

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Riociguat (Adempas®)

MSD Sharp & Dohme GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 26.06.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	8
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	8
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	9
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	10
2.4 Referenzliste für Modul 2	11

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Wirkmechanismus von Riociguat (vereinfacht nach [4]).....	7

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
6MWD	6-Minute Walking Distance (6-Minuten-Gehstrecke)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
cGMP	Cyclic Guanosine Monophosphate (Zyklisches Guanosinmonophosphat)
CHEST-1	Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Soluble Guanylate Cyclase–Stimulator Trial 1
CT	Capped Titration
CTEPH	Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie
DDD	Defined Daily Dose
ERA	Endothelin-Rezeptorantagonist/en
FK	Funktionsklasse/n
GTP	Guanosintriphosphat
NO	Stickstoffmonoxid
PAH	Pulmonal arterielle Hypertonie
PATENT-1	Pulmonary Arterial Hypertension Soluble Guanylate Cyclase-Stimulator Trial 1
PEA	Pulmonale Endarteriektomie
PDE	Phosphodiesterase
PZN	Pharmazentralnummer
sGC	Soluble Guanylate Cyclase (Lösliche Guanylatzyklase)
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

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

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

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

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.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

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

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

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

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

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

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
10284240	EU/1/13/907/001	0,5 mg	42
10002833	EU/1/13/907/004	1,0 mg	42
10002856	EU/1/13/907/005	1,0 mg	84
10002862	EU/1/13/907/007	1,5 mg	42
10002879	EU/1/13/907/008	1,5 mg	84
10002885	EU/1/13/907/010	2,0 mg	42
10002891	EU/1/13/907/011	2,0 mg	84
10757247	EU/1/13/907/019	2,0 mg	294
10002916	EU/1/13/907/013	2,5 mg	42
10002922	EU/1/13/907/014	2,5 mg	84
10757276	EU/1/13/907/020	2,5 mg	294

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

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

Riociguat ist ein Stimulator der löslichen Guanylatzyklase (soluble Guanylate Cyclase, sGC) und der erste Vertreter dieser neuen Substanzklasse. Bei der sGC handelt es sich um ein Schlüsselenzym im Stickstoffmonoxid (NO)-Signalweg in den Lungenarterien. NO wird aus Arginin durch NO-Synthasen gebildet und hat eine herausragende Rolle in der Steuerung vieler zellulärer Funktionen und Organfunktionen [1].

Die sGC ist der physiologische Rezeptor für NO. Durch die Bindung von NO an die sGC wird der Botenstoff zyklisches Guanosinmonophosphat (cyclic Guanosine Monophosphate, cGMP) hergestellt, welches die Wirkung von NO in der Regulation vieler vaskulärer Prozesse im Herzkreislaufsystem vermittelt. Hierzu gehören die Vasodilatation durch Relaxation der glatten Muskelzellen der Gefäße, die Hemmung der Proliferation glatter Muskelzellen sowie die Hemmung von Fibrosierungs- und Entzündungsprozessen und der Plättchenaggregation. Bei Störungen im NO-sGC-cGMP-Signalweg kommt es daher zu einem pathologischen Gefäßumbau [1].

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

Riociguat kann die sGC direkt über einen zweifachen Wirkansatz stimulieren. Es bindet an einer anderen Stelle als das körpereigene NO an die sGC und kann so die sGC-Aktivität völlig unabhängig von NO stimulieren. Außerdem kann Riociguat auch synergistisch mit NO wirken, indem es den NO-sGC-Komplex in seiner aktiven Konformation stabilisiert und so die Wirkung von NO unterstützt. Die duale Wirkung resultiert daher in einem additiven Effekt auf die cGMP-Synthese [1].

Dieser einzigartige Wirkmechanismus von Riociguat wurde 2015 mit dem Deutschen Zukunftspreis – Preis des Bundespräsidenten für Technik und Innovation – ausgezeichnet [2]. Seit 2014 ist Riociguat zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie (PAH) bei erwachsenen Patienten zugelassen. Diese Indikation wurde am 31.05.2023 für die Patientenpopulation Kinder und Jugendliche im Alter von unter 18 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 50 kg der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO)-Funktionsklassen (FK) II bis III erweitert [3].

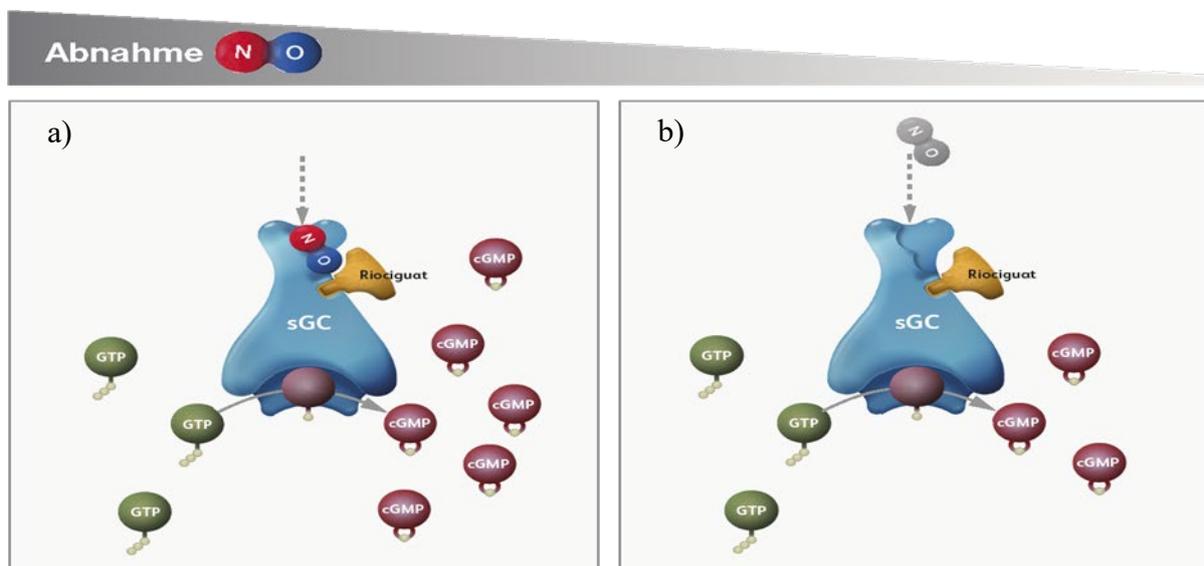


Abbildung 2-1: Wirkmechanismus von Riociguat (vereinfacht nach [4])

a) Riociguat stimuliert direkt die sGC unabhängig von NO. b) Riociguat sensibilisiert sGC für endogenes NO, indem es die Bindung der Moleküle stabilisiert.

cGMP: zyklisches Guanosinmonophosphat; GTP: Guanosintriphosphat; NO: Stickstoffmonoxid; sGC: lösliche Guanylatzyklase

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete**2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht**

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Adempas, 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).	nein	31.05.2023	A
<p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. b: Auszug aus Abschnitt 5.1 der Fachinformation <u>Klinische Wirksamkeit und Sicherheit</u> <i>Wirksamkeit bei pädiatrischen Patienten mit PAH</i> PATENT-CHILD 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 Wirksamkeitseindpunkt der Studie war die körperliche Leistungsfähigkeit (6MWD). 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]). (...) Weitere Informationen zu den in Abschnitt 5.1 gelisteten Ergebnissen der zulassungsbegründeten Studie PATENT-CHILD sind der Fachinformation zu entnehmen [3]. 6MWD: 6-Minuten-Gehstrecke; ERA: Endothelin-Rezeptorantagonist; FK: Funktionsklasse; PAH: Pulmonal arterielle Hypertonie; WHO: Weltgesundheitsorganisation</p>			

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

Die in Tabelle 2-3 gemachten Angaben entstammen der Fachinformation für Riociguat [3].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH) Adempas ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten der WHO-Funktionsklassen (FK) II bis III mit <ul style="list-style-type: none"> • inoperabler CTEPH, • persistierender oder rezidivierender CTEPH nach chirurgischer Behandlung, zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit (siehe Abschnitt 5.1 ^a).	27.03.2014
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).	27.03.2014
a: Auszug aus Abschnitt 5.1 der Fachinformation <u>Klinische Wirksamkeit und Sicherheit</u> <i>Wirksamkeit bei erwachsenen Patienten mit CTEPH</i> 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. (...) <i>Wirksamkeit bei erwachsenen Patienten mit PAH</i>	

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
<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 3-mal täglich: n=254, Placebo: n=126, Riociguat mit Dosisbegrenzung auf bis zu 1,5 mg 3-mal 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-Analogen (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 [3].</p> <p>CHEST-1: Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Soluble Guanylate Cyclase-Stimulator Trial 1; CTEPH: Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; ERA: Endothelin-Rezeptorantagonist; FK: Funktionsklasse; PAH: Pulmonal arterielle Hypertonie; PATENT-1: Pulmonary Arterial Hypertension Soluble Guanylate Cyclase-Stimulator Trial 1; PEA: Pulmonale Endarteriektomie; WHO: Weltgesundheitsorganisation</p>	

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

Die in Tabelle 2-4 gemachten Angaben entstammen der Fachinformation für Riociguat [3].

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

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

Der ATC-Code wurde der amtlichen Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2023 und der Fachinformation entnommen [3, 5]. Der Wortlaut der Anwendungsgebiete wurde der Fachinformation für Riociguat entnommen [3].

Die Beschreibung des Wirkmechanismus von Riociguat basiert auf der Publikation von Stasch et al. [1].

2.4 Referenzliste für Modul 2

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

1. Stasch, J. P., Evgenov, O. V. Soluble guanylate cyclase stimulators in pulmonary hypertension. *Handb Exp Pharmacol* 2013: 279-313.
2. Deutscher Zukunftspreis. Preisträger 2015: Entlastung für Herz und Lunge [online]. URL: <https://www.deutscher-zukunftspreis.de/de/team-3-2015> [Zugriff: 05.04.2023]. 2015.
3. MSD Sharp & Dohme GmbH. Fachinformation Adempas[®] Filmtabletten [online]. Stand: 05.2023. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020099> [Zugriff: 14.06.2023]. 2023.
4. Benza, R., Raina, A., Kanwar, M. K., Nathan, S. D., Mathai, S. C. The soluble guanylate cyclase stimulator riociguat: Evidence in pulmonary hypertension and beyond. *Journal of Rare Diseases Research & Treatment* 2017; 2(6): 15-22.
5. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO), Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2023 [online]. URL: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Kodiersysteme/ATC/atc-ddd-amtlich-2023.pdf?__blob=publicationFile [Zugriff: 05.04.2023]. 2023.