

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Riociguat (Adempas®)

MSD Sharp & Dohme GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 26.06.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	20
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	23
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	25

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-7: Zusammenfassende Tabelle der Ergebnisse	15
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	23
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24

Abbildungsverzeichnis

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
6MWD	6-Minute Walking Distance (6-Minuten-Gehstrecke)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CHEST-1	Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Soluble Guanylate Cyclase–Stimulator Trial 1
CTEPH	Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittelagentur)
ERA	Endothelin-Rezeptor-Antagonist/en
FK	Funktionsklasse
HPAH	Hereditäre pulmonal arterielle Hypertonie
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IPAH	Idiopathische pulmonal arterielle Hypertonie
LTE	Long Term Extension (Langzeit-Verlängerungsstudie)
MSD	MSD Sharp & Dohme GmbH
PAH	Pulmonal arterielle Hypertonie
PATENT-1	Pulmonary Arterial Hypertension Soluble Guanylate Cyclase-Stimulator Trial 1
PCA	Prostacyclin Analogue (Prostazyklin-Analoga)
PDE	Phosphodiesterase
PDE-5	Phosphodiesterase-Typ-5
PEA	Pulmonale Endarteriektomie
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory
PH	Pulmonale Hypertonie
PH-IIP	Interstitielle Pneumonie(n)
PHS-10	Physical Summary Score (Körperlicher Gesamtscore)
PK	Pharmakokinetik
PSS-10	Psychosocial Summary Score (Psychischer Gesamtscore)
PT	Preferred Terms
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SF-10	Short Form Health Survey-10

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
sGC	Soluble Guanylate Cyclase (Lösliche Guanylatzyklase)
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. 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.

Es wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit der Texte bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern das generische Maskulinum verwendet, das im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich alle Geschlechter (männlich, weiblich, divers) umfasst.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	MSD Sharp & Dohme GmbH Kontaktperson: Helena Löffler Dir. Market Access Primary Care Telefon: +49 172 1099194 Email: Helena.loeffler@msd.de
Anschrift:	Levelingstraße 4a 81673 München

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Bayer AG
Anschrift:	51368 Leverkusen Deutschland

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Riociguat
Handelsname:	Adempas®
ATC-Code:	C02KX05
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	34028
Pharmazentralnummer (PZN)	10284240 10002833 10002856 10002862 10002879 10002885 10002891 10757247 10002916 10002922 10757276
ICD-10-GM-Code	I27.0 I27.28
Alpha-ID	I124925 I119436 I119866 I119437 I98236

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Adempas, in Kombination mit Endothelin-Rezeptorantagonisten, ist indiziert für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 50 kg mit PAH der WHO-Funktionsklassen (FK) II bis III (siehe Abschnitt 5.1 ^b).	31.05.2023	A
<p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. b: Auszug aus Abschnitt 5.1 der Fachinformation</p> <p><u>Klinische Wirksamkeit und Sicherheit</u> <i>Wirksamkeit bei pädiatrischen Patienten mit PAH</i> PATENT-CHILD</p> <p>Die Sicherheit und Verträglichkeit von Riociguat 3-mal täglich über 24 Wochen wurde in einer offenen, nicht-kontrollierten Studie mit 24 pädiatrischen Patienten mit PAH im Alter von 6 bis unter 18 Jahren (Median: 9,5 Jahre) untersucht. Aufgenommen wurden nur Patienten, die stabile Dosen eines ERA (n = 15, 62,5 %) oder eines ERA + Prostacyclin-Analogons (PCA) (n = 9, 37,5 %) erhielten. Die Patienten setzten ihre PAH-Behandlung während der Studie fort. Der wichtigste exploratorische Wirksamkeitsendpunkt der Studie war die körperliche Leistungsfähigkeit (6MWD).</p> <p>Die Ätiologien der PAH waren idiopathische PAH (n = 18, 75,0 %), persistierende kongenitale PAH trotz Shuntverschluss (n = 4, 16,7 %), hereditäre PAH (n = 1, 4,2 %) und pulmonale Hypertonie im Zusammenhang mit Entwicklungsstörungen (n = 1, 4,2 %). Zwei unterschiedliche Altersgruppen wurden eingeschlossen (≥ 6 bis < 12 Jahre [n = 6] und > 12 bis < 18 Jahre [n = 18]). (...)</p> <p>Weitere Informationen zu den in Abschnitt 5.1 gelisteten Ergebnissen der zulassungsbegründeten Studie PATENT-CHILD sind der Fachinformation zu entnehmen</p> <p>6MWD: 6-Minuten-Gehstrecke; ERA: Endothelin-Rezeptor-Antagonist; FK: Funktionsklasse; PAH: Pulmonal arterielle Hypertonie; WHO: Weltgesundheitsorganisation</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
<p>Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH) Adempas 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^a).</p>	27.03.2014
<p>Pulmonal arterielle Hypertonie (PAH) <i>Erwachsene</i> Adempas, als Monotherapie oder in Kombination mit Endothelin-Rezeptorantagonisten, ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklassen (FK) II bis III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Die Wirksamkeit wurde in einer PAH-Population einschließlich Ätiologien einer idiopathischen oder hereditären PAH oder einer mit einer Bindegewebserkrankung assoziierten PAH nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.1^a).</p>	27.03.2014

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
<p>a: Auszug aus Abschnitt 5.1 der Fachinformation</p> <p><u>Klinische Wirksamkeit und Sicherheit</u></p> <p><i>Wirksamkeit bei erwachsenen Patienten mit CTEPH</i></p> <p>Eine randomisierte, doppelblinde, multinationale, Placebo-kontrollierte Phase III-Studie (CHEST-1) wurde mit 261 erwachsenen Patienten mit inoperabler chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie (CTEPH) (72 %) oder persistierender oder rezidivierender CTEPH nach pulmonaler Endarteriektomie (PEA; 28 %) durchgeführt. (...)</p> <p><i>Wirksamkeit bei erwachsenen Patienten mit PAH</i></p> <p>Eine randomisierte, doppelblinde, multinationale, placebokontrollierte Phase III-Studie (PATENT-1) wurde mit 443 erwachsenen PAH-Patienten durchgeführt (individuelle Riociguat-Dosistitration bis zu 2,5 mg dreimal täglich: n=254, Placebo: n=126, Riociguat mit Dosisbegrenzung auf bis zu 1,5 mg dreimal täglich bei der Titration („capped titration“ (CT); exploratorischer Dosierungsarm, keine statistische Testung durchgeführt): n=63). Patienten waren entweder zuvor Therapie-naiv (50 %) oder hatten einen ERA (43 %) oder ein Prostacyclin-Analogon (inhalativ (Iloprost), oral (Beraprost) oder subkutan (Treprostinil); 7 %) erhalten, und es lagen bei ihnen folgende Diagnosen vor: idiopathische oder hereditäre PAH (63,4 %), PAH in Assoziation mit Bindegewebserkrankungen (25,1 %) und angeborenen Herzfehlern (7,9 %). (...)</p> <p>Weitere Informationen zu den in Abschnitt 5.1 gelisteten Ergebnissen der zulassungsbegründeten Studien CHEST-1 und PATENT-1 sind der Fachinformation zu entnehmen.</p> <p>CHEST-1: Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Soluble Guanylate Cyclase-Stimulator Trial 1; CTEPH: Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; ERA: Endothelin-Rezeptor-Antagonist; FK: Funktionsklasse; PAH: Pulmonal arterielle Hypertonie; PATENT-1: Pulmonary Arterial Hypertension Soluble Guanylate Cyclase-Stimulator Trial 1; PEA: Pulmonale Endarteriektomie; WHO: Weltgesundheitsorganisation</p>	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Kinder und Jugendliche im Alter von unter 18 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 50 kg mit PAH der WHO-FK II bis III	Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung insbesondere der Vortherapien, des Schweregrades und der Grunderkrankung unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> • Endothelinrezeptor-Antagonisten: Bosentan und Ambrisentan^c • Phosphodiesterase-Hemmer Typ 5: Sildenafil und Tadalafil^c
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren.</p> <p>c: Seit der G-BA Beratung am 16.03.2021 wurden Ambrisentan und Tadalafil von der EMA zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit PAH von 8 bis < 18 Jahren bzw. ab 2 Jahren zugelassen, wodurch eine Überschneidung mit dem neuen Anwendungsgebiet von Riociguat gegeben ist.</p> <p>FK: Funktionsklasse; PAH: Pulmonal arterielle Hypertonie; WHO: Weltgesundheitsorganisation</p>		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Am 16.03.2021 fand ein Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2020-B-388) mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) statt. In der finalen Niederschrift zum Beratungsgespräch wurde vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für Riociguat eine „patientenindividuelle Therapie“ festgelegt, unter Berücksichtigung insbesondere der Vortherapien, des Schweregrades und der Grunderkrankungen unter Auswahl von:

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Endothelinrezeptor-Antagonisten: Bosentan
- Phosphodiesterase-Hemmer Typ 5: Sildenafil

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

„Die Vergleichstherapie besteht aus einer patientenindividuellen Therapie bei gegebener Auswahlmöglichkeit aus verschiedenen medikamentösen Behandlungsoptionen. Die Wahl des eingesetzten Komparators ist im Dossier zu begründen.“

Seit der G-BA Beratung wurden Ambrisentan und Tadalafil von der europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) von 8 bis < 18 Jahren bzw. ab 2 Jahren zugelassen, wodurch eine Überschneidung mit dem neuen Anwendungsgebiet von Riociguat gegeben ist.

Die MSD Sharp & Dohme GmbH (im Folgenden als MSD bezeichnet) folgt grundsätzlich der vom G-BA festgelegten zVT, fügt allerdings nach neuen medizinischen Erkenntnissen den Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA) Ambrisentan und den Phosphodiesterase-Typ-5-(PDE-5)-Inhibitor Tadalafil zur zVT hinzu. Dem Off-Label Einsatz von Macitentan, Iloprost und Selexipag wird im Rahmen der Bezifferung der Kosten der zVT Rechnung getragen.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Die Fragestellung dieses Dossiers zur frühen Nutzenbewertung ist die Festlegung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Riociguat in Kombination mit ERA, für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 50 kg mit PAH der Weltgesundheitsorganisations (World Health Organization, WHO)-Funktionsklassen (FK) II bis III gegenüber der zVT.

Die zulassungsbegründende Studie für das vorliegende Anwendungsgebiet ist die Studie PATENT-CHILD. Bei der Studie PATENT-CHILD handelt es sich um eine internationale, multizentrische, einarmige, offene, Phase-III-Dosisfindungsstudie zur Untersuchung der Sicherheit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik von Riociguat im Rahmen einer Behandlung von pädiatrischen Patienten im Alter von 6 bis < 18 Jahren mit PAH in den WHO-FK I bis III.

Die Studie umfasste eine zweiwöchige Vorbeobachtungsphase (Screening) und eine 24-wöchige Behandlungsphase, welche aus einer achtwöchigen Titrationsphase und einer 16-wöchigen Erhaltungsphase bestand. Patienten, die die 24-wöchige Behandlungsphase mit Riociguat abgeschlossen hatten, wurde die Teilnahme an der optionalen Long Term Extension (LTE)-Phase der Studie angeboten. Eine Nachbeobachtung 60 (\pm acht) Tage nach der letzten Riociguat Dosis wurde bei allen Patienten durchgeführt.

Aufgrund der insgesamt geringen Anzahl an Patienten ($n = 24$) in der Phase-III-Studie PATENT-CHILD kann keine valide Interpretation der Ergebnisse alleinig für die Zulassungspopulation von Patienten ≥ 50 kg (sieben Patienten) erfolgen. Daher werden nachfolgend ausschließlich Ergebnisse für die Gesamtpopulation der Zulassungsstudie dargestellt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Zusammenfassende Tabelle der Ergebnisse

Studie PATENT-CHILD Datenschnitt: 07.03.2020	Riociguat N = 24
Mortalität	
Todesfälle	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	0/24 (0,0)
Morbidität	
Verbesserung der 6MWD	
N	19
Veränderung gegenüber Baseline zu Woche 24 Mittelwert (SD)	23,0 (68,8)
Klinische Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	2/24 (8,3)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
SF-10	
N	21
PHS-10: Veränderung gegenüber Baseline zu Woche 24, Mittelwert (SD)	5,8 (12,5)
PSS-10: Veränderung gegenüber Baseline zu Woche 24, Mittelwert (SD)	1,1 (6,9)
PedsQL	
N	19
Gesamtscore: Veränderung gegenüber Baseline zu Woche 24, Mittelwert (SD)	3,5 (10,8)
Summenwert der psychischen Gesundheit: Veränderung gegenüber Baseline zu Woche 24, Mittelwert (SD)	4,3 (13,5)
Summenwert der psychozozialen Gesundheit: Veränderung gegenüber Baseline zu Woche 24, Mittelwert (SD)	3,1 (11,2)
Physische Funktion: Veränderung gegenüber Baseline zu Woche 24, Mittelwert (SD)	4,3 (13,5)
Emotionale Funktion: Veränderung gegenüber Baseline zu Woche 24, Mittelwert (SD)	0,3 (12,7)
Soziale Funktion: Veränderung gegenüber Baseline zu Woche 24, Mittelwert (SD)	2,1 (12,8)
Schulische Funktion: Veränderung gegenüber Baseline zu Woche 24, Mittelwert (SD)	6,8 (16,8)
Unerwünschte Ereignisse	
Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten, n/N (%)	20/24 (83,3)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, n/N (%)	4/24 (16,7)
Moderate unerwünschte Ereignisse, n/N (%)	7/24 (29,2)
Schwere unerwünschte Ereignisse, n/N (%)	2/24 (8,3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie PATENT-CHILD Datenschnitt: 07.03.2020	Riociguat N = 24
Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse, n/N (%)	3/24 (12,5)
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Symptomatische Hypotonie, n/N (%)	3/24 (12,5)
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hämoptyse, n/N (%)	1/24 (4,2)
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Knochen und/oder Wachstumsanomalien, n/N (%)	0/24 (0,0)
6MWD: 6-Minuten-Gehstrecke; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; PHS-10: Körperlicher Gesamtscore; PSS-10: Psychischer Gesamtscore; SF-10: Short Form Health Survey-10; SD: Standardabweichung	

In der Studie PATENT-CHILD wurde unter der Behandlung mit Riociguat in Kombination mit ERA nach 24 Wochen eine mittlere Verbesserung der 6-Minuten-Gehstrecken (6-Minute Walking Distance, 6MWD) von 23 Metern erzielt. Lediglich bei zwei von 24 Patienten (8 %) wurde innerhalb der 24-wöchigen Behandlung eine klinische Verschlechterung in Form von Hospitalisierung aufgrund einer Rechtsherzinsuffizienz beobachtet.

Unter der Behandlung mit Riociguat zeigten sich Verbesserungen bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Dies gilt für beide Gesamtscores des Fragebogens Short Form Health Survey-10 (SF-10), sowie für alle drei Summenwerte und alle vier multidimensionalen Skalen des Fragebogens Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL).

Die Kombination aus Riociguat und ERA war dabei gut verträglich. Es traten keine Todesfälle auf, schwerwiegende (vier Patienten, 16,7 %) und schwere unerwünschte Ereignisse (zwei Patienten, 8,3 %) waren selten. Die Behandlung wurde ebenfalls selten aufgrund eines unerwünschten Ereignisses abgebrochen (drei Patienten, 12,5 %). Im Allgemeinen entspricht das Sicherheitsprofil von Riociguat dem bereits bekannten Sicherheitsprofil bei erwachsenen Patienten, neue Sicherheitssignale sind nicht aufgetreten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Kinder und Jugendliche im Alter von unter 18 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 50 kg mit PAH der WHO-FK II bis III	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. FK: Funktionsklasse; PAH: Pulmonal arterielle Hypertonie; WHO: Weltgesundheitsorganisation		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Bei PAH handelt es sich um eine seltene, stark progressive Erkrankung. Der natürliche Krankheitsverlauf bei Kindern mit unbehandelter idiopathischer pulmonal arterieller Hypertonie/hereditärer pulmonal arterieller Hypertonie (IPAH/HPAH) ist meist rasch fortschreitend und tödlich. Historischen Daten zufolge ist von einer medianen Überlebensdauer von 0,8 Jahren nach Diagnosestellung für unbehandelte Kinder mit IPAH auszugehen. Mit der Verfügbarkeit spezifischer PAH-Medikamente hat sich in den letzten Jahren die Prognose von PAH-Patienten deutlich gebessert. Dennoch handelt es sich bei der PAH um eine chronisch progressive, unheilbare Erkrankung, die schlussendlich zu Rechtsherzinsuffizienz und Tod führen kann. Da die PAH bislang nicht heilbar ist, zielt die Therapie darauf ab, das Fortschreiten der Erkrankung zu verzögern und die Symptomatik sowie damit verbunden die Lebensqualität zu verbessern.

Die Erteilung der Zulassungserweiterung von Riociguat in Kombination mit ERA für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 50 kg mit PAH der WHO-FK II bis III stützt sich auf Daten der einarmigen, offenen Dosisfindungsstudie PATENT-CHILD.

Mortalität

In der Studie PATENT-CHILD verstarb kein Patient. Dieses Ergebnis belegt den hohen medizinischen Nutzen von Riociguat in Kombination mit ERA in der Endpunktkategorie Mortalität bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren.

Morbidität

Unter der Behandlung mit Riociguat in Kombination mit ERA wurde nach 24 Wochen eine Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit erzielt. Diese konnte über eine mittlere Verbesserung der 6MWD von 23 Metern gezeigt werden. Zudem traten unter der Behandlung mit Riociguat in Kombination mit ERA in nur wenigen Fällen schwerwiegende Symptome auf. So wurde lediglich bei zwei von 24 Patienten (8 %) eine klinische Verschlechterung in Form von Hospitalisierung aufgrund einer Rechtsherzinsuffizienz beobachtet. Diese Ergebnisse belegen den hohen medizinischen Nutzen von Riociguat in Kombination mit ERA in der Endpunktkategorie Morbidität bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Unter der Behandlung mit Riociguat in Kombination mit ERA zeigten sich Verbesserungen in der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität. Dies gilt sowohl für den körperlichen und den psychischen Gesamtscore des Fragebogens SF-10, sowie für alle drei Summenwerte (Gesamtscore, Summenwert der physischen- und Summenwert der psychosozialen Gesundheit) und alle vier multidimensionalen Skalen (physische-, emotionale-, soziale- und schulische Funktion) des Fragebogens PedsQL. Diese Ergebnisse belegen den hohen medizinischen Nutzen von Riociguat in Kombination mit ERA in der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren.

Unerwünschte Ereignisse

Die Studie PATENT-CHILD belegt die Sicherheit und Verträglichkeit von Riociguat in Kombination mit ERA. Es traten keine Todesfälle auf. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bei vier Patienten (16,7 %), moderate unerwünschte Ereignisse bei sieben Patienten (29,2 %) und schwere unerwünschte Ereignisse bei zwei Patienten (8,3 %) auf. Die Behandlung wurde von drei Patienten (12,5 %) aufgrund unerwünschter Ereignisse abgebrochen. Das Sicherheitsprofil entspricht im Allgemeinen dem bereits bekannten Sicherheitsprofil bei erwachsenen Patienten und es sind keine neuen Sicherheitssignale aufgetreten. Diese Ergebnisse belegen den hohen medizinischen Nutzen von Riociguat in Kombination mit ERA in der Endpunktkategorie unerwünschte Ereignisse bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren.

Schlussfolgerung

Mit Riociguat in Kombination mit ERA, steht nun auch für Kinder und Jugendliche im Alter von unter 18 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 50 kg der WHO-FK II bis III eine neue Therapieoption zur Behandlung einer PAH zur Verfügung.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Aufgrund der Seltenheit dieser stark progredienten Erkrankung, gibt es nur sehr wenige klinische Studien bei Kindern mit PAH. Die Ergebnisse der Studie PATENT-CHILD zeigen, dass Riociguat in Kombination mit ERA einen hohen medizinischen Nutzen aufweist. Die verfügbaren Sicherheitsdaten zeigen ein vergleichbares Profil wie bei erwachsenen Patienten, was auf die Wirkungsweise von Riociguat bzw. die zugrunde liegende Krankheit zurückzuführen ist. Eine Extrapolation der Wirksamkeit von Riociguat auf pädiatrische Patienten wird somit durch die Ähnlichkeiten in der Pathologie und Pharmakokinetik unterstützt.

Die erteilte Zulassung von Riociguat durch die EMA belegt, dass die präsentierte Studie die regulatorischen Anforderungen für pädiatrische Studien in dieser Indikation umfassend erfüllt und ein einarmiges Studiendesign adäquat ist, um die Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet zu bewerten.

Der in der Studie PATENT-CHILD in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse gezeigte hohe medizinische Nutzen entspricht einem bedeutsamen Zusatznutzen, der aufgrund des nichtvergleichenden Studiendesigns nicht quantifiziert werden kann. Aus diesem Grund wird in der Gesamtschau für Riociguat in Kombination mit ERA ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** abgeleitet.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die pulmonale Hypertonie (PH) umfasst unterschiedliche Ätiologien. Allen gemeinsam ist die krankhafte Veränderung der Gefäße im Lungenkreislauf, die mit einer chronischen Erhöhung des Blutdrucks im Lungenkreislauf einhergeht. Die Krankheit nimmt in der Regel einen rasch-fortschreitenden Verlauf mit schlechter Prognose. Es kommt zur Rechtsherzinsuffizienz, die mit Wasseransammlungen in den Beinen, im Bauch und in der Lunge einhergeht und schließlich zum Tod führen kann.

Die PAH ist eine Untergruppe der PH, bei welcher es primär zu funktionellen und strukturellen Veränderungen der kleinen pulmonalen Arterien und Arteriolen kommt, die alle Schichten der Gefäßwand betreffen können. Die Zielpopulation für Riociguat bei PAH bilden pädiatrische Patienten im Alter von unter 18 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 50 kg der WHO-FK II bis III. Diese Patienten weisen eine leichte bis deutliche Einschränkung der körperlichen Aktivität auf, welche zu einschränkender Dyspnoe oder Erschöpfung, Brustschmerz oder Präsynkope führen kann.

Bei Kindern zeichnet sich eine PAH oft durch unspezifische Krankheitssymptome aus, die insbesondere vom Alter der Patienten abhängen, in dem sich die Krankheit präsentiert. Säuglinge und Kleinkinder leiden häufig an Symptomen wie Trinkschwäche, rezidivierendem Erbrechen oder einer Entwicklungsstörung. Mit zunehmendem Alter können eine Entwicklungsverzögerung, Regression der statomotorischen Entwicklung, rasche Ermüdbarkeit und pulmonale Symptome das klinische Bild dominieren. Kinder und Jugendliche klagen über Kopfschmerzen, Schwindelanfälle und Symptome wie Belastungsintoleranz mit Dyspnoe oder Synkopen. Mitunter wird die Diagnose auch als Zufallsbefund erhoben, ohne dass zuvor klinische Symptome subjektiv wahrgenommen wurden (z.B. Rechtsherzbelastungszeichen im Elektrokardiogramm [EKG], verbreiteter Herzschatten im Röntgen-Thorax). In fortgeschrittenen Stadien treten Symptome auch unter Ruhebedingungen auf.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Der natürliche Krankheitsverlauf bei Kindern mit unbehandelter IPAH/HPAH ist meist rasch fortschreitend und tödlich. Historischen Daten zufolge war von einer medianen Überlebensdauer von 0,8 Jahren nach Diagnosestellung für unbehandelte Kinder mit IPAH auszugehen. Mit der Verfügbarkeit spezifischer PAH-Medikation hat sich die Prognose von PAH-Patienten deutlich gebessert. Die Überlebensraten für Kinder mit IPAH unter spezifischer PAH-Therapie wurden mit 72 % nach fünf Jahren angegeben. Trotzdem bleibt die PAH eine chronisch progressive, unheilbare Erkrankung, die schlussendlich zu Rechtsherzversagen und Tod führen kann.

Bei der PAH handelt es sich um eine seltene Erkrankung mit einer Inzidenz von lediglich 1,6-3,0 Fälle pro 1 Million Kinder pro Jahr in Europa. Aufgrund der Seltenheit dieser stark progredienten Erkrankung, gibt es nur sehr wenige klinische Studien bei Kindern mit PAH, was eingeschränkte zugelassene Behandlungsmöglichkeiten für Kinder mit PAH zur Folge hat.

Riociguat ist der erste klinisch verfügbare Vertreter der Klasse der löslichen Guanylatzyklase (soluble Guanylate Cyclase, sGC)-Stimulatoren, der zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 50 kg mit PAH der WHO-FK II bis III zugelassen wurde.

Die Studienergebnisse der PATENT-CHILD Studie belegen eine geeignete Dosierungsstrategie für Riociguat bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren. Obwohl die Studie nicht für die Bewertung der Wirksamkeit ausgelegt war, wurden positive Trends festgestellt. Riociguat findet folgerichtig bereits Erwähnungen in fachspezifischen Leitlinien zum Einsatz bei PAH.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Kinder und Jugendliche im Alter von unter 18 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 50 kg mit PAH der WHO-FK II bis III	5-34

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
FK: Funktionsklasse; PAH: Pulmonal arterielle Hypertonie; WHO: Weltgesundheitsorganisation

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Kinder und Jugendliche im Alter von unter 18 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 50 kg mit PAH der WHO-FK II bis III	Kinder und Jugendliche im Alter von unter 18 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 50 kg mit PAH der WHO-FK II bis III	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	5-34

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
FK: Funktionsklasse; PAH: Pulmonal arterielle Hypertonie; WHO: Weltgesundheitsorganisation

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Kinder und Jugendliche im Alter von unter 18 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 50 kg mit PAH der WHO-FK II bis III	18.237,11 €-18.743,14 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. FK: Funktionsklasse; PAH: Pulmonal arterielle Hypertonie; WHO: Weltgesundheitsorganisation		

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Kinder und Jugendliche im Alter von unter 18 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 50 kg mit PAH der WHO-FK II bis III	Ambrisentan	Kinder und Jugendliche (im Alter von 8 bis < 18 Jahren) mit PAH der WHO-FK II-III	22.915,80 €-23.157,61 € ^b
		Bosentan	Patienten mit PAH der WHO-FK III ^c	21.567,18 €
		Sildenafil	Pädiatrische Patienten im Alter von 1-17 Jahren mit PAH	7.393,40 € ^b
		Tadalafil	Pädiatrische Patienten ab 2 Jahren mit PAH der WHO-FK II-III	5.367,63 € ^b
		Macitentan ^d	Erwachsene Patienten mit PAH der WHO-FK II-III	23.765,76 €
		Iloprost ^d	Erwachsene Patienten mit PAH der WHO-FK III	Erstes Jahr: 54.989,38 €-80.734,07 € Folgejahre: 51.489,38 €-77.234,07 €
		Selexipag ^d	Erwachsene Patienten mit PAH der WHO-FK II-III	31.023,59 €-36.549,28 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Da es sich um eine Dauertherapie handelt wird für die Berechnung der Jahrestherapiekosten die zweckmäßige Packungsgröße (N3) herangezogen</p> <p>c: Zulassung bei Kindern erfolgte auf Basis von PK-Daten ab einem Alter von 12 Monaten</p> <p>d: Zulassung nur bei erwachsenen Patienten. Die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen erfolgt Off-Label</p> <p>FK: Funktionsklasse; PAH: Pulmonal arterielle Hypertonie; PK: Pharmakokinetik; WHO: Weltgesundheitsorganisation</p>				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die Anforderungen für die qualitätsgesicherte Anwendung und den wirksamen Einsatz auf Basis der aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse ergeben sich aus der aktuellen Fachinformation.

Die Behandlung sollte nur durch einen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Behandlung der chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie (CTEPH) oder PAH hat.

Die empfohlene Anfangsdosis für erwachsene Patienten und Kinder und Jugendliche im Alter von 6 Jahren oder älter mit einem Körpergewicht ≥ 50 kg beträgt 1 mg dreimal täglich für 2 Wochen. Die Dosistitration von Riociguat ist auf Grundlage des systolischen Blutdrucks des Patienten und der allgemeinen Verträglichkeit vorzunehmen und liegt im Ermessen des behandelnden Arztes. Wenn der systolische Blutdruck in der Altersgruppe der 6 bis < 12-Jährigen bei ≥ 90 mmHg bzw. in der Altersgruppe der 12 bis < 18-Jährigen bei ≥ 95 mmHg liegt und der Patient keine Anzeichen oder Symptome einer Hypotonie aufweist, sollte die Dosierung alle 2 Wochen um 0,5 mg bis zu einer Maximaldosis von 2,5 mg 3-mal täglich erhöht werden.

Wenn der systolische Blutdruck unter diese vorgegebenen Werte fällt, sollte die Dosierung beibehalten werden, sofern der Patient keine Anzeichen oder Symptome einer Hypotonie aufweist. Wenn der systolische Blutdruck zu irgendeiner Zeit während der Dosistitriationsphase unter die vorgegebenen Werte fällt oder der Patient Anzeichen und Symptome einer Hypotonie zeigt, sollte die gegenwärtige Dosis um 0,5 mg 3-mal täglich verringert werden.

Weitere Informationen, u.a. zu Dosisanpassungen und zu speziellen Patientengruppen finden sich in der Fachinformation.

Entsprechend der Fachinformation ist die gleichzeitige Gabe von Riociguat mit einem PDE-5-Hemmer (z. B. Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil) kontraindiziert. Weitere Einschränkungen des Einsatzes von Riociguat bestehen bei schwerer Leberfunktionsstörung

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(Child-Pugh C), Schwangerschaft, einer gleichzeitigen Anwendung von Nitraten oder Stickstoffmonoxid-Donatoren (z. B. Amylnitrit) in jeglicher Form einschließlich bestimmter Drogen (sog. Poppers), einer gleichzeitigen Anwendung mit anderen Stimulatoren der sGC, bei Kindern im Alter von 6 bis < 12 Jahren mit einem systolischen Blutdruck < 90 mmHg bei Behandlungsbeginn bzw. bei Patienten \geq 12 Jahren mit einem systolischen Blutdruck < 95 mmHg bei Behandlungsbeginn, Patienten mit PH verbunden mit idiopathischen interstitiellen Pneumonien (PH-IIP) sowie bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff bzw. dessen Bestandteile.

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt. Das absolute Ausmaß an Wechselwirkungen bei Kindern und Jugendlichen ist nicht bekannt. Die bei Erwachsenen erfassten Daten zu Wechselwirkungen und die Warnhinweise in Abschnitt 4.4 der Fachinformation sollten bei Kindern und Jugendlichen berücksichtigt werden.