonaler Hypertonie ein. Alle Patienten wurden einer standardisierten, systematischen Diagnostik unterzogen, die unter anderem Echokardiographie und eine Rechtsherzkatheteruntersuchung umfasst. Insgesamt wurde bei 598 Patienten eine PAH diagnostiziert (48).

Die Autoren berechnen eine Inzidenz im Jahr 2009 von 6,1 Fälle mit PAH pro 1.000.000 Einwohner. Laut den Autoren liegt der Berechnung der Inzidenz eine stabile Bezugspopulation von 15.000.000 Einwohnern zugrunde (48).

Die stabile Bezugspopulation stellt eine Limitation dar, da sich die Population zwischen 2001 und 2009 verändert haben kann. Es finden sich keine Angaben in der Publikation, aus welchem Jahr die Bezugspopulation von 15.000.000 Einwohnern stammt. Eine weitere Limitation dieser Studie ist das mono-zentrische Design. Daraus ergibt sich eine eingeschränkte Repräsentativität sowie eine bedingte Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Gesamtbevölkerung.

Die Studie von Tueller et al. (2008) bezieht sich auf Daten eines Schweizer Registers für pulmonale Hypertonie. Das Register sammelt prospektiv Daten im Zeitraum von 1999 bis 2004 in neun Schweizer Krankenhäusern. Die Autoren schließen 152 Patienten mit PAH in ihre Auswertungen ein. Die Diagnose der PAH erfolgte anhand von unterschiedlichen Untersuchungsmethoden, unter anderem durch Doppler Echokardiographie und Rechtsherzkatheteruntersuchung. Die Prävalenz wurde für das Jahr 2004 auf Basis der erwachsenen Bevölkerung von 6.000.000 in der Schweiz berechnet. Diese Bevölkerungsanzahl wurde mit der Anzahl der im Jahr 2004 noch lebenden Patienten, die eine Diagnose der PAH erhalten haben und vor 2004 in das Register eingeschlossen wurden, ins Verhältnis gesetzt. Die Inzidenz der PAH beträgt 3,5 Fälle pro 1.000.000 erwachsene Einwohner in 2004. Die Autoren berechnen die Inzidenz anhand der Division der im Register erfassten Patienten, die eine PAH diagnostiziert bekommen, durch die geschätzte Bevölkerungsanzahl der Schweiz (6.000.000) (49).

Die Autoren erwähnen, dass ihre Studie die Anzahl an Patienten mit PAH möglicherweise unterschätzt. Der Grund dafür ist, dass nicht gewährleistet werden kann, dass jeder Patient mit pulmonaler Hypertonie in dem Register eingeschlossen wird. Insbesondere Patienten mit einer PAH der NYHA Funktionsklasse I und II sind gegebenenfalls unterrepräsentiert. Als ein Grund hierfür wird genannt, dass die Erkrankung in frühen Stadien unspezifisch verläuft und daher insbesondere Patienten mit einer PAH der NYHA Funktionsklasse I und II unterdiagnostiziert sind (49). Weitere Limitationen der Studie sind das Registerdesign und die damit verbundene mögliche Unterschätzung von Patienten mit PAH sowie die nicht standardisierte Untersuchung der Patienten in den einzelnen Krankenhäusern. Die Entscheidung, ob ein Patient in das Register aufgenommen wurde, lag bei dem jeweils behandelnden Facharzt. Dadurch kann es zu einem Selektionsbias gekommen sein.

Unter Berücksichtigung der oben genannten Limitationen ergibt sich somit eine Inzidenz von 3,5-6,1 Fällen je 1.000.000 Einwohner.

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 Prävalenz vom Alter und Geschlecht, könnte eine Änderung der Patientenanzahl der PAH in den nächsten fünf Jahren durch die Veränderungen der Alters- und Geschlechtsstruktur in Deutschland bedingt sein. Zur Herleitung der Prävalenz von PAH für die Jahre 2015-2020 wird analog zum vorigen Abschnitt vorgegangen. Die errechnete alters- und geschlechtsspezifische Prävalenzrate aus Tabelle 3-6 wird nun jedoch nicht auf die Angaben zu GKV-Mitgliedern 2013, sondern auf die Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamts angewandt (s. Tabelle 3-8). Die errechnete Prävalenz bezieht sich somit auf die Bevölkerung Deutschlands und nicht nur auf die GKV, wie im vorigen Abschnitt dargestellt. Das Ergebnis ist in Tabelle 3-9 dargestellt.

Tabelle 3-8: Bevölkerungsvorausberechnung für die Jahre 2015 bis 2020 in den erwachsenen Alterskohorten, Angaben in 1.000 („Variante 1-W2 AG“) (50)

Jahr Altersgruppe	2015		2016		2017		2018		2019		2020	
	w	m	w	m	w	m	w	m	w	m	w	m
20-29	4.601	4.778	4.544	4.720	4.491	4.660	4.416	4.578	4.346	4.505	4.275	4.424
30-39	4.849	4.967	4.892	5.020	4.935	5.078	4.986	5.144	5.019	5.192	5.032	5.221
40-49	5.668	5.845	5.443	5.599	5.242	5.383	5.064	5.191	4.924	5.039	4.851	4.961
50-59	6.488	6.612	6.589	6.727	6.662	6.808	6.707	6.861	6.692	6.852	6.617	6.781
60-69	4.979	4.709	5.141	4.869	5.265	4.995	5.377	5.110	5.479	5.220	5.584	5.338
70-79	4.543	3.768	4.417	3.669	4.335	3.612	4.255	3.560	4.187	3.524	4.137	3.498
80-89	2.508	1.545	2.591	1.633	2.683	1.720	2.793	1.815	2.926	1.926	3.057	2.032
≥90	577	187	594	202	605	219	620	240	633	258	647	275

Tabelle 3-9: Vorausberechnung der erwachsenen prävalenten PAH-Fälle für die Jahre 2015-2020. Basierend auf der der Bevölkerungsvorausberechnung aus Tabelle 3-8 und der alters- und geschlechtsspezifischen Prävalenzrate aus Tabelle 3-6

Jahr	2015		2016		2017		2018		2019		2020	
	w	m	w	m	w	m	w	m	w	m	w	m
20-29	146	98	144	97	143	96	140	94	138	92	136	91
30-39	302	127	305	128	307	129	311	131	313	132	313	133
40-49	416	196	400	188	385	180	372	174	361	169	356	166
50-59	540	250	548	254	554	257	558	259	557	259	551	256
60-69	646	260	667	269	683	276	698	283	711	289	725	295
70-79	708	255	689	248	676	245	663	241	653	239	645	237
80-89	229	71	237	75	245	79	256	84	268	89	280	94
≥90	8	3	8	3	8	3	8	3	8	4	9	4
Summe m/w	2.995	1.260	2.998	1.262	3.001	1.265	3.006	1.269	3.009	1.273	3.015	1.276
Summe gesamt	4.255		4.260		4.266		4.275		4.282		4.291	

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

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

Tabelle 3-10: 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	2.798	2.429

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 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.

Die Berechnung der Zielpopulation ist in Tabelle 3-11 dargestellt.

Tabelle 3-11: Berechnung der Anzahl der Patienten mit PAH in der Zielpopulation

Patientengruppe	Faktor	Patienten	Quelle
Diagnostizierte PAH-Patienten in der GKV		3.733	Tabelle 3-7
Patienten der Funktionsklasse II und III	84,5%	3.154	(51)
PAH-Ätiologie „idiopathisch“, „hereditär“ oder „assoziiert mit Bindegewebeerkrankung“	77,0%	2.429	(51)
Summe der Zielpopulation		2.429	

Riociguat ist für die WHO-Funktionsklassen II und III indiziert. Nach Angaben des Compera-Registers sind 84,5% der PAH-Patienten diesen Funktionsklassen zuzuordnen (51). Dementsprechend trifft dies auf 3.154 der 3.733 diagnostizierten PAH-Patienten in der GKV zu (s. Tabelle 3-7). Das Compera-Register ist ein großes europäisches PH-Register mit derzeit rund 5.000 eingeschlossenen Patienten. Ursprünglich als PAH-Register gestartet, stammt der Großteil der Patienten (82%) aus deutschen Zentren (52). Daher stellt es die derzeit bestverfügbare Evidenz zur Versorgung von PAH-Patienten in Deutschland dar.

Weiterhin wird Riociguat in der Indikation PAH nur zur Behandlung von Patienten der Formen „idiopathisch“, „hereditär“ und „assoziiert mit Bindegewebeerkrankung“ empfohlen. Ergebnisse des Compera-Registers zeigen, dass 77% aller PAH-Erkrankten einer dieser drei Formen zuzuordnen ist (s. Tabelle 3-12). Daraus ergibt sich eine Zielpopulation von 2.429 diagnostizierten PAH-Patienten der GKV, die für eine Behandlung mit Riociguat infrage kommen.

Tabelle 3-12: Ätiologien der PAH (51); für Riociguat indizierte Formen sind grau hinterlegt

PAH-Form	Anteil an der PAH-Population (%)
Idiopathisch (IPAH)	56,4
Assoziiert mit Bindegewebeerkrankung (CTD)	18,5
Assoziiert mit einem angeborenen Herzfehler (CHD)	14,4
Portopulmonale Hypertonie (PoPH)	4,5
Hereditär	2,1
Assoziiert mit HIV	1,6
Durch Medikamente oder Toxine verursacht	1,2
Pulmonale venookklusive Erkrankung (PVOD)	0,9
Chronisch-hämolytische Anämie	0,3

Da sich bereits die Berechnung der Anzahl der Patienten mit PAH in Deutschland in Abschnitt 3.2.3 auf die GKV-Population bezieht (s. Tabelle 3-7), ist in diesem Schritt eine weitere Berücksichtigung des Anteils der GKV-Versicherten nicht erforderlich.

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 (46, 53). Daraus ergeben sich 2.798 [2.429/86,8%] Patienten mit diagnostizierter PAH der Formen „idiopathisch“, „hereditär“ und „assoziiert mit Bindegewebeerkrankung“ 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 3-13 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 3-13: 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 mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklassen (FK) II bis III $6MWD < 380\text{ m}$	beträchtlich	1.749
	Erwachsene Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklassen (FK) II bis III $6MWD \geq 380\text{ m}$	beträchtlich	680
6MWD = 6-Minuten-Gehstrecke; GKV = gesetzliche Krankenversicherung; m = Meter			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 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 4B beschrieben, liegt eine Subgruppeninteraktion für die Gruppen 6-Minuten-Gehstrecke (6MWD) $< 380\text{ m}$ vs. $6MWD \geq 380\text{ m}$ bei Behandlungsbeginn. Zwar profitiert die Gruppe $6MWD < 380\text{ m}$ in einer größeren Zahl an Endpunkten. Das Ausmaß des Zusatznutzens ist in der Gesamtschau jedoch in beiden Gruppen beträchtlich. Daraus ergibt sich ein Zusatznutzen für alle Patienten, die für eine Behandlung mit Riociguat infrage kommen und es wird für die Gesamtzahl der 2.429 Patienten in der Zielpopulation aus Abschnitt 3.2.4 ein Zusatznutzen beansprucht.

In Publikationen zu Versorgungsforschungsstudien werden keine Angaben zum Größenverhältnis der beiden Gruppen gemacht. Jedoch wird für das Compera -Register eine durchschnittliche 6MWD von 303 m mit einer Standardabweichung von $\pm 132\text{ m}$ angegeben (52). Unter Annahme einer Normalverteilung wurde basierend auf diesen Angaben ein Anteil von $\sim 72\%$ der Patienten mit einer 6MWD von $< 380\text{ m}$ errechnet. Im Umkehrschluss beträgt der Anteil der Patientengruppe mit einer $6MWD \geq 380\text{ m}$ 28%. Nach Anwendung dieser Anteile auf die in Abschnitt 3.2.4 errechneten Gesamtzahl von 2.429 Patienten in der Zielpopulation ergeben sich 1.749 Patienten für die Gruppe mit einer $6MWD < 380\text{ m}$ und 680 Patienten für die Gruppe mit einer $6MWD \geq 380\text{ m}$.

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. Der Zulassungsstatus weiterer PAH-Präparate wurde den jeweils aktuellen Fachinformationen mit Stand 19.03.2014 entnommen.

Zu 3.2.3 – Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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) und National Institute for Health and Care Excellence (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
- Bundesministerium für Gesundheit: www.bmg.bund.de
- Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin: www.dgim.de
- Deutsche Gesellschaft für Pneumologie: www.pneumologie.de
- Berufsverband Deutscher Internisten e.V.: www.bdi.de
- Gemeinsamer Bundesausschuss: www.g-ba.de
- Gesundheitsinformation: www.gesundheitsinformation.de
- Informationssystem der Gesundheitsberichterstattung des Bundes: www.gbe-bund.de
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: www.iqwig.de
- Robert Koch-Institut: www.rki.de
- Statistisches Bundesamt: www.destatis.de

Es konnten keine Primärerhebungen zu Prävalenz- oder Inzidenzdaten von PAH in Deutschland identifiziert werden. Deshalb wurde auf internationale Daten zur Prävalenz und Inzidenz zurückgegriffen. Zur Abschätzung der Prävalenz wurde eine Erhebung des NAPH (45) identifiziert und zur Abschätzung der Inzidenz die Studien von Hurdman et al. (2012) und Tueller et al. (2008).

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 PAH in Deutschland identifiziert werden konnten, wurden internationale Daten des NAPH (45) herangezogen. Zur Berechnung der Zielpopulation aus diesen Prävalenzdaten wurden zudem Angaben des Compera-Registers (51, 54) berücksichtigt. 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 (46, 53).

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

Informationen in diesem Abschnitt basieren auf Abschnitt 3.2.4 und auf Modul 4B. Die Verteilung der Subgruppen wurden auf Basis der Angaben von Olsson et al. zum 6MWD (Durchschnitt und Standardabweichung) der Population des Compera-Registers unter Annahme einer Normalverteilung errechnet (52).

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. Reichenberger F, Voswinckel R. [Pulmonary arterial hypertension]. *Der Internist.* 2011 Apr;52(4):405-14; quiz 15.
9. Morrell NW, Adnot S, Archer SL, Dupuis J, Jones PL, MacLean MR, et al. Cellular and molecular basis of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009 Jun 30;54(1 Suppl):S20-31.
10. Tuder RM, Abman SH, Braun T, Capron F, Stevens T, Thistlethwaite PA, et al. Development and pathology of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009 Jun 30;54(1 Suppl):S3-9.
11. Soubrier F, Chung WK, Machado R, Grunig E, Aldred M, Geraci M, et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Dec 24;62(25 Suppl):D13-21.
12. Larkin EK, Newman JH, Austin ED, Hemnes AR, Wheeler L, Robbins IM, et al. Longitudinal analysis casts doubt on the presence of genetic anticipation in heritable pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012 Nov 1;186(9):892-6.

13. Ghofrani HA, Distler O, Gerhardt F, Gorenflo M, Grunig E, Haefeli WE, et al. [Treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH): recommendations of the Cologne Consensus Conference 2010]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2010 Oct;135 Suppl 3:S87-101.
14. Olschewski H, Hoepfer MM, Borst MM, Ewert R, Grunig E, Kleber FX, et al. [Diagnosis and therapy of chronic pulmonary hypertension]. *Pneumologie.* 2006 Dec;60(12):749-71.
15. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Annals of internal medicine.* [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 1991 Sep 1;115(5):343-9.
16. McGoon MD, Benza RL, Escribano-Subias P, Jiang X, Miller DP, Peacock AJ, et al. Pulmonary arterial hypertension: epidemiology and registries. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Dec 24;62(25 Suppl):D51-9.
17. McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, Tapson VF, Murali S, Channick RN, et al. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006 Dec 1;174(11):1257-63.
18. Eickelberg O, Seeger W. [Pulmonary hypertension: pathophysiology, genetics and functional genomics]. *Der Internist.* 2005 Jul;46(7):759-68.
19. Renner M-K, Lang I. Update: Pulmonale Hypertension. *Der Mediziner.* 2010;6:8-12.
20. 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.
21. Wilkens H, Grimminger F, Hoepfer M, Stahler G, Ehlken B, Plesnila-Frank C, et al. Burden of pulmonary arterial hypertension in Germany. *Respir Med.* 2010 Jun;104(6):902-10.
22. Opitz CF, Blindt R, Blumberg F, Borst MM, Bruch L, Leuchte H, et al. [Pulmonary hypertension: hemodynamic evaluation: hemodynamic evaluation - recommendations of the Cologne Consensus Conference 2010]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2010 Oct;135 Suppl 3:S78-86.
23. European Medicines Agency (EMA). Guideline on Pulmonary Arterial Hypertension 2009. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/12/WC500016686.pdf.
24. Gomberg-Maitland M, Bull TM, Saggarr R, Barst RJ, Elgazayerly A, Fleming TR, et al. New trial designs and potential therapies for pulmonary artery hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Dec 24;62(25 Suppl):D82-91.
25. Galie N, Corris PA, Frost A, Girgis RE, Granton J, Jing ZC, et al. Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Dec 24;62(25 Suppl):D60-72.
26. Bayer Pharma AG. Fachinformation Ventavis® 10 Mikrogramm/ml Lösung für einen Vernebler 2013.
27. United Therapeutics Europe Ltd. Fachinformation Remodulin 1 mg/ml Infusionslösung zur subkutanen Anwendung 2012.
28. United Therapeutics Europe Ltd. Fachinformation Remodulin 2,5 mg/ml Infusionslösung zur subkutanen Anwendung 2012.
29. United Therapeutics Europe Ltd. Fachinformation Remodulin 5 mg/ml Infusionslösung zur subkutanen Anwendung 2012.
30. United Therapeutics Europe Ltd. Fachinformation Remodulin 10 mg/ml Infusionslösung zur subkutanen Anwendung 2012.

31. European Medicines Agency (EMA). Anhang III - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage (Flolan) 2012. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/Referrals_document/flolan_30/WC500129816.pdf.
32. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Risikoinformationen. Thelin (Sitaxentan): beabsichtigte Marktrücknahme. 2010.
33. Pfizer Pharma GmbH. Wichtiger Sicherheitshinweis für Ärzte über den Zusammenhang zwischen Thelin® (Sitaxentan) und schwerwiegenden Leberschädigungen. 2010.
34. European Medicines Agency (EMA). Thelin (sitaxentan) to be withdrawn due to cases of unpredictable serious liver injury 2010. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2010/12/WC500099707.pdf.
35. Glaxo Group Ltd. Fachinformation Volibris® 5 mg/10 mg Filmtabletten 2013.
36. Actelion Registration Ltd. Fachinformation Tracleer® 62,5 mg/ 125 mg Filmtabletten 2012.
37. Actelion Registration Ltd. Fachinformation Opsumit® 10 mg 2013.
38. Pfizer Limited. Fachinformation Revatio® 0,8 mg/ml Injektionslösung 2013.
39. Pfizer Limited. Fachinformation Revatio® 10 mg/ml 2013.
40. Pfizer Limited. Fachinformation Revatio® 20 mg Filmtabletten 2013.
41. Eli Lilly Nederland B.V. Adcirca® 20 mg Filmtabletten 2013.
42. Galie N, Manes A, Negro L, Palazzini M, Bacchi-Reggiani ML, Branzi A. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2009 Feb;30(4):394-403.
43. Humbert M, Souza R, Galie N, McLaughlin V, Simonneau G, Rubin L. Pulmonary arterial hypertension: bridging the present to the future. *Eur Respir Rev*. 2012 Dec 1;21(126):267-70.
44. 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.
45. National Audit of Pulmonary Hypertension. Fourth annual report: Key findings from the National Audit of Pulmonary Hypertension for the United Kingdom, Channel Islands, Gibraltar and Isle of Man. Report for the Audit Period April 2012 to March 2013 2013. Available from: <http://www.hscic.gov.uk/catalogue/PUB13318/nati-pulm-hype-audi-2013-rep.pdf>.
46. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Mitgliederstatistik KM6 2013. Available from: http://bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM6_2013-Versicherte.xls.
47. Office for National Statistics. Mid-2012 Population Estimates: United Kingdom; estimated resident population by single year of age and sex. 2013.
48. Hurdman J, Condliffe R, Elliot CA, Davies C, Hill C, Wild JM, et al. ASPIRE registry: assessing the Spectrum of Pulmonary hypertension Identified at a REferral centre. *Eur Respir J*. 2012 Apr;39(4):945-55.
49. Tueller C, Stricker H, Soccia P, Tamm M, Aubert JD, Maggiorini M, et al. Epidemiology of pulmonary hypertension: new data from the Swiss registry. *Swiss Med Wkly*. 2008 Jun 28;138(25-26):379-84.

50. 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.
51. Hoepfer MM, Pittrow D, Huscher D, Hoppenz R. Prospective registry of newly initiated therapies for pulmonary hypertension - Compera (Dec 2013) 2013.
52. Olsson KM, Delcroix M, Ghofrani HA, Tiede H, Huscher D, Speich R, et al. Anticoagulation and Survival in Pulmonary Arterial Hypertension: Results From the Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension (COMPERA). *Circulation*. 2014 Jan 7;129(1):57-65.
53. 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.
54. Hoepfer MM, Huscher D, Ghofrani HA, Delcroix M, Distler O, Schweiger C, et al. Elderly patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension: Results from the COMPERA registry. *Int J Cardiol*. 2012 Nov 16.

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 3-14 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 3-14: 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 mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklassen (FK) II bis III	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 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 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 3-14). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: 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 mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklassen (FK) II bis III	kontinuierlich	365
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 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 3-16: 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 nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Riociguat	Erwachsene Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklassen (FK) II bis III	365	1,0-2,5 mg	365 DDD (1 DDD = 7,5 mg)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 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. 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 3-17 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 3-17: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 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 3-18 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 3-18: 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 mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklassen (FK) II bis III	Keine	Keine	Keine

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 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 ≥ 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 PAH 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 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 3-19 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-18 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 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Entfällt	Entfällt

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Entfällt.

Geben Sie in Tabelle 3-20 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 3-18 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-19 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-10 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-13 (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 3-20: 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 mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklassen (FK) II bis III	Entfällt	Entfällt	Entfällt

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-21 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 3-10, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-13) 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 3-21: 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 ^a
Riociguat	Erwachsene Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) der WHO- Funktionsklassen (FK) II bis III <i>6MWD < 380 m</i>	47.079,92	82.342.780
	Erwachsene Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) der WHO- Funktionsklassen (FK) II bis III <i>6MWD ≥ 380 m</i>	47.079,92	32.014.346

a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-10, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-13 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.

Wie in Abschnitt 3.2.2 beschrieben, sind bereits acht etablierte Wirkstoffe zur Therapie von PAH in Deutschland zugelassen, davon fünf für die WHO Funktionsklassen II und III, zwei nur für die Funktionsklasse III und eins für die Funktionsklassen III und IV. Aufgrund dieser Wettbewerbssituation wird Riociguat nur für einen Teil der zugelassenen Population eingesetzt werden. Hinzu kommt die Kontraindikation für Patienten, die bereits PDE-5-Inhibitoren erhalten. Diese Wirkstoffgruppe hatte im Dezember 2013 jedoch einen Anteil von 61% aller abgegebenen Tagestherapiedosen zugelassener PAH-Präparate, sodass eine große Patientengruppe nicht für eine Behandlung mit Riociguat infrage kommt (6). Es wird daher geschätzt, dass der Versorgungsanteil von Riociguat an erwachsenen GKV-Mitgliedern mit PAH in den Funktionsklassen II und III bei maximal 10% liegen wird.

Weiterhin ist davon auszugehen, dass ein Teil der Riociguat-Patienten die Therapie wieder abbrechen wird. Aus den Daten der Zulassungsstudie ergibt sich, dass 3,1% der Riociguat-Patienten die Studie aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen haben und 0,4% aufgrund mangelnder Adhärenz (7). Ähnliche Patientenanteile werden auch für die Versorgungsrealität erwartet. Insgesamt ist also davon auszugehen, dass 3,5% der Patienten die Therapie abbrechen werden und der entsprechende Kostenanteil von den dargestellten Kosten in Abschnitt 3.3.5 abgezogen werden muss (s. Tabelle 3-22).

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 3-22: 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 mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklassen (FK) II bis III <i>6MWD < 380 m</i>	47.079,92	7.909.427 ^a
	Erwachsene Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklassen (FK) II bis III <i>6MWD ≥ 380 m</i>	47.079,92	3.107.275 ^b
^a basierend auf 168 Patienten (2.429 * 10% * (1-3,5%) * 72%) ^b basierend auf 66 Patienten (2.429 * 10% * (1-3,5%) * 28%)			

Wie beschrieben kann davon ausgegangen werden, dass nur 243 Patienten (10% der Zielpopulation) aufgrund der wettbewerblichen Situation mit Riociguat in PAH behandelt werden wird. Weiterhin kann erwartet werden, dass 3,5% dieser Patienten die Therapie abbrechen werden, sodass 234 Patienten dauerhaft mit Riociguat behandelt werden. Nach Anwendung Anteile von 72% für die Gruppe der Patienten mit einer 6MWD von < 380 m bzw. 28% für die Gruppe mit einer 6MWD ≥ 380 m (s. Abschnitt 3.2.5) ergeben sich für diese beiden Gruppen 168 bzw. 66 Patienten.

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 3-22 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

Die Abschätzung des Versorgungsanteils aufgrund der Wettbewerbssituation basiert auf Daten der GKV-Rechenzentren, bereitgestellt durch InsightHealth (Datenbank: Nationale Kostenträgerinformation) mit Stand Dezember 2013 (6).

Zur Abschätzung des Anteils der Patienten, die die Therapie abbrechen werden, wurde auf die Daten der Zulassungsstudie PATENT-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>.
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/.
4. GKV-Spitzenverband. Thema: Apothekenhonorierung. 2013 [18.06.2013]; Available from: 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_Bewertungsmastab_Stand_2014_1_Quartal.pdf).

6. Insight Health GmbH & Co. KG. Nationale Kostenträgerinformation (NVI-KT) 2014.
7. Ghofrani H-A, Galiè N, Grimminger F, Grünig E, Humbert M, Jing Z-C, et al. Riociguat for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. New England Journal of Medicine. 2013;369(4):330-40.

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

Erhaltungsdosis

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

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

Absetzen der Behandlung

Falls die Behandlung für 3 Tage oder länger unterbrochen werden muss, ist die Behandlung erneut mit 1 mg dreimal täglich für 2 Wochen zu beginnen und nach demselben Dosistitrationsschema 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.

Die 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 für das zu bewertenden 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 3-23 dargestellt.

Tabelle 3-23: Maßnahmen zur Risikominimierung (2)

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Bedeutendes identifiziertes Risiko: Hypotension	<p>Kennzeichnung in Fachinformation: Dosistitrationsschema beschrieben in Abschnitt 4.2 der Fachinformation:</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 ≥ 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 (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 Dosisverringering 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 < 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 >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>Posologie beschrieben in Abschnitt 4.2 der Fachinformation:</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>Kontraindikation in Abschnitt 4.3 der Fachinformation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gleichzeitige Anwendung von PDE 5-Hemmern (wie z. B. Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil) (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). • Gleichzeitige Anwendung von Nitraten oder Stickstoffmonoxid-Donatoren (wie z. B. Amylnitrit) in jeglicher Form (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). • Patienten mit einem systolischen Blutdruck < 95 mmHg bei Behandlungsbeginn. <p>Warnhinweis in Abschnitt 4.4 der Fachinformation:</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 Ausflustraktes 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 < 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"> 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). 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. <p>Aufgeführt in Abschnitt 4.2 der Fachinformation (Dosierung und Art der Anwendung)</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 identifiziertes Risiko: Störungen der oberen gastrointestinalen Motilität</p>	<p>Kennzeichnung in Fachinformation:</p> <p>Aufgeführt in Abschnitt 4.2 der Fachinformation (Dosierung und Art der Anwendung)</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>	<p>Keine beabsichtigt</p>

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	oder PAH hat.	
Bedeutendes identifiziertes Risiko: Verschlechterung einer pulmonale veno-okklusiven Erkrankung	<p>Kennzeichnung in Fachinformation: Warnhinweis in Abschnitt 4.4 der Fachinformation: 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>Aufgeführt in Abschnitt 4.2 der Fachinformation (Dosierung und Art der Anwendung) 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>Kennzeichnung in Fachinformation: Warnhinweis in Abschnitt 4.4 der Fachinformation: 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

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Aufgeführt in Abschnitt 4.2 der Fachinformation (Dosierung und Art der Anwendung)</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>Kennzeichnung in Fachinformation:</p> <p>Warnhinweis in Abschnitt 4.4 der Fachinformation:</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>Aufgeführt in Abschnitt 4.2 der Fachinformation (Dosierung und Art der Anwendung)</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>Kennzeichnung in Fachinformation:</p> <p>Kontraindikation in Abschnitt 4.3 der Fachinformation:</p> <p>Schwangerschaft</p>	<p>Keine beabsichtigt</p>

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Adressiert in Abschnitt 4.6 der Fachinformation:</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>Beschrieben in Abschnitt 5.3 der Fachinformation: 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>Aufgeführt in Abschnitt 4.2 der Fachinformation (Dosierung und Art der Anwendung) 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 potentiell Risiko: Medikationsfehler	<p>Kennzeichnung in Fachinformation: nicht zutreffend</p> <p>Aufgeführt in Abschnitt 4.2 der Fachinformation (Dosierung und Art der Anwendung)</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>Kennzeichnung in Fachinformation: Adressiert in Abschnitt 4.2 der Fachinformation: Es liegen nur wenige Daten über Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) vor und Daten über Dialysepatienten sind nicht vorhanden. Daher wird die Anwendung von Riociguat bei diesen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance >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>Warnhinweis in Abschnitt 4.4 der Fachinformation: Es liegen nur wenige Daten über Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) vor und Daten über Dialysepatienten sind nicht vorhanden, daher wird Riociguat bei diesen Patienten nicht empfohlen. Die pivotalen Studien umfassten Patienten mit leichter und mittelschwerer Nierenfunktionsstörung. Bei diesen Patienten kommt es zu einer erhöhten Riociguat-Exposition (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Da ein höheres Hypotonierisiko bei diesen Patienten besteht, ist bei der individuellen Dosistitration besondere Vorsicht geboten.</p> <p>Beschrieben in Abschnitt 5.2 der Fachinformation: 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>

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Nierenfunktionsstörung war die Plasmakonzentration von Riociguat um 53% erhöht, bei mittelschwerer (Kreatinin-Clearance <50-30 ml/min) um 139% und bei schwerer (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) um 54%.</p> <p>Es liegen nur wenige Daten über Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 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>Aufgeführt in Abschnitt 4.2 der Fachinformation (Dosierung und Art der Anwendung)</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:</p> <p>Anwendung außerhalb des bestimmungsgemäßen Gebrauchs bei Patienten jünger als 18 Jahre</p>	<p>Kennzeichnung in Fachinformation:</p> <p>Warnhinweis in Abschnitt 4.4 der Fachinformation:</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>Beschrieben in Abschnitt 5.2 der Fachinformation:</p> <p>Es wurden keine Studien zur Untersuchung der Pharmakokinetik von Riociguat bei pädiatrischen Patienten durchgeführt.</p> <p>Beschrieben in Abschnitt 5.3 der Fachinformation:</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>Aufgeführt in Abschnitt 4.2 der Fachinformation (Dosierung und Art der Anwendung)</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

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
<p>Bedeutendes potentiell Risiko: Behandlung von Patienten mit vorbestehendem Vorhofflimmern</p>	<p>Kennzeichnung in Fachinformation: Nicht zutreffend</p> <p>Aufgeführt in Abschnitt 4.2 der Fachinformation (Dosierung und Art der Anwendung) 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>Kennzeichnung in Fachinformation: Nicht zutreffend</p> <p>Aufgeführt in Abschnitt 4.2 der Fachinformation (Dosierung und Art der Anwendung) 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>Kennzeichnung in Fachinformation: Adressiert in Abschnitt 4.2 der Fachinformation: <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 Dosisverringerng kann bei Patienten, die mit dem Rauchen aufhören, erforderlich sein.</p> <p>Warnhinweis in Abschnitt 4.4 der Fachinformation: <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>Beschrieben in Abschnitt 4.5 der Fachinformation: <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>Beschrieben in Abschnitt 5.2 der Fachinformation: 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>Aufgeführt in Abschnitt 4.2 der Fachinformation (Dosierung und Art der Anwendung) 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>	
<p>Fehlende Information: Patienten mit systolischem Blutdruck < 95mmHg zu Behandlungsbeginn</p>	<p>Kennzeichnung in Fachinformation: Kontraindikation in Abschnitt 4.3 der Fachinformation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit einem systolischen Blutdruck < 95 mmHg bei Behandlungsbeginn. <p>Warnhinweis in Abschnitt 4.4 der Fachinformation: Riociguat darf nicht bei Patienten mit einem systolischen Blutdruck unter 95 mmHg angewendet werden.</p> <p>Aufgeführt in Abschnitt 4.2 der Fachinformation (Dosierung und Art der Anwendung) 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>Fehlende Information: Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C)</p>	<p>Kennzeichnung in Fachinformation: Kontraindikation in Abschnitt 4.3 der Fachinformation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwere Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C). <p>Adressiert in Abschnitt 4.2 der Fachinformation: 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>Warnhinweis in Abschnitt 4.4 der Fachinformation: 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 (> 3 x obere Normgrenze (ONG)) oder erhöhtem direkten Bilirubin (> 2 x ONG) vor Behandlungsbeginn vor; Riociguat wird bei diesen Patienten nicht empfohlen.</p> <p>Aufgeführt in Abschnitt 4.2 der Fachinformation (Dosierung und Art der Anwendung)</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 < 30ml/min oder Dialyse</p>	<p>Kennzeichnung in Fachinformation:</p> <p>Adressiert in Abschnitt 4.2 der Fachinformation:</p> <p>Es liegen nur wenige Daten über Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) vor und Daten über Dialysepatienten sind nicht vorhanden. Daher wird die Anwendung von Riociguat bei diesen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).</p> <p>Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance >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>Warnhinweis in Abschnitt 4.4 der Fachinformation:</p> <p>Es liegen nur wenige Daten über Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) vor und Daten über Dialysepatienten sind nicht vorhanden, daher wird Riociguat bei diesen Patienten nicht empfohlen. Die pivotalen Studien umfassten Patienten mit leichter und mittelschwerer Nierenfunktionsstörung. Bei diesen Patienten kommt es zu einer erhöhten Riociguat-Exposition (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Da ein höheres Hypotonierisiko bei diesen Patienten besteht, ist bei der individuellen Dosistitration besondere Vorsicht geboten.</p> <p>Beschrieben in Abschnitt 5.2 der Fachinformation:</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>

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Nierenfunktionsstörung war die Plasmakonzentration von Riociguat um 53% erhöht, bei mittelschwerer (Kreatinin-Clearance < 50-30 ml/min) um 139% und bei schwerer (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) um 54%.</p> <p>Es liegen nur wenige Daten über Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 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>Aufgeführt in Abschnitt 4.2 der Fachinformation (Dosierung und Art der Anwendung)</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>Kennzeichnung in Fachinformation:</p> <p>Kontraindikation in Abschnitt 4.3 der Fachinformation: Schwangerschaft</p> <p>Adressiert in Abschnitt 4.6 der Fachinformation:</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>Beschrieben in Abschnitt 5.3 der Fachinformation:</p> <p>Eine moderate Passage der Plazentaschranke wurde beobachtet. Studien zur Entwicklungstoxizität bei Ratten und Kaninchen</p>	<p>Keine beabsichtigt</p>

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<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>Aufgeführt in Abschnitt 4.2 der Fachinformation (Dosierung und Art der Anwendung) 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>Kennzeichnung in Fachinformation:</p> <p>Warnhinweis in Abschnitt 4.4 der Fachinformation: 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>Beschrieben in Abschnitt 5.2 der Fachinformation: Es wurden keine Studien zur Untersuchung der Pharmakokinetik von Riociguat bei pädiatrischen Patienten durchgeführt.</p> <p>Beschrieben in Abschnitt 5.3 der Fachinformation: 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>Aufgeführt in Abschnitt 4.2 der Fachinformation (Dosierung und Art der Anwendung) 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
<p>Fehlende Information: Patienten mit CTEPH oder PAH in der WHO-Funktionsklasse IV</p>	<p>Kennzeichnung in Fachinformation: Anwendungsgebiete in Abschnitt 4.1 der Fachinformation: <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"> • inoperabler CTEPH, • persistierender oder rezidivierender CTEPH nach chirurgischer Behandlung, <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>Aufgeführt in Abschnitt 4.2 der Fachinformation (Dosierung und Art der Anwendung) 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>	<p>Keine beabsichtigt</p>
<p>Fehlende Information: Langzeitsicherheit in der klinischen Praxis</p>	<p>Aufgeführt in Abschnitt 4.2 der Fachinformation (Dosierung und Art der Anwendung) 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>	<p>Keine beabsichtigt</p>
<p>Fehlende Information: Patienten mit unkontrollierter Hypertonie</p>	<p>Kennzeichnung in Fachinformation: Nicht zutreffend</p> <p>Aufgeführt in Abschnitt 4.2 der Fachinformation (Dosierung und Art der Anwendung) 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>	<p>Keine beabsichtigt</p>

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.