

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Riociguat (Adempas[®])

MSD Sharp & Dohme GmbH

Modul 3 A

*Kinder und Jugendliche im Alter von unter 18 Jahren
und einem Körpergewicht von ≥ 50 kg mit pulmonaler
arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-FK II bis III*

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

Stand: 26.06.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	18
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	25
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	30
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	34
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	34
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	36
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.....	46
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	51
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	54
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	58
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	60
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	62
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	63
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	65
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	65
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	77
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	77
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	78
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	79
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	80
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	80
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	81
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	82

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Aktuelle Klassifikation der PAH	13
Tabelle 3-2: WHO Klassifizierung des funktionellen Status von Patienten mit PH.....	15
Tabelle 3-3: Risikoeinschätzung bei pädiatrischer PAH.....	16
Tabelle 3-4: Diagnostik bei der Erstvorstellung und im weiteren Verlauf	17
Tabelle 3-5: Zielgerichtete Medikamente bei PAH	19
Tabelle 3-6: Inzidenz und Prävalenz der PAH bei pädiatrischen Patienten in Europa	26
Tabelle 3-7: Altersgruppenspezifische Inzidenz der PAH bei pädiatrischen Patienten.....	28
Tabelle 3-8: Altersgruppenspezifische Prävalenz der PAH bei pädiatrischen Patienten.....	29
Tabelle 3-9: Erwartete Prävalenz und Inzidenz der PAH bei pädiatrischen Patienten in den nächsten fünf Jahren.	30
Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	30
Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	34
Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	43
Tabelle 3-13: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	45
Tabelle 3-14: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	46
Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	51
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	54
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	56
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)....	57
Tabelle 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	58
Tabelle 3-20: Zielgerichtete Medikamente bei PAH	60
Tabelle 3-21: Maßnahmen zur Risikominimierung [3].....	79
Tabelle 3-22: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	81

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Diagnostischer Algorithmus für Kinder oder junge Erwachsene mit Verdacht auf PH	14
Abbildung 3-2: Therapie-Algorithmus für pädiatrische Patienten mit PAH	23
Abbildung 3-3: Flussdiagramm zur Übersicht der einzelnen Schritte des epidemiologischen Modells.....	31

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
6MWD	6-Minute Walking Distance (6-Minuten-Gehstrecke)
AHF	Angeborener Herzfehler
AUC	Area Under the Curve
BCRP	Breast Cancer Resistance-Protein
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BNP	Brain Natriuretic Peptide (Natriuretisches Peptid Typ B)
CCB	Calcium Channel Blocker (Kalziumkanalantagonisten)
cGMP	Cyclic Guanosine Monophosphate (Zyklisches Guanosinmonophosphat)
CI	Cardiac Index (Kardialer Index)
CPET	Cardiopulmonary Exercise Testing (Kardiopulmonaler Belastungstest)
CT	Computertomographie
CTEPH	Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie
CYP	Cytochrom P450
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittelagentur)
EPAR	European Public Assessment Report
EPPVDN	European Pediatric Pulmonary Vascular Disease Network
ERA	Endothelin-Rezeptor-Antagonist/en
ET	Endothelin
EU	Europäische Union
FK	Funktionsklasse/n
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HAART	Hochaktive antiretrovirale Therapie
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HPAH	Hereditäre pulmonal arterielle Hypertonie
i.v.	Intravenös
IPAH	Idiopathische pulmonal arterielle Hypertonie
IP-Rezeptor	Prostazyklin-Rezeptor

Abkürzung	Bedeutung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit (internationale Einheiten)
LFT	Liver Function Test (Leberfunktionstest)
LV	Left Ventricle (Linke Herzkammer)
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
mPAP	Mean Pulmonary Arterial Pressure (Mittlerer pulmonal arterieller Blutdruck)
mRAP	Mean Right Atrial Pressure (Mittlerer rechts atrialer Druck)
MRT	Magnetresonanztomographie
MSD	MSD Sharp & Dohme GmbH
NTproBNP	N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid
ONG	Obere Normgrenze
PAH	Pulmonal arterielle Hypertonie
PAH-AHF	Pulmonal arterielle Hypertonie assoziiert mit angeborenen Herzfehlern
PAWP	Pulmonary Arterial Wedge Pressure (Pulmonal arterieller Verschlussdruck)
PCA	Prostacyclin Analogue (Prostazyklin-Analoga)
PCH	Pulmonary Capillary Hemangiomatosis (Pulmonale kapilläre Hämangiomatose)
PDE-5	Phosphodiesterase-Typ-5
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory
P-Gp	P-Glykoprotein
PH	Pulmonale Hypertonie
PH-IIP	Interstitielle Pneumonie(n)
PK	Pharmakokinetik
PPHN	Persistent Pulmonary Hypertension in the Neonate (Persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen)
PSUR	Periodic Safety Update Report (Regelmäßig aktualisierter Unbedenklichkeitsbericht)
PVOD	Pulmonary Veno-Occlusive Disease (Pulmonale veno-okklusive Erkrankung)
PVR	Pulmonary Vascular Resistance (Pulmonal vaskulärer Widerstand)
PVR/SVR	Verhältnis des pulmonalen zum systemischen Perfusionswiderstand

Abkürzung	Bedeutung
RA	Right Atrium (RechterVorhof)
REHIPED Register	Spanish Registry for Pediatric Pulmonary Hypertension
RMP	Risk-Management-Plan (Risikomanagement-Plan)
RV	Right Ventricle (Rechte Herzkammer)
s.c.	Subcutaneous (subkutan)
SF-10	Short Form Health Survey-10
SGB	Sozialgesetzbuch
sGC	Soluble Guanylate Cyclase (Lösliche Guanylatzyklase)
TAPSE	Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (systolische Exkursion des Trikuspidalklappenannulus)
UGT	UDP-Glykosyltransferase(n)
VO _{2max}	Maximale Sauerstoffaufnahme
VQ-Szintigraphie/Scan	Ventilations-Perfusionsszintigraphie/-scan
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
WSPH	Weltsymposium für Pulmonale Hypertonie
WU	Wood Unit bzw. Einheit
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

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.

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.

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. 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.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

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.

Der genaue Wortlaut des neuen Anwendungsgebiets zu Riociguat lautet:

„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 pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) der Weltgesundheitsorganisations (World Health Organization, WHO)-Funktionsklassen (FK) II bis III (siehe Abschnitt 5.1) [1].“

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für das vorliegende Anwendungsgebiet lautet:

- Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapien, des Schweregrades und der Grunderkrankung unter Auswahl von Bosentan, Sildenafil, Tadalafil und Ambrisentan.

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. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

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 zVT für Riociguat eine „patientenindividuelle Therapie“ festgelegt, unter Berücksichtigung insbesondere der Vortherapien, des Schweregrades und der Grunderkrankungen unter Auswahl von [2]:

- 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 [2].“

Seit der G-BA Beratung wurden Ambrisentan und Tadalafil von der Europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit PAH im Alter von 8 bis < 18 Jahren bzw. ab 2 Jahren zugelassen [3, 4], 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-Antagonist (ERA) Ambrisentan und den Phosphodiesterase-Typ-5-(PDE-5)-Inhibitor Tadalafil zur zVT hinzu.

MSD merkt an, dass gerade bei Kindern mit PAH aufgrund der Verfügbarkeit von nur wenigen zugelassenen spezifischen Therapieoptionen in Deutschland ein umfangreicher Off-Label Gebrauch erfolgt [5, 6]. Daher weicht die gängige Praxis in Deutschland stark von der vom G-BA definierten zVT ab. Dem Off-Label Einsatz von Macitentan, Iloprost und Selexipag wird im Rahmen der Bezifferung der Kosten der zVT Rechnung getragen.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

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.

Die für die Erläuterungen in Abschnitt 3.1 benötigten Quellen umfassen für Riociguat die Fachinformation und die finale Niederschrift der G-BA Beratung vom 16.03.2021 [1, 2]. Des Weiteren wurden Informationen zum Zulassungsstatus von Ambrisentan und Tadalafil von der EMA bzw. Fachinformation herangezogen [3, 4].

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. MSD Sharp & Dohme GmbH. Fachinformation Adempas® Filmtabletten [online]. Stand: 05.2023. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020099> [Zugriff: 14.06.2023]. 2023.

2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2020-8-388. Riociguat zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie (PAH), 6 bis < 18 Jahre. Stand: 24.03.2021. 2021.

3. European Medicines Agency (EMA). Volibris: Procedural steps taken and scientific information after the authorisation [online]. Stand: 28.09.2021. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/volibris-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf [Zugriff: 12.04.2023]. 2021.

4. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation ADCIRCA® 20 mg Filmtabletten [online]. Stand: 02.2023. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/012190> [Zugriff: 12.04.2023]. 2023.

5. European Medicines Agency (EMA). EMA – FDA – HC paediatric PAH workshop: Presentation - Paediatric Pulmonary Arterial Hypertension: Regulators perspective on a global challenge (Cécile Ollivier, EMA) [online]. Stand: 12.06.2017. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-paediatric-pulmonary-arterial-hypertension-regulators-perspective-global-challenge_en.pdf [Zugriff: 12.04.2023]. 2017.

6. Hansmann, G., Apitz, C., Humpl, T., Koestenberger, M., Michel-Behnke, I. et al. Dringende Notwendigkeit des Off-label-Einsatzes von PAH-Medikamenten und deren Erstattung bei Kindern mit pulmonaler Hypertonie (Lungenhochdruck). Monatsschrift Kinderheilkunde 2020; 168(8): 733-738.

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.

Definitionen der pulmonalen Hypertonie (PH)

Die klinische Klassifikation der pulmonalen Hypertonie (PH) subsummiert multiple klinische Krankheitsbilder, bei denen der pulmonal arterielle Druck erhöht ist. Dabei wird gemäß WHO zwischen fünf Untergruppen differenziert [1]:

- Pulmonal arterielle Hypertonie (PAH)
- PH bei Linksherzerkrankungen
- PH bei Lungenerkrankung und/oder Hypoxie
- PH bei Obstruktionen der Lungenarterien
- PH mit unklaren und/oder multifaktoriellen Mechanismen

Eine PH ist hämodynamisch definiert durch eine Erhöhung des mittleren pulmonalen arteriellen Drucks (mean Pulmonary Arterial Pressure, mPAP) auf ≥ 20 mmHg in Ruhe, gemessen im Rahmen einer Rechtsherzkatheteruntersuchung.

Die PAH (WHO Gruppe 1) ist eine präkapilläre PH, definiert durch einen pulmonalen arteriellen Verschluss-Druck (auch „Wedge“-Druck genannt; Pulmonary Arterial Wedge Pressure, PAWP) ≤ 15 mmHg und einen pulmonal vaskulären Widerstand (Pulmonary Vascular Resistance, PVR) > 2 Wood Einheiten (Wood Unit, WU), wenn andere Ursachen für eine präkapilläre PH wie z. B. eine durch Lungenkrankheit bedingte PH, eine chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH) oder andere seltene Erkrankungen nicht vorliegen [1].

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 [2].

Ätiologie und Pathophysiologie der PAH

Innerhalb der PAH wird nochmals zwischen verschiedenen Formen differenziert. Die Zuordnung der für das Kindesalter relevantesten Diagnosen wurde hervorgehoben.

Tabelle 3-1: Aktuelle Klassifikation der PAH

<p>1 Pulmonal arterielle Hypertonie (PAH)</p> <p>1.1 Idiopathische pulmonal arterielle Hypertonie (IPAH)</p> <p>1.2 Hereditäre pulmonal arterielle Hypertonie (HPAH)</p> <p>1.3 Medikamenten- oder Toxin-induzierte PAH</p> <p>1.4 PAH assoziiert mit:</p> <p> 1.4.1 Bindegewebserkrankungen</p> <p> 1.4.2 HIV -Infektion</p> <p> 1.4.3 Pfortaderhochdruck</p> <p> 1.4.4 Angeborenen Herzfehlern</p> <p> 1.4.5 Schistosomiasis</p> <p>1.5 PAH mit gutem Langzeit-Ansprechen auf Kalziumkanalantagonisten</p> <p>1.6 PAH mit offensichtlichen Hinweisen auf eine pulmonalvenöse/kapilläre Beteiligung (PVOD/PCH)</p> <p>1.7 Persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen (PPHN)</p>
<p>HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; IPAH: Idiopathische pulmonal arterielle Hypertonie; HPAH: Hereditäre pulmonal arterielle Hypertonie; PAH: Pulmonal arterielle Hypertonie; PCH: Pulmonale kapilläre Hämangiomatose; PPHN: Persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen; PVOD: Pulmonale veno-okklusive Erkrankung</p> <p>Quelle: [2]</p>

Diagnose der PAH

Die diagnostische Beurteilung bei Kindern ähnelt im Allgemeinen der von erwachsenen PAH-Patienten. Allerdings durchlaufen die meisten Kinder oft nicht alle notwendigen Untersuchungen [3].

Die Diagnosestellung einer PAH ist ein langwieriger Prozess, da anderweitige Ursachen für die Symptome zunächst ausgeschlossen werden müssen. Die diagnostische Abklärung beginnt mit

dem Verdacht auf eine PH aufgrund von Anamnese, Symptomen und klinischen Anzeichen. Zur Basisdiagnostik gehören EKG, Echokardiographie, Lungenfunktionstest, kardiopulmonaler Belastungstest und eine Röntgen-Thorax-Aufnahme. Die initiale Ausschlussdiagnostik erfolgt u.a. durch Thorax-Computertomographie (CT), kardiale Magnetresonanztomographie (MRT), Ventilations-Perfusionsszintigraphie (VQ-Szintigraphie) und Schlaflabor (Polysomnographie), Laboranalysen (inklusive genetischer Diagnostik), sowie Herzkatheteruntersuchung mit Testung der pulmonalen Vasoreaktivität (siehe

Abbildung 3-1) [4].

Die Einstufung in eine Funktionsklasse (entsprechend WHO-Klassifizierung), eine spirometrische Belastungsuntersuchung (bei älteren Kindern und Jugendlichen) und 6-Minuten-Gehtstrecke (6-Minute Walking Distance, 6MWD, ab dem Schulalter) werden zur Bewertung des Funktionsstatus des Patienten herangezogen [2].

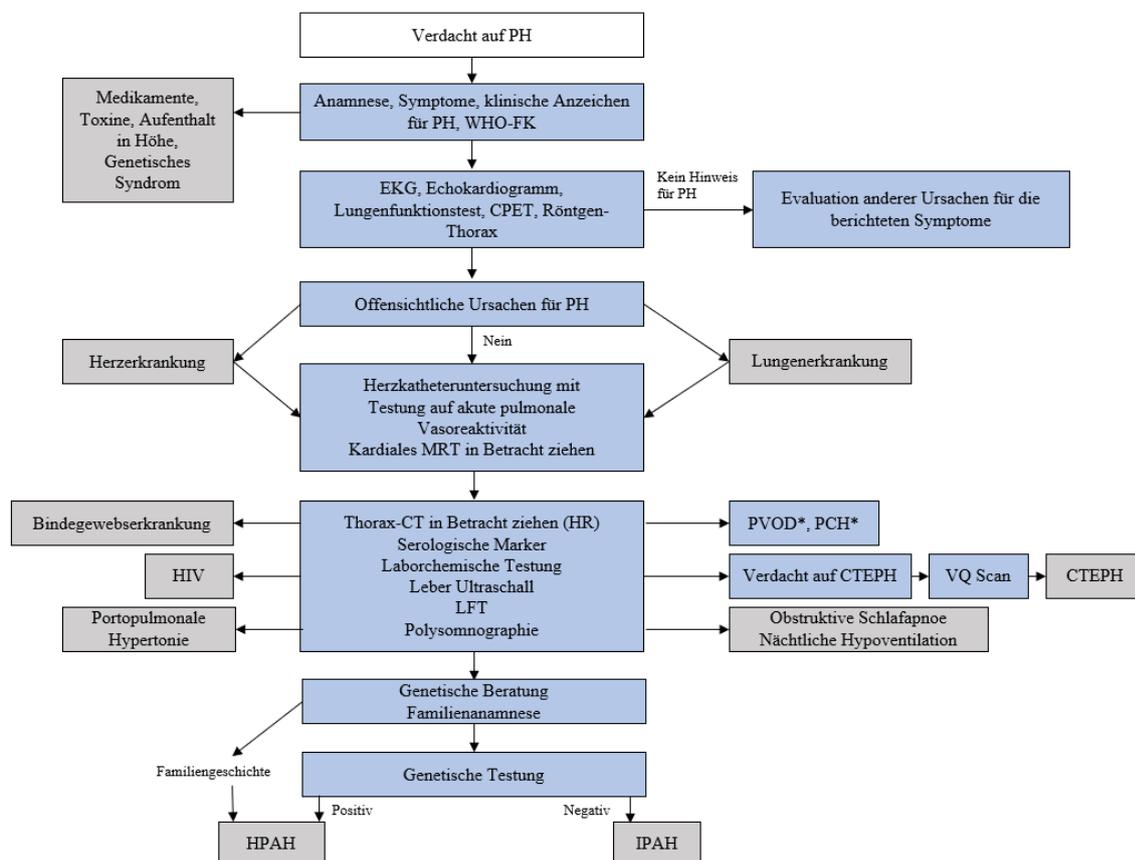


Abbildung 3-1: Diagnostischer Algorithmus für Kinder oder junge Erwachsene mit Verdacht auf PH

*Oft eine histologische Diagnose.

CT: Computertomographie; CPET: Kardiopulmonaler Belastungstest; CTEPH: Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; EKG: Elektrokardiogramm; FK: Funktionsklasse; HPAH: Hereditäre pulmonale arterielle Hypertonie; HR: High Resolution; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; IPAH: Idiopathische pulmonale arterielle Hypertonie; LFT: Leberfunktionstest; MRT: Magnetresonanztomographie; PCH: Pulmonale kapilläre Hämangiomasose; PH: Pulmonale Hypertonie; PVOD: Pulmonale veno-okklusive Erkrankung; VQ Scan: Ventilations/Perfusions Scan; WHO: Weltgesundheitsorganisation

Quelle: Grafik übersetzt von MSD nach [4]

Krankheitsverlauf

Die PAH ist eine nicht heilbare und progrediente Erkrankung [5]. Kinder, die auf die pharmakologische Testung der Vasoreaktivität ansprechen, haben eine 5-Jahres-Überlebensrate von 90 %, während Kinder ohne Ansprechen, eine 5-Jahres-Überlebensrate von nur 33 % aufweisen [6]. Die klinische Untersuchung ist der wichtigste Teil bei der Bewertung von PAH-Patienten. Sie liefert wertvolle Information zum Schweregrad sowie zur Verbesserung, Verschlechterung oder Stabilität der Erkrankung. Die WHO-FK gehört zu den aussagekräftigsten Prädiktoren hinsichtlich des Überlebens (bei Diagnosestellung und im Verlauf der Erkrankung) [1].

Die Erkrankung ist umso schwerwiegender bzw. fortgeschrittener, je höher die WHO-FK ist, in die der Patient nach Bewertung durch den behandelnden Arzt eingruppiert wird [1].

Tabelle 3-2: WHO Klassifizierung des funktionellen Status von Patienten mit PH

WHO-FK	Beschreibung
Klasse I	Patienten mit pulmonaler Hypertonie ohne Einschränkung der körperlichen Aktivität. Normale körperliche Aktivität führt nicht zu unangemessener Dyspnoe oder Erschöpfung, Brustschmerz oder Präsynkope.
Klasse II	Patienten mit pulmonaler Hypertonie mit leichter Einschränkung der körperlichen Aktivität. Keine Beschwerden in Ruhe. Normale körperliche Aktivität führt zu unangemessener Dyspnoe oder Erschöpfung, Brustschmerz oder Präsynkope.
Klasse III	Patienten mit pulmonaler Hypertonie mit deutlicher Einschränkung der körperlichen Aktivität. Keine Beschwerden in Ruhe. Bereits leichtere als normale Belastungen führen zu unangemessener Dyspnoe oder Erschöpfung, Brustschmerz oder Präsynkope.
Klasse IV	Patienten mit pulmonaler Hypertonie, die keinerlei körperliche Belastung ohne Beschwerden ausführen können. Zeichen der manifesten Rechtsherzinsuffizienz. Dyspnoe und/oder Erschöpfung können bereits in Ruhe vorhanden sein. Bei jeglicher Aktivität werden die Beschwerden verstärkt.
FK: Funktionsklasse; PH: Pulmonale Hypertonie; WHO: Weltgesundheitsorganisation Quelle: [7]	

Umfassende prognostische Beurteilung und Risikobewertung

Ein wichtiger Bestandteil zur Einschätzung der Risikokriterien und zur Ermittlung der Langzeitprognose von Patienten mit PAH ist die Risikostratifizierung [6]. Diese erfolgt anhand verschiedener Parameter, von denen die meisten auch eine Rolle bei der initialen Diagnostik spielen. Da es keinen einzelnen Parameter gibt, der ausreichend diagnostische und prognostische Informationen liefert, ist eine umfassende Bewertung mittels eines multidimensionalen Ansatzes erforderlich (siehe Tabelle 3-3).

Tabelle 3-3: Risikoeinschätzung bei pädiatrischer PAH

Niedriges Risiko	Risikodeterminanten	Hohes Risiko
Nein	Klinisch Rechtsherzversagen	Ja
Nein	Progression der Symptome	Ja
Normal	Körperlänge/Wachstum	Wachstumsretardierung
I, II	WHO-FK	III, IV
Normal oder minimal erhöht	BNP oder NTproBNP	Deutlich erhöht Im Verlauf ansteigender Wert
Geringe RA/RV Vergrößerung Normale LV-Größe Nur geringe Septumabflachung Normale TAPSE Kein Perikarderguss	Echokardiographie	Deutliche RA/RV Vergrößerung Verminderte LV-Größe Deutliche Septumabflachung Reduzierte TAPSE Perikarderguss
CI > 3,0 l/min/m ² mRAP < 10 mmHg mPAP/mSAP < 0,5 Systemvenöse Sättigung > 65 % Erhaltene Vasoreaktivität	Invasive Diagnostik	CI < 2,5 l/min/m ² mRAP > 15 mmHg mPAP/mSAP > 0,75 Systemvenöse Sättigung < 65 % Keine Vasoreaktivität
BNP: Natriuretisches Peptid Typ B; CI: Kardialer Index; FK: Funktionsklasse; LV: Linke Herzkammer; mPAP: Mittlerer pulmonal arterieller Blutdruck; mRAP: Mittlerer rechts atrialer Druck; NTproBNP: N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid; RA: Rechter Vorhof; RV: Rechte Herzkammer; TAPSE: systolische Exkursion des Trikuspidalklappenanus; WHO: Weltgesundheitsorganisation Quelle: [2]		

In retrospektiven Analysen bei erwachsenen Patienten zeigten folgende Variablen den höchsten prognostischen Vorhersagewert bezüglich des klinischen Verlaufs:

- WHO-FK
- N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid (NTproBNP)
- Körperoberflächenindiziertes Herzzeitvolumen (Herzkatheter)
- Mitteldruck im rechten Vorhof

Bei Kindern ist der prognostische Vorhersagewert aufgrund fehlender oder nur wenig vorhandener pädiatrischer Daten eingeschränkt. Gemäß der aktuellen Empfehlungen des European Pediatric Pulmonary Vascular Disease Network (EPPVDN) haben die in Tabelle 3-3 aufgeführten Parameter bei Kindern nur ein Evidenzniveau von C [4]. Weitere Parameter wie

z. B. das Verhältnis des pulmonalen zum systemischen Perfusionswiderstand (PVR/SVR), die 6MWD oder die maximale Sauerstoffaufnahme (VO_{2max}) bei einem kardiopulmonalen Belastungstest können zwar zur Risikobewertung bei Kindern herangezogen werden, es ist allerdings unklar, wo genau die Grenzwerte festgelegt werden sollen [4].

Untersuchungsabstände

Wesentlich für den Krankheitsverlauf ist eine sorgfältige fortlaufende Überwachung und eine regelmäßige Beurteilung des Zustandes der Patienten. Diese soll in enger Kooperation mit einer auf die Diagnose und Behandlung von PH-Erkrankungen spezialisierten Klinik erfolgen. In Abhängigkeit vom Verlauf sind dabei die Behandlungseffekte mittels Evaluation des klinischen Status (inklusive Gewicht, Perzentilenverlauf etc.), der Symptomatik und weiterer objektivierbarer Parameter zu kontrollieren (siehe Tabelle 3-4) [2].

Tabelle 3-4: Diagnostik bei der Erstvorstellung und im weiteren Verlauf

Diagnostisches Verfahren	Erstdiagnose	3-6 monatl. Intervalle	mind. jährlich	Untersuchung bei spezieller Indikation
Ausführliche Anamnese	+	+		
Funktionsklasse (WHO, Panama)	+	+		
Größe und Gewicht (Perzentilen)	+	+		
Körperliche Untersuchung	+	+		
Blutdruck	+*	+		
Pulsoximetrie (Bei Shunt → obere und untere Extremität)	+	+		
EKG	+	+		
Röntgen-Thorax-Aufnahme	+			+
Echokardiogramm	+	+		
6-Minuten-Gehtest	+	+		
Lungenfunktionstestung/ Bodyplethysmographie	+		+	
Spiroergometrie	+		+	
Laboruntersuchungen	+			+
NTproBNP	+	+		
HR-CT, CT-Angio	+			+
Herzkatheterisierung inklusive pulmonaler Vasoreaktivitätstestung	+			(+) ¹
Ventilations-Perfusionsszintigraphie	+			
Kardiales MRT	(+) ²			(+) ²

Diagnostisches Verfahren	Erstdiagnose	3-6 monatl. Intervalle	mind. jährlich	Untersuchung bei spezieller Indikation
Polysomnographie				+
<p>* alle vier Extremitäten</p> <p>¹ Für gewisse klinische Konstellationen, z.B. bei Progredienz der PAH, Verlust eines Responderstatus und Notwendigkeit einer Therapie-Eskalation, kann bei einer expliziten Fragestellung an den Herzkatheter eine wiederholte Invasivdiagnostik zur Therapie-Überprüfung und Verlaufskontrolle hilfreich sein.</p> <p>² Für Patienten, die alt genug sind, um das MRT ohne Narkose durchzuführen. Die Indikation sollte für jeden Einzelfall gestellt und die genaue Fragestellung diskutiert werden.</p> <p>CT: Computertomographie; EKG: Elektrokardiogramm; MRT: Magnetresonanztomographie; NTproBNT: N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid; HR: High Resolution; PAH: Pulmonal arterielle Hypertonie; WHO: Weltgesundheitsorganisation</p> <p>Quelle: [2]</p>				

Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation für Riociguat bilden Kinder und Jugendliche im Alter von unter 18 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 50 kg mit PAH der WHO-FK II bis III, welche von einer Kombination mit einem ERA profitieren könnten. Für sie steht mit Riociguat eine neue Therapieoption zur Behandlung der PAH zur Verfügung.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, 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 die Angabe von Quellen.

Derzeitige Behandlungsmöglichkeiten der PAH

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung im Kindesalter gibt es nur wenige klinische Studien bei Kindern mit PAH. Gezielte PAH-Therapien bei Kindern basieren deswegen in erster Linie auf Daten aus Studien mit Erwachsenen. Die EMA hat für das Kindesalter bislang die PDE-5-Inhibitoren Sildenafil (ab dem abgeschlossenen 12. Lebensmonat) und Tadalafil (ab 2 Jahren) sowie die beiden ERA Bosentan (ab dem abgeschlossenen 12. Lebensmonat) und Ambrisentan (ab 8 Jahren) zur Therapie der PAH zugelassen. Tabelle 3-5 zeigt eine Übersicht der für die Therapie der PAH zur Verfügung stehenden Medikamente.

Tabelle 3-5: Zielgerichtete Medikamente bei PAH

Medikament	Wirkstoff	Zulassung für Erwachsene	Zulassung für Kinder
PDE-5-Inhibitoren			
Sildenafil	PDE-5-Inhibitor	EMA (2005)	EMA (2011) > 12 abgeschlossene Lebensmonate
Tadalafil	PDE-5-Inhibitor	EMA (2008)	EMA (2022) ≥ 2 Jahre
Guanylatzyklase-Stimulator			
Riociguat	Guanylatzyklase-I-Aktivator	EMA (2014)	EMA (2023) unter 18 Jahre und einem Körpergewicht von ≥ 50 kg
Endothelin-Rezeptor-Antagonisten			
Bosentan	Dualer ET _A - und ET _B -Rezeptor-Antagonist	EMA (2002)	EMA (2009) > 12 abgeschlossene Lebensmonate
Ambrisentan	Selektiver ET _A -Rezeptor-Antagonist	EMA (2008)	EMA (2021) 8 bis < 18 Jahre
Macitentan	Dualer ET _A - und ET _B -Rezeptor-Antagonist	EMA (2013)	Nein
Prostazyklinderivate (Prostanoide) und IP-Rezeptor-Agonist (Prostazyklin-Mimetic)			
Epoprostenol	Prostazyklinanalogon	EMA (1996)	Nein
Treprostinil	Prostazyklinanalogon	EMA (2007)	Nein
Iloprost	Prostazyklinanalogon	EMA (2003)	Nein
Selexipag	Oraler Prostazyklin-rezeptor(IP)-Agonist	EMA (2016)	Nein
ET: Endothelin; EMA: Europäische Arzneimittelagentur; IP-Rezeptor: Prostazyklin-Rezeptor; PAH: Pulmonal arterielle Hypertonie; PDE-5-Inhibitor: Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitor Quelle: modifiziert nach: [8]			

Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA)

ERA sind Arzneistoffe, die mit den Endothelin-Rezeptoren ET_A und ET_B interagieren und dadurch die Wirkung von Endothelin-1, eines stark gefäßverengenden Hormons, hemmen. Durch diese Hemmung wird der pulmonale und systemische Gefäßwiderstand verringert, was zu einem höheren Blutfördevolumen ohne Erhöhung der Herzfrequenz führt [9].

Bosentan gehört zu den dual wirkenden Antagonisten, der an beiden Endothelin-Rezeptoren ansetzt. Die Zulassung von Bosentan bei pädiatrischen Patienten mit PAH beruht ausschließlich auf pharmakokinetischen Daten [6]. Aufgrund des Nebenwirkungsspektrums mit potenzieller Hepatotoxizität ist die Anwendung bei schweren Leberfunktionsstörungen kontraindiziert [10]. Ferner sollte die Wechselwirkung von Bosentan mit Sildenafil beachtet werden. Bosentan

vermindert die Plasmaspiegel von Sildenafil und hemmt auf diese Weise dessen Wirksamkeit. Dieser Umstand kann besonders verhängnisvoll sein, zumal sich Bosentan mit Sildenafil als häufigste Kombinationstherapie bei Kindern mit PAH abzeichnet [11].

Im Gegensatz zu Bosentan blockiert Ambrisentan selektiv nur den ET_A-Rezeptor. Seine Anwendung bei erwachsenen Patienten geht mit einer wesentlichen Verbesserung der Symptomatik einher. Die Sicherheit und Verträglichkeit von Ambrisentan bei Kindern und Jugendlichen wurde in einer nicht-kontrollierten Open-Label-Studie untersucht. Seit 2021 ist Ambrisentan auch zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von 8 bis < 18 Jahren zugelassen [12].

Macitentan ist ein oral wirksamer, dualer ERA, der seit 2013 zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit PAH zugelassen ist. Im Vergleich zu Bosentan muss es nur einmal täglich verabreicht werden und beeinflusst kaum die Leberenzyme. Auch zeigt es weniger Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, wie z. B. Sildenafil [13]. Macitentan ist gut verträglich und reduziert die Morbidität und Mortalität bei erwachsenen PAH-Patienten, seine Wirksamkeit bei Kindern wird derzeit noch in einer Studie geprüft [9].

Phosphodiesterase-Typ-5-(PDE-5)-Inhibitoren

PDE-5-Inhibitoren hemmen den Abbau von zyklischem Guanosinmonophosphat (cyclic Guanosine Monophosphate, cGMP) in den glatten Muskelzellen der Gefäße und verstärken damit die relaxierende Wirkung des Stickstoffmonoxids. Dieser Ansatz zielt darauf ab, dass dem Körper ausreichend vasodilatierendes, antiproliferativ wirkendes cGMP zur Verfügung steht. Durch die Hemmung des cGMP-Abbaus mittels PDE-5-Inhibitoren steigt die Menge des verfügbaren cGMP wieder an [14].

Die Anwendung mittlerer und hoher Sildenafil-Dosen verbesserte bei Kindern mit PAH die kardiopulmonale Belastung und Hämodynamik, während niedrige Gaben keine Wirkung zeigten [15]. In einer weiteren Studie wurde jedoch auch festgestellt, dass hochdosiertes Sildenafil das Sterberisiko bei Kindern erhöht [16]. Sildenafil sollte deswegen nicht in hohen Dosen bei Kindern eingesetzt werden (3x täglich 10 mg [\leq 20 kg Körpergewicht], oder 3x täglich 20 mg [\geq 20 kg Körpergewicht]) [17].

Als Alternative zu Sildenafil kann nun auch Tadalafil bei Kindern eingesetzt werden, das im Gegensatz zu Sildenafil nur einmal täglich eingenommen werden muss, und dadurch möglicherweise Vorteile bei der Patienten-Compliance im Kindesalter bietet [18].

Stimulatoren der löslichen Guanylatzyklase (soluble Guanylate Cyclase, sGC-Stimulatoren)

sGC-Stimulatoren regen die Produktion von cGMP an und führen damit, genauso wie die PDE-5-Inhibitoren, zu einer Erhöhung der intrazellulären cGMP-Konzentration mit der Folge einer Gefäßerweiterung. Riociguat wurde 2014 zur Behandlung der PAH bei erwachsenen Patienten zugelassen und ist seit dem 31.05.2023 nun auch zur Behandlung von Kindern und

Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 50 kg der WHO-FK II bis III zugelassen [19].

Bei erwachsenen Patienten mit PAH zeigten sich für Riociguat im Vergleich zu Placebo nach zwölf Wochen deutliche Verbesserungen hinsichtlich der körperlichen Leistungsfähigkeit (6MWD), der WHO-FK, der Zeit bis zur klinischen Verschlechterung, bei hämodynamischen Parametern und der Borg-Dyspnoe-Skala [20]. Diese kurzzeitigen Verbesserungen blieben auch nach über zwei Jahren erhalten, wobei sich keine zusätzlichen Sicherheitssignale zeigten [21]. Die Sicherheit und Verträglichkeit bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis < 18 Jahren konnte in der einarmigen offenen Studie PATENT-CHILD gezeigt werden [22].

Prostazyklin-Analoga (Prostacyclin Analogue, PCA)

Prostazyklin wird vorwiegend in den Endothelzellen gebildet. Es wirkt stark gefäßerweiternd und hemmt die Aggregation von Thrombozyten. Außerdem werden ihm auch zytoprotektive und antiproliferative Eigenschaften zugesprochen [1]. PCA wirken pharmakologisch wie die endogene Substanz, sind jedoch aufgrund der verbesserten Pharmakokinetik therapeutisch einsetzbar. Bei erwachsenen Patienten sind derzeit Epoprostenol, Treprostinil und Iloprost für die PAH-Therapie zugelassen. Der Einsatz bei Kindern erfolgt Off-label.

Iloprost wird in erster Linie als Aerosol appliziert, kann aber auch auf dem intravenösen oder oralen Weg verabreicht werden. Bei erwachsenen Patienten steigert es die Belastbarkeit und verbessert die Symptome sowie die hämodynamischen Parameter [23]. Die Applikation von Iloprost-Aerosol erfolgt über spezielle Verneblersysteme. Aufgrund der mehrfachen täglichen Anwendung und der akuten Nebenwirkungen wie akuter bronchialer Obstruktion und Husten besteht bei Kindern häufig eine eingeschränkte Compliance [9].

Eporostenol führt zu einer Verbesserung von Symptomen, körperlicher Belastbarkeit und Hämodynamik [24]. Es hat aber nur eine sehr kurze Halbwertszeit von 3-5 min. und benötigt eine kontinuierliche dauerhafte Applikation über einen permanenten zentralvenösen Zugang und eine externe Pumpe. Bei älteren Kindern gibt es auch die Möglichkeit des Einsatzes einer implantierbaren Pumpe. Schwerwiegende Komplikationen treten hauptsächlich im Zusammenhang mit dem Verabreichungssystem auf und präsentieren sich unter anderem in Form von lokalen Infektionen sowie Sepsis und können ebenso durch Störungen der Gerätepumpe oder einen Katheterverschluss induziert werden [1].

Als Alternative zu Epoprostenol erweist sich Treprostinil. Es hat eine längere Halbwertszeit und kann auch subkutan angewendet werden. Durch den Entfall eines zentralvenösen Zugangs, ist es besonders für die Therapie von Kindern geeignet. Wie Epoprostenol führt es bei schwerer PAH zu einer Verbesserung von Symptomen (Synkope, Schwindelgefühl, Brustschmerz, Ermüdung und Dyspnoe), körperlicher Belastbarkeit und Hämodynamik [25].

Prostazyklin (IP)-Rezeptor-Agonisten

Selexipag ist ein selektiver IP-Rezeptor-Agonist, der oral verabreicht wird. Die Stimulation des IP-Rezeptors durch Selexipag und seinen aktiven Metaboliten führt zur Vasodilatation sowie

zur Hemmung von Zellproliferation und Fibrose [26]. Selexipag zeigt bei erwachsenen PAH-Patienten eine wesentliche Reduktion der Morbidität und Mortalität [27]. Der Einsatz von Selexipag bei Kindern erfolgt Off-label. Eine klinische Studie zur Bestimmung der Dosis von Selexipag bei Kindern ist derzeit noch aktiv [9].

Therapieschema für pädiatrische Patienten mit PAH

Nach den aktuellen Empfehlungen des EPPVDN sollte die medikamentöse Behandlung von Kindern mit PAH mit niedrigem Risikoprofil mit einer oralen Monotherapie aus einem ERA oder PDE-5-Inhibitor begonnen werden, sofern die Patienten auf einen zuvor durchgeführten Vasoreaktivitätstest nicht angesprochen haben oder kein dauerhafter Therapieerfolg mit Kalziumkanalantagonisten erreicht wurde. Bei Patienten mit moderatem Risiko kann die Therapie auch mit einer Initialkombination aus ERA und PDE-5-Inhibitor begonnen werden. Eine weitere unterstützende Maßnahme für Patienten mit moderatem Risiko stellt der Zusatz von inhalativem Prostazyklin dar [4].

Bei schwerer PAH im fortgeschrittenen Stadium und ungünstigem Risikoprofil sowie inadäquatem Ansprechen auf eine Kombinationstherapie, ist eine intravenöse bzw. subkutane Prostazyklin-Therapie mit Epoprostenol oder Treprostinil zu erwägen. Eine frühzeitige Kombinationstherapie in Verbindung mit oralem ERA und PDE-5-Inhibitor sollte ebenfalls in Erwägung gezogen werden [8].

Die internationalen Therapieempfehlungen auf Grundlage des 6. Weltsymposiums für Pulmonale Hypertonie (WSPH) 2018 sehen für Erwachsene spätestens mit hoher Risikoklasse eine sequenzielle Kombination von PAH-Medikamenten aus zwei bis drei der in Tabelle 3-5 aufgeführten Substanzklassen vor, die über verschiedene Mechanismen v.a. zu einer Herabsetzung des pulmonalen Gefäßtonus führen [28]. Ähnliche Empfehlungen wurden auch von den aktuellen internationalen Empfehlungen für PH im Kindesalter übernommen [8]. Bei entsprechender Erkrankungsschwere werden diese oralen Kombinationen mit einer parenteralen Therapie kombiniert (subkutan oder intravenös).

Wie oben bereits erwähnt, hat die EMA für das Kindesalter bislang nur Sildenafil (ab dem abgeschlossenen 12. Lebensmonat), Tadalafil (ab 2 Jahren), Bosentan (ab dem abgeschlossenen 12. Lebensmonat) und Ambrisentan (ab 8 Jahren) zur Therapie der PAH zugelassen. Der Einsatz aller anderen PAH-Medikamente erfolgt Off-Label.

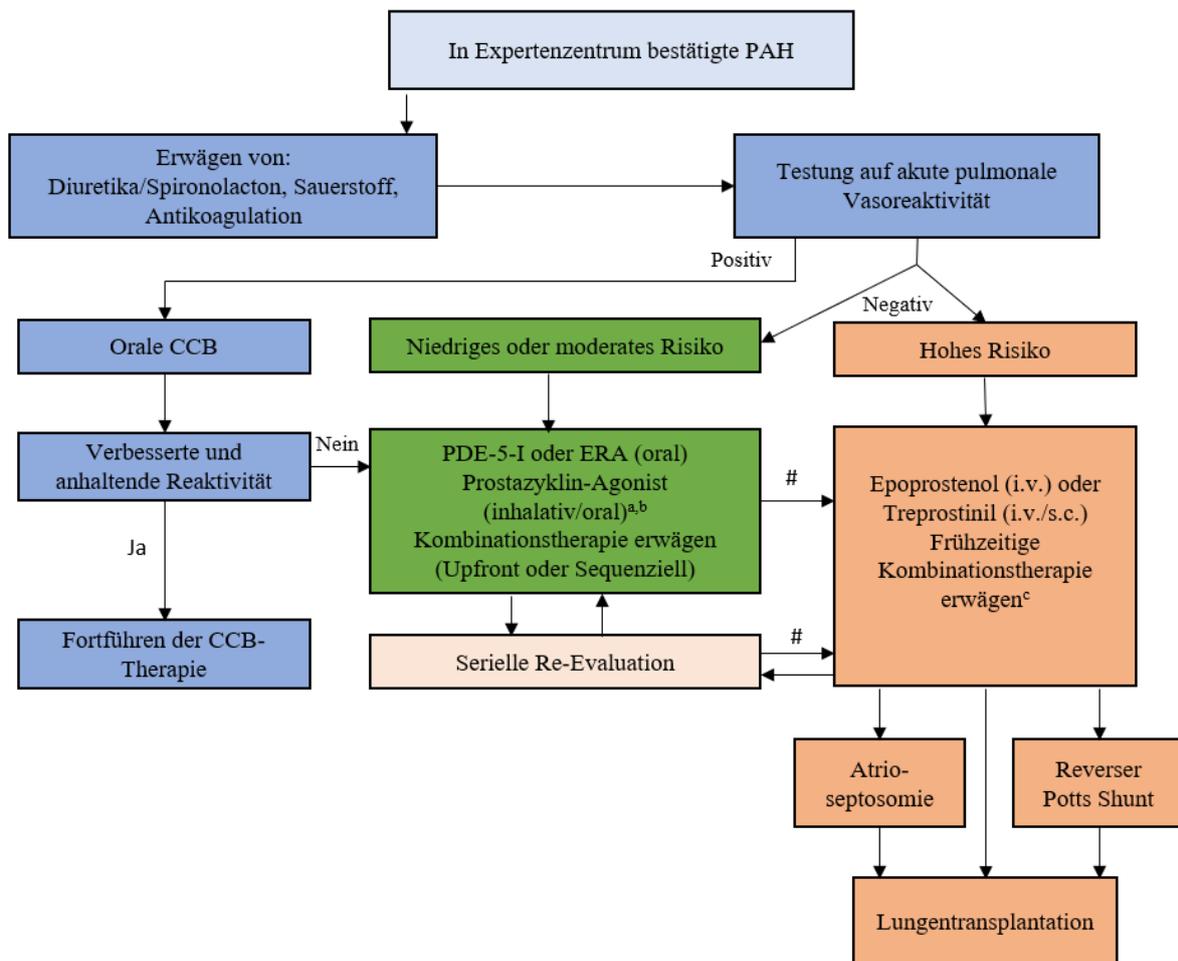


Abbildung 3-2: Therapie-Algorithmus für pädiatrische Patienten mit PAH

Verschlechterung oder Behandlungsziel nicht erreicht

^a Bei moderatem Risiko: Duale orale Kombinationstherapie (PDE-5-I+ERA) als initiale Upfront-Therapie^b Duale orale Therapie kann mit inhalativem Prostazyklin-Agonist kombiniert werden^c Prostazyklin-Agonist + PDE-5-I (oral) + ERA (oral)

CCB: Kalziumkanalantagonisten; ERA: Endothelin-Rezeptor-Antagonist; i.v.: intravenös; PAH: Pulmonal arterielle Hypertonie; PDE-5-I: Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitor; s.c.: subkutan

Quelle: Übersetzt und modifiziert nach [4]

Stellenwert der Behandlung mit Riociguat

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 war von einer medianen Überlebensdauer von 0,8 Jahren nach Diagnosestellung für unbehandelte Kinder mit IPAH auszugehen [29]. Mit der Verfügbarkeit spezifischer PAH-Medikation hat sich in den letzten Jahren die Prognose von PAH-Patienten deutlich gebessert. Die Überlebensraten für Kinder mit IPAH unter spezifischer PAH-Therapie wurden mit 72 % nach fünf Jahren angegeben [29].

Dennoch handelt es sich bei der PAH um eine chronisch progressive, unheilbare Erkrankung, die schlussendlich zu Rechtsherzversagen 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 und damit auch die Lebensqualität zu verbessern [4].

Die Behandlungsmöglichkeiten für Kinder mit PAH sind eingeschränkt. Bisher hat die EMA für das Kindesalter nur die PDE-5-Inhibitoren Sildenafil (ab dem abgeschlossenen 12. Lebensmonat) und Tadalafil (ab 2 Jahren), sowie die beiden ERA Bosentan (ab dem abgeschlossenen 12. Lebensmonat) und Ambrisentan (ab 8 Jahren) zur Therapie der PAH zugelassen (siehe Tabelle 3-5). Aufgrund der nur wenigen zur Behandlung der PAH im Kindesalter zugelassenen Wirkstoffe erfolgt die Therapie häufig Off-Label mit Wirkstoffen, die zur Therapie der PAH bei Erwachsenen zugelassen sind.

Riociguat ist der erste klinisch verfügbare Vertreter der Klasse der sGC-Stimulatoren. Bei erwachsenen Patienten mit PAH konnte bereits nach zwölf Wochen ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis mit deutlichen Verbesserungen der körperlichen Leistungsfähigkeit, der WHO-FK, der Zeit bis zur klinischen Verschlechterung, hämodynamischen Parametern und der Borg-Dyspnoe-Skala im Vergleich zu Placebo gezeigt werden [20]. Diese kurzzeitigen Verbesserungen blieben auch nach über zwei Jahren erhalten und es zeigten sich keine zusätzlichen Sicherheitssignale [21].

Die Studienergebnisse der PATENT-CHILD Studie belegen eine geeignete Dosierungsstrategie für Riociguat bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis < 18 Jahren. Obwohl die Studie nicht für die Bewertung der Wirksamkeit ausgelegt war, wurden positive Trends festgestellt. Die Extrapolation der Wirksamkeit bei Erwachsenen wird durch die Ähnlichkeit in der Pathologie und Pharmakokinetik von Riociguat bei Kindern und Erwachsenen unterstützt. Die verfügbaren Sicherheitsdaten zeigen ein vergleichbares Profil wie bei erwachsenen Patienten, was auf die Wirkungsweise von Riociguat bzw. die zugrunde liegende Krankheit zurückzuführen ist [22]. Riociguat findet folgerichtig bereits Erwähnungen in fachspezifischen Leitlinien [2, 4].

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 Fachinformation 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. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Das Anwendungsgebiet von Riociguat ist im vorliegenden Dossier wie folgt definiert:

„Adempas, in Kombination mit ERA, 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-FK II bis III (siehe Abschnitt 5.1).“

Bei der PAH handelt es sich um eine seltene Erkrankung weshalb Riociguat (Adempas[®]) 2007 von der EMA zunächst als Orphan-Drug eingestuft wurde. Der Status wurde 2022 wieder zurückgegeben. [30]. Aufgrund der Seltenheit dieser stark progredienten Erkrankung ist die epidemiologische Datenlage in Deutschland sowie in Europa selbst bei erwachsenen Betroffenen sehr heterogen und limitiert. Für pädiatrische PAH-Patienten existieren bisher keine publizierten Studien in Deutschland zu dieser Fragestellung. Daher werden im Folgenden zunächst die Ergebnisse europäischer Studien zu Inzidenz und Prävalenz dargestellt. Anschließend wird anhand von Ergebnissen des vornehmlich deutschen COMPERA-KIDS Registers und der Ergebnisse europäischer Studien eine Abschätzung zur Prävalenz der PAH bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland vorgenommen.

Tabelle 3-6: Inzidenz und Prävalenz der PAH bei pädiatrischen Patienten in Europa

Studie	Land	Studienzeitraum	Anzahl Patienten	Inzidenz (pro Million pro Jahr)	Prävalenz (pro Million)	Referenz
Pediatric Cardiology Registry Dutch National Hospitalization Registry	Niederlande	1991-2005	154	3,0	20,0	Van Loon et al., 2011 [31]
REHIPED Registry	Spanien	2009-2012	142	2,6	14,0	Del Cerro Marin et al., 2014 [32]
BN-PL Registry	Polen	2018	80	2,4	11,6	Kwiatkowska et al., 2020 [33]
UK National Pediatric Pulmonary Hypertension Service	Vereinigtes Königreich	2001-2021	529	1,6	9,8	Constantine et al., 2022 [34]
PAH: Pulmonal arterielle Hypertonie; REHIPED Register: Spanish Registry for Pediatric Pulmonary Hypertension						

Zur Abschätzung der Inzidenz und Prävalenz in Europa wurden die in Tabelle 3-6 aufgeführten Studien herangezogen [31-34]:

In der retrospektiven Studie von van Loon et al. (2011) wurden Daten aus zwei verschiedenen niederländischen Registern (Pediatric Cardiology Registry und Dutch National Hospitalization Registry) über einen Zeitraum von 15 Jahren landesweit ausgewertet und hinsichtlich epidemiologischer Eigenschaften (Inzidenz, Prävalenz, Überleben) untersucht. Dazu wurden entsprechende Angaben aus Krankenakten sämtlicher Krankenhäuser im Land berücksichtigt (Dutch National Hospitalization Registry) und auch lokale pädiatrische Datenbanken der Kardiologie (Pediatric Cardiology Registry) mit in die Studie einbezogen. Zwischen Januar 1991 und Januar 2006 wurden insgesamt 3.263 Patienten im Alter zwischen 0 und 17 Jahren mit einer PH erfasst, bei 154 Patienten wurde eine PAH diagnostiziert [31].

Die jährliche Inzidenz zwischen 1991 und 2005 wurde berechnet, indem die Anzahl der neudiagnostizierten Patienten durch die Gesamtzahl der Kinder in den Niederlanden im entsprechenden Jahr geteilt wurde. Für die PAH betrug die jährliche Inzidenzrate durchschnittlich 3,0 Fälle pro Million Kinder. Die Punktprävalenz bei Studienende (1. Januar 2006) wurde aus der Anzahl der Patienten berechnet, die zwischen Januar 1991 und Januar 2006 neu aufgetreten sind, ausgeschlossen derer Patienten, die verstorben waren oder in der Nachbeobachtung verloren gingen (lost to follow-up). Am 1. Januar 2006 waren von den 154 inzidenten PAH-Patienten noch 74 Patienten am Leben (68 Todesfälle, zwölf Lost to

Follow-up). Somit betrug die Punktprävalenz 20,0 Fälle pro Million Kinder in den Niederlanden [31].

Die Studie von del Cerro Marin et al. (2014) bezieht sich auf Daten des spanischen REHIPED Registers (Spanish Registry for Pediatric Pulmonary Hypertension). Zwischen Januar 2009 und Juni 2012 nahmen 21 medizinische Zentren mit pädiatrisch kardiologischen Abteilungen in ganz Spanien an dem Register teil. Patienten, diagnostiziert zwischen 1998 und 2008, wurden retrospektiv in das Register eingeschlossen. Erfolgte die PH-Diagnose zwischen Januar 2009 und Juni 2012, wurden die Patienten prospektiv in das Register eingeschlossen. Insgesamt wurden 225 Patienten im Alter zwischen 0 und 18 Jahren mit einer PH erfasst, davon wurde bei 142 Patienten eine PAH diagnostiziert [32].

Die mittlere jährliche Inzidenz der PAH für die Jahre 2009-2011 betrug 2,56 Fälle pro Million Kinder (0-18 Jahre). Die Autoren berechneten die Inzidenz anhand der Division der im Register erfassten Patienten, die eine PAH diagnostiziert bekamen, durch die geschätzte Bevölkerungsanzahl an Kindern von 0-18 Jahren in jedem entsprechenden Jahr in Spanien. Die Punktprävalenz bei Studienende (1. Juni 2012) wurde aus der Anzahl der Patienten berechnet, die zwischen Januar 1998 und Juni 2012 neu aufgetreten sind, ausgeschlossen derer Patienten, die verstorben waren oder in der Nachbeobachtung verloren gingen (Lost to Follow-up). Am 01. Juni 2012 betrug die Punktprävalenz 14,0 Fälle pro Million Kinder in Spanien [32].

Kwiatkowska et al. (2020) untersuchten in ihrer Studie pädiatrische PAH-Patienten im Alter zwischen drei Monaten und 18 Jahren aus acht polnischen kardiologischen Referenzzentren, die zwischen 01. März 2018 und 30. September 2018 in das polnische BN-PL Register (DataBase of Pulmonary Hypertension in the Polish Population [Baza Nadciśnienia Płucnego]) eingeschlossen wurden. Patienten mit einer PAH-Diagnose vor dem 01. März 2018 wurden als prävalent definiert, während Patienten, die am 01. März 2018 oder später diagnostiziert wurden, als inzidente Fälle bezeichnet wurden. Insgesamt wurden 80 PAH-Patienten im Alter zwischen drei Monaten und 18 Jahren erfasst, davon zehn inzidente Fälle (Diagnose zwischen 01. März 2018 und 30. September 2018) und 70 prävalente Fälle (Diagnose vor dem 01. März 2018) [33].

Die Inzidenz wurde berechnet als geschätzte Anzahl neuer PAH-Fälle pro Jahr (Zähler) an der Anzahl der Kinder und Jugendlichen (drei Monate bis < 18 Jahre) in Polen (Nenner; n = 6.920.652). Die geschätzte Zahl der neuen PAH-Fälle pro Jahr wurde als das Produkt aus zwölf Monaten und der durchschnittlichen Anzahl neuer Fälle pro Monat angegeben. Die geschätzte Inzidenzrate betrug 2,4 Fälle pro Million Kinder und Jugendliche pro Jahr. Die Prävalenz wurde als Periodenprävalenz berechnet. Der Zähler umfasste alle Patienten, bei denen eine PAH diagnostiziert wurde und die am 1. März 2018 noch am Leben waren, sowie alle neuen Patienten, die zwischen dem 1. März 2018 und dem 30. September 2018 diagnostiziert wurden. Der Nenner war die Anzahl der polnischen Kinder und Jugendlichen (drei Monate bis < 18 Jahre; n = 6.920.652). Die mittlere Prävalenz der PAH betrug 11,6 Fälle pro Million Kinder und Jugendliche [33].

In der retrospektiven Studie von Constantine et al. (2022) wurden Daten des UK National Pediatric Pulmonary Hypertension Service über einen Zeitraum von 20 Jahren ausgewertet und hinsichtlich Inzidenz, Prävalenz, klinischer Eigenschaften (z. B. WHO-FK, Symptome) und Outcomes (z. B. Tod, Lungentransplantation) untersucht. Im Vereinigten Königreich wurde die spezialisierte PH-Versorgung seit 2001 zentralisiert, um einen einheitlichen nationalen Ansatz für die Diagnose und Behandlung zu gewährleisten. Alle Kinder mit PH werden von einem einzigen Zentrum betreut, das als Knotenpunkt eines spezialisierten pädiatrischen PH-Netzwerks fungiert. Zwischen Januar 2001 und Januar 2021 wurden 1.101 Kinder mit PH in die Studie eingeschlossen, davon wurde bei 529 Kindern eine PAH diagnostiziert [34].

Die Inzidenz wurde über einen Zeitraum von 15 Jahren ab dem Jahr 2005 in Bezug auf die jährliche Bevölkerungsanzahl an Kindern im Vereinigten Königreich berechnet und als mittlere jährliche Inzidenz angegeben. Diese betrug durchschnittlich 1,56 Fälle pro Million Kinder (0-18 Jahre) pro Jahr. Die mittlere Punktprävalenz der Jahre 2005-2019 betrug 9,83 Fälle pro Million Kinder im Vereinigten Königreich (0-18 Jahre) [34].

Unter Berücksichtigung der in Tabelle 3-6 aufgeführten Studien ergibt sich eine jährliche Inzidenz der PAH von 1,6-3,0 Fälle pro Million Kinder in Europa. Die Prävalenz wird auf 9,8-20,0 Fälle pro Million Kinder in Europa geschätzt.

Altersgruppenspezifische Prävalenz und Inzidenz der PAH bei pädiatrischen Patienten

Die Angaben zur Prävalenz und Inzidenz der PAH in Tabelle 3-6 beziehen sich auf alle Altersgruppen bei Kindern und Jugendlichen. Angaben zur Verteilung der Inzidenz in den verschiedenen Altersgruppen liefert lediglich die retrospektive Studie von Constantine et al. (2022) (siehe Tabelle 3-7):

Tabelle 3-7: Altersgruppenspezifische Inzidenz der PAH bei pädiatrischen Patienten

Altersgruppen	Inzidenz (pro Million pro Jahr)
0-1	5,9
1-5	2,0
5-12	1,1
12-18	1,1
Gesamt (0-18)	1,6
PAH: Pulmonal arterielle Hypertonie Quelle: [34]	

Die Altersgruppe der Säuglinge (0-1 Jahr) weist die höchsten Inzidenzen auf, gefolgt von der Altersgruppe der 1-5-Jährigen.

Publizierte Angaben zur altersgruppenspezifischen Prävalenz der PAH bei pädiatrischen Patienten existieren für Deutschland und für Europa nicht. Angaben zur Verteilung der Prävalenz in den verschiedenen Altersgruppen liefert eine Kassendatenanalyse aus den USA [35].

Die US-amerikanische MarketScan Datenbank enthält Daten von über 50 Millionen Patienten (Arbeitnehmer und deren Familienangehörige) von mehr als 150 großen Arbeitgebern, geografisch verteilt über die ganze USA. Zwischen 2010 und 2013 wurden 695 Kinder mit PAH identifiziert [35]. Zur Berechnung der jährlichen Prävalenz wurde die Anzahl an PAH-Patienten unter 18 Jahren in jedem Jahr zwischen 2010 und 2013 bestimmt. In Tabelle 3-8 sind die altersgruppenspezifischen Prävalenzen für die Jahre 2010 bis 2013 angegeben:

Tabelle 3-8: Altersgruppenspezifische Prävalenz der PAH bei pädiatrischen Patienten

Altersgruppe	Prävalenz pro Million			
	2010	2011	2012	2013
< 1	74,3	70,5	58,5	29,7
1-< 2	109,2	126,1	85,9	86,5
2-< 6	34,2	52,6	54,3	47,4
6-< 12	13,4	18,3	20,4	18,2
12-< 18	16,9	19,2	20,5	19,7
Gesamt	25,7	32,6	31,8	28,2
Quelle: [35]				

Die Altersgruppe der 1 bis <2-Jährigen weist die höchsten Prävalenzen auf. Die Gesamtprävalenzen zwischen 2010 und 2013 sind weitestgehend gleichbleibend.

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 die Angabe von Quellen.

MSD geht aufgrund fehlender publizierter Daten für Deutschland von einer stabilen Prävalenz und Inzidenz bei pädiatrischen Patienten aus (Tabelle 3-9). Durch eine vermehrte Aufmerksamkeit für die Erkrankung könnten die Inzidenz – und in der Folge auch die Prävalenz – leicht steigen. Riociguat und andere Behandlungsmöglichkeiten können eine Verschlechterung hin zu einer WHO-FK IV verlangsamen oder begrenzen.

Tabelle 3-9: Erwartete Prävalenz und Inzidenz der PAH bei pädiatrischen Patienten in den nächsten fünf Jahren.

	Prävalenz pro 1 Million Kinder	Inzidenz pro 1 Million Kinder pro Jahr
Pädiatrische Patienten mit PAH (2023-2027)	9,8-20,0	1,6-3,0
Basierend auf europäischen Daten PAH: Pulmonal arterielle Hypertonie		

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. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

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 (Adempas [®])	6-39	5-34

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. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. 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.

Zielpopulation gemäß Anwendungsgebiet sind Kinder und Jugendliche im Alter von unter 18 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 50 kg mit PAH der WHO-FK II bis III.

Für die Ableitung der Patientenzahl im Anwendungsgebiet des vorliegenden Dossiers liegen unmittelbar keine Zahlen vor. Zur Berechnung der Patientenzahlen wurde daher ein epidemiologisches Modell erstellt. Da es sich bei der PAH um eine chronische Erkrankung handelt, erfolgte die Berechnung der Zielpopulation auf Basis der Prävalenz. Ein prävalenzbasiertes Modell wurde bereits in vorangegangenen Dossiers in der Indikation PAH bei erwachsenen Patienten verwendet und seitens des Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und G-BA anerkannt [36-39].

Ausgehend von der Größe der Patientenpopulation mit PAH wird die Größe der Zielpopulation, wie in Abbildung 3-3 dargestellt, schrittweise ermittelt [40]. Am Ende der Berechnungen wird der jeweilige Anteil der Versicherten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) bestimmt.

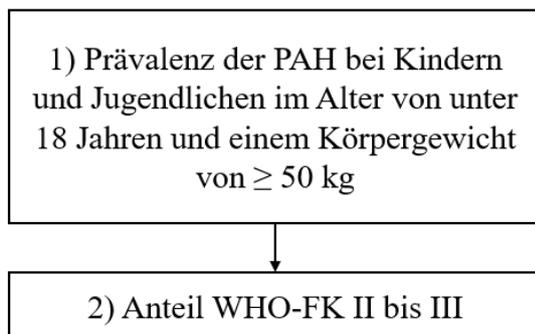


Abbildung 3-3: Flussdiagramm zur Übersicht der einzelnen Schritte des epidemiologischen Modells

FK: Funktionsklasse; PAH: Pulmonal arterielle Hypertonie; WHO: Weltgesundheitsorganisation

Schritt 1: Anzahl der Kinder und Jugendlichen mit PAH im Alter von unter 18 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 50 kg

Basierend auf einer Auswertung des vornehmlich deutschen COMPERA-KIDS Registers, wird die Prävalenz der Kinder und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 50 kg auf 10-16 geschätzt [41].

Bei COMPERA handelt es sich um ein primär deutsches PH-Register, an dem mittlerweile auch zahlreiche internationale Zentren teilnehmen. Das COMPERA-Register dokumentiert prospektiv seit Mai 2007 Patienten ab 18 Jahren mit allen Formen der PH, sofern sie mit PAH-spezifischen Medikamenten behandelt werden. Seit Juli 2013 können auch Kinder und Jugendliche bis zu einem Alter von 17 Jahren in das Register aufgenommen werden (COMPERA-KIDS) [42]. Bei COMPERA-KIDS sind momentan elf deutsche Zentren und fünf europäische Zentren aktiv [43].

Zum Zeitpunkt der Auswertung (Datenstand: 1. Januar 2023) waren bei COMPERA-KIDS insgesamt 205 Patienten mit PAH eingeschlossen. Die Auswertung der Daten zur Analyse der Prävalenz wurde auf Patienten mit PAH beschränkt, die im Zeitraum zwischen 2018 und 2021 in deutschen Zentren eingeschrieben waren und ein Körpergewicht von ≥ 50 kg hatten. Zur Berechnung der Prävalenz wurden für jeden Patienten die untersuchten Jahre als alle Jahre zwischen dem Jahr der ersten Visite (Baseline) und dem Jahr der letzten verfügbaren Visite oder des Jahres an dem der Patient verstorben war bzw. des letzten Tages, von dem bekannt war, dass der Patient noch lebte, bestimmt. Befand sich das Jahr von Interesse (2018, 2019, 2020 oder 2021) unter den untersuchten Jahren, wurde der Patient als prävalent in diesem Jahr gezählt [41].

Insgesamt ist aufgrund der fehlenden Bevölkerungsbasierung des COMPERA-(KIDS)-Registers eine Unterschätzung möglich. Es ist zwar ein Großteil der PH-Zentren in Deutschland an dem Register beteiligt, jedoch werden nicht alle PAH-Patienten erfasst. Zentren, die im Jahr weniger als zehn Patienten beisteuern, können sich nicht beteiligen. Die Teilnahme der Patienten ist freiwillig. Auch regelmäßig einschließende Zentren sind nicht verpflichtet, jeden Patienten in das Register zu melden. Die Definition der PAH ist im COMPERA-Register sehr eng gefasst [42].

Um einen Vergleichswert für die Abschätzung der Prävalenz bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren zu erhalten, wurde auf die Prävalenz von Kindern und Jugendlichen in Europa zurückgegriffen, da spezifisch für Deutschland keine weiteren Auswertungen zur Prävalenz der PAH bei Kindern und Jugendlichen existieren.

Die in Tabelle 3-6 dargestellten europäischen Prävalenzdaten zeigen für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren eine Prävalenz von 9,8 bis 20,0 Fälle pro eine Million Kinder [31-34]. Die Umrechnung in absolute Zahlen erfolgte mit der aktuellen 15. koordinierten Bevölkerungsprognose des Statistischen Bundesamtes [44]. Hier wurde die Variante 2 mit einer moderaten Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, der Lebenserwartung und des Wanderungssaldos (G2-L2-W2) gewählt. Diese Vorgehensweise führt zu einer Schätzung von 141-288 Kindern und Jugendlichen mit PAH im Alter von unter 18 Jahren. Da die europäischen Daten jedoch keine Unterteilung nach Gewicht zeigen, wurde auf die o.g. COMPERA-KIDS Auswertung zurückgegriffen. Ein Gewicht von ≥ 50 kg wiesen dort 17,6 % der Patienten (Mittelwert der Jahre 2018-2021) aus deutschen Zentren auf [41].

Dies entspricht 25-51 Kindern und Jugendlichen mit PAH im Alter von unter 18 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 50 kg. Diese 51 Patienten werden als Obergrenze herangezogen.

Als Untergrenze werden die in der COMPERA-KIDS Auswertung angegebene Anzahl von 10 Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 50 kg herangezogen.

Somit ergeben sich, ausgehend von einer stabilen Prävalenz über die nächsten fünf Jahre, **10-51 Kinder und Jugendliche** mit PAH im Alter von unter 18 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 50 kg im Jahr 2023.

Schritt 2: Anteil der PAH-Patienten der WHO-FK II bis III

Zur Bestimmung des Anteils der PAH-Patienten der WHO-FK II bis III wurden zwei Publikationen herangezogen und aus den angegebenen Anteilen eine Spanne gebildet. Weitere der o.g. europäischen Studien wurden nicht herangezogen, da sich die Angaben entweder nicht spezifisch auf prävalente Patienten bezogen oder unvollständig erfasst waren.

In der o.g. Studie von Constantine et al. (2022) lagen Angaben zur WHO-FK für 476 der 529 PAH-Patienten vor; davon befanden sich 307 Patienten (64,5 %) in den WHO-FK II-III [34]. Dieser Anteil wird als Untergrenze verwendet.

In der Studie von van Loon et al. (2011) lagen für 147 der 154 PAH-Patienten Angaben zur WHO-FK vor. 113 der 147 Patienten befanden sich in den WHO-FK II bis III, was einem Anteil von 76,9 % entspricht und als Obergrenze verwendet wird [31].

Somit liegt der Anteil der PAH-Patienten der WHO-FK II bis III bei 64,5 %-76,9 %. Dies entspricht **6-39 Kindern und Jugendlichen**.

Zusammenfassung des Berechnungswegs

Die Berechnung der Zielpopulation erfolgte in zwei Schritten:

- 1) Berechnung der Anzahl der Kinder und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren mit PAH und einem Körpergewicht von ≥ 50 kg (10-51 Kinder und Jugendliche)
- 2) Berechnung des Anteils (bezogen auf (1)) der PAH-Patienten der WHO-FK II bis III (6-39 Kinder und Jugendliche)

Die Zielpopulation für Riociguat umfasst für das Jahr 2023 somit **6-39 Kinder und Jugendliche**.

Fazit:

Die Zielpopulation für die Therapie mit Riociguat umfasst für das Jahr 2023 6-39 Kinder und Jugendliche.

Zusammenfassung: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Es wird von einem Anteil von 88,1 % Versicherten in der GKV ausgegangen. Für die Berechnung wurden die aktuellen Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) herangezogen. Im Jahr 2021 waren 73.294.342 Patienten in der GKV versichert [45]. Die Größe der Bevölkerung Deutschlands wurde den Angaben des Statistischen Bundesamts (Destatis) entnommen, die auf der Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011 basieren. Danach lebten im Jahr 2021 durchschnittlich 83.196.078 Personen in Deutschland [46]. Bezogen auf die ermittelte Zielpopulation für Riociguat von 6-39 Kindern und Jugendlichen im Jahr 2023, ergibt sich eine Anzahl von 5-34 Kindern und Jugendlichen in der GKV-Zielpopulation (siehe Tabelle 3-10).

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Riociguat (Adempas®)	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
FK: Funktionsklasse; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PAH: Pulmonal arterielle Hypertonie; WHO: Weltgesundheitsorganisation			

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

Auf Basis eines epidemiologischen Modells wurden 5-34 GKV-Patienten für das Jahr 2023 ermittelt, die gemäß vorliegendem Anwendungsgebiet für eine Behandlung mit Riociguat in Frage kommen [40].

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. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis

Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

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.

Informationsbeschaffung zu Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2

Als Quellen für die Beschreibung der Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs wurde die einschlägige Fachliteratur in Form von Lehrbüchern und Leitlinien herangezogen sowie im Rahmen orientierender Recherchen in der Datenbank MEDLINE identifizierte Fachliteratur, Übersichtsarbeiten und Originalpublikationen.

Informationsbeschaffung für den Abschnitt 3.2.3 und 3.2.4

Zur Bestimmung von Prävalenz und Inzidenz der PAH bei Kindern und Jugendlichen wurde zunächst eine orientierende Literaturrecherche zu Veröffentlichungen von epidemiologischen Studien durchgeführt. Da keine Primärerhebungen zu Prävalenz- oder Inzidenzdaten von PAH bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland identifiziert werden konnten, wurden die Ergebnisse europäischer Studien herangezogen [31-34]. Zur Berechnung der Zielpopulation wurden die europäischen Prävalenzdaten und die des COMPERA-KIDS Registers herangezogen [31-34, 41]. Die Umrechnung in absolute Zahlen erfolgte mit der aktuellen 15. koordinierten Bevölkerungsprognose des Statistischen Bundesamtes [44].

Der Anteil der GKV-Patienten wurde den Statistiken des BMG entnommen [45].

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. Humbert, M., Kovacs, G., Hoeper, M. M., Badagliacca, R., Berger, R. M. F. et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2023; 61(1): 2200879.
2. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und Angeborene Herzfehler e.V. (DGPK). S2k Leitlinie Pulmonale Hypertonie. Geltungsbereich: Pulmonale Hypertonie des gesamten Kindes- und Jugendalters bis ins junge Erwachsenenalter [online]. Stand: 29.04.2020. URL: https://www.dgpk.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/LL_PulmonaleHypertonie_final190420.pdf [Zugriff: 12.04.2023]. 2020.
3. Rosenzweig, E. B., Abman, S. H., Adatia, I., Beghetti, M., Bonnet, D. et al. Paediatric pulmonary arterial hypertension: updates on definition, classification, diagnostics and management. *Eur Respir J* 2019; 53(1).
4. Hansmann, G., Koestenberger, M., Alastalo, T. P., Apitz, C., Austin, E. D. et al. 2019 updated consensus statement on the diagnosis and treatment of pediatric pulmonary hypertension: The European Pediatric Pulmonary Vascular Disease Network (EPPVDN), endorsed by AEPC, ESPR and ISHLT. *J Heart Lung Transplant* 2019; 38(9): 879-901.
5. Sommer, N., Richter, M. J., Tello, K., Grimminger, F., Seeger, W. et al. Update pulmonalerarterielle Hypertonie. *Der Internist* 2017; 58(9): 937-957.
6. European Medicines Agency (EMA). EMA – FDA – HC paediatric PAH workshop: Presentation - Paediatric Pulmonary Arterial Hypertension: Regulators perspective on a global challenge (Cécile Ollivier, EMA) [online]. Stand: 12.06.2017. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-paediatric-pulmonary-arterial-hypertension-regulators-perspective-global-challenge_en.pdf [Zugriff: 12.04.2023]. 2017.
7. Barst, R. J., McGoon, M., Torbicki, A., Sitbon, O., Krowka, M. J. et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(12 Suppl S): 40s-47s.

8. Hansmann, G., Apitz, C., Humpl, T., Koestenberger, M., Michel-Behnke, I. et al. Dringende Notwendigkeit des Off-label-Einsatzes von PAH-Medikamenten und deren Erstattung bei Kindern mit pulmonaler Hypertonie (Lungenhochdruck). *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2020; 168(8): 733-738.
9. Wacker, J., Weintraub, R., Beghetti, M. An update on current and emerging treatments for pulmonary arterial hypertension in childhood and adolescence. *Expert Review of Respiratory Medicine* 2019; 13(2): 205-215.
10. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Tracleer® 62,5 mg/125 mg Filmtabletten [online]. Stand: 02.2023. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/005855> [Zugriff: 12.04.2023]. 2023.
11. Apitz, C., Schranz, D. Sildenafil-Bosentan Drug-Drug Interaction: A Word of Caution Regarding the Most Common Combination Therapy in Children with Advanced Pulmonary Arterial Hypertension. *Respiration* 2018; 96(3): 302.
12. GlaxoSmithKline (Ireland) Limited. Fachinformation Volibris 2,5 mg/5 mg/10 mg Filmtabletten [online]. Stand: 09.2021. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/010967> [Zugriff: 12.04.2023]. 2021.
13. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Opsumit® 10 mg Filmtabletten [online]. Stand: 12.2022. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020039> [Zugriff: 12.04.2023]. 2022.
14. Agarwal, R., Gomberg-Maitland, M. Current therapeutics and practical management strategies for pulmonary arterial hypertension. *Am Heart J* 2011; 162(2): 201-13.
15. Barst, R. J., Ivy, D. D., Gaitan, G., Szatmari, A., Rudzinski, A. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of oral sildenafil citrate in treatment-naive children with pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2012; 125(2): 324-34.
16. Barst, R. J., Beghetti, M., Pulido, T., Layton, G., Konourina, I. et al. STARTS-2: long-term survival with oral sildenafil monotherapy in treatment-naive pediatric pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2014; 129(19): 1914-1923.
17. Upjohn EESV. Fachinfomation Revatio® 20 mg Filmtabletten [online]. Stand: 07.2022. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/009389> [Zugriff: 12.04.2023]. 2022.

18. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation ADCIRCA® 20 mg Filmtabletten [online]. Stand: 02.2023. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/012190> [Zugriff: 12.04.2023]. 2023.
19. MSD Sharp & Dohme GmbH. Fachinformation Adempas® Filmtabletten [online]. Stand: 05.2023. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020099> [Zugriff: 14.06.2023]. 2023.
20. Ghofrani, H. A., Galiè, N., Grimminger, F., Grünig, E., Humbert, M. et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369(4): 330-40.
21. Ghofrani, H. A., Grimminger, F., Grünig, E., Huang, Y., Jansa, P. et al. Predictors of long-term outcomes in patients treated with riociguat for pulmonary arterial hypertension: data from the PATENT-2 open-label, randomised, long-term extension trial. *Lancet Respir Med* 2016; 4(5): 361-71.
22. García Aguilar, H., Gorenflo, M., Ivy, D. D., Moledina, S., Castaldi, B. et al. Riociguat in children with pulmonary arterial hypertension: The PATENT-CHILD study. *Pulm Circ* 2022; 12(3): e12133.
23. Olschewski, H., Simonneau, G., Galiè, N., Higenbottam, T., Naeije, R. et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002; 347(5): 322-9.
24. Barst, R. J., Rubin, L. J., Long, W. A., McGoon, M. D., Rich, S. et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996; 334(5): 296-301.
25. Simonneau, G., Barst, R. J., Galie, N., Naeije, R., Rich, S. et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165(6): 800-804.
26. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Uptravi® 200/400/600/800/1.000/1.200/1.400/1.600 Mikrogramm Filmtabletten [online]. Stand: 05.2022. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021105> [Zugriff: 12.04.2023]. 2022.
27. Sitbon, O., Channick, R., Chin, K. M., Frey, A., Gaine, S. et al. Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2015; 373(26): 2522-33.
28. Galiè, N., Channick, R. N., Frantz, R. P., Grünig, E., Jing, Z. C. et al. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2019; 53(1).

29. D'Alonzo, G. E., Barst, R. J., Ayres, S. M., Bergofsky, E. H., Brundage, B. H. et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991; 115(5): 343-9.

30. European Medicines Agency (EMA). EU/3/07/518: Orphan designation for the treatment of pulmonary arterial hypertension [online]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-07-518> [Zugriff: 12.04.2023]. 2023.

31. van Loon, R. L., Roofthoof, M. T., Hillege, H. L., ten Harkel, A. D., van Osch-Gevers, M. et al. Pediatric pulmonary hypertension in the Netherlands: epidemiology and characterization during the period 1991 to 2005. *Circulation* 2011; 124(16): 1755-64.

32. del Cerro Marín, M. J., Sabaté Rotés, A., Rodriguez Ogando, A., Mendoza Soto, A., Quero Jiménez, M. et al. Assessing pulmonary hypertensive vascular disease in childhood. Data from the Spanish registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190(12): 1421-9.

33. Kwiatkowska, J., Zuk, M., Migdal, A., Kusa, J., Skiba, E. et al. Children and Adolescents with Pulmonary Arterial Hypertension: Baseline and Follow-Up Data from the Polish Registry of Pulmonary Hypertension (BNP-PL). *J Clin Med* 2020; 9(6).

34. Constantine, A., Dimopoulos, K., Haworth, S. G., Muthurangu, V., Moledina, S. Twenty-Year Experience and Outcomes in a National Pediatric Pulmonary Hypertension Service. *Am J Respir Crit Care Med* 2022; 206(6): 758-766.

35. Li, L., Jick, S., Breitenstein, S., Hernandez, G., Michel, A. et al. Pulmonary arterial hypertension in the USA: an epidemiological study in a large insured pediatric population. *Pulm Circ* 2017; 7(1): 126-136.

36. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Macitentan [online]. Stand: 17.07.2014. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2888/2014-07-17_AM-RL-XII_Macitentan_2014-02-01-D-096_TrG.pdf [Zugriff: 12.04.2023]. 2014.

37. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V -

Riociguat (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze: PAH) [online]. Stand: 03.09.2020. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6829/2020-09-03_AM-RL-XII_Riociguat_D-528_TrG.pdf [Zugriff: 12.04.2023]. 2020.

38. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Macitentan – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 217. Auftrag: G14-01. Version: 1.0 [online]. Stand: 08.04.2014. URL: https://www.iqwig.de/download/g14-01_macitentan_bewertung-35a-abs1-satz10-sgb-v.pdf [Zugriff: 12.04.2023]. 2014.

39. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Riociguat (pulmonal arterielle Hypertonie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: IQWiG-Berichte – Nr. 929. Auftrag: A20-31. Version: 1.0 [online]. Stand: 10.06.2020. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3585/2020-03-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Riociguat_D-528.pdf [Zugriff: 12.04.2023]. 2020.

40. MSD Sharp & Dohme GmbH. Schritte zur Berechnung der Zielpopulation in Abschnitt 3.2. 2023.

41. COMPERA Study Group. COMPERA-KIDS registry: PAH prevalence 2018 - 2021. Stand: 23.01.2023. 2023.

42. Technische Universität Dresden. Clinicaltrials.gov: NCT01347216. COMPERA/COMPERA-KIDS (COMPERA). Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension [online]. Stand: 13.01.2023. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01347216?term=NCT01347216&draw=2&rank=1> [Zugriff: 12.04.2023]. 2023.

43. Hoepfer, M. M., Pittrow, D., Huscher, D., Pausch, C., Kretschmer, M. et al. COMPERA Annual Mid-Year Report 2022. Stand: 11. Juli 2022. 2022.

44. Statistisches Bundesamt (Destatis). Ergebnisse der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Basis: 31.12.2021) [online]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12421-0002&bypass=true&levelindex=0&levelid=1671111240906#abreadcrumb> [Zugriff: 21.04.2023]. 2023.

45. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2021. (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13) [online]. Stand: 31.03.2022. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2021_K_bf.pdf [Zugriff: 21.04.2023]. 2022.

46. Statistisches Bundesamt (Destatis). Datenbankabfrage. Durchschnittliche Bevölkerung 2021: Deutschland, Jahre, Nationalität, Geschlecht. Ergebnisse auf Grundlage des Zensus 2011 [online]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=table&code=12411-0040&bypass=true&levelindex=1&levelid=1619682438765#abreadcrumb> [Zugriff: 21.04.2023]. 2023.

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, sodass daraus in Tabelle 3-19 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-12 bis 3-19 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Behandlungsmodus ^a	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Riociguat	Kinder und Jugendliche im Alter von unter 18 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 50 kg mit PAH der WHO-FK II bis III	3 x täglich Anfangsdosis: 1 mg Erhaltungsdosis: 2,5 mg	Kontinuierlich	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Ambrisentan	Kinder und Jugendliche (im Alter von 8 bis < 18 Jahren) mit PAH der WHO-FK II-III	1 x täglich 5 oder 10 mg	Kontinuierlich	365
Bosentan	Patienten mit PAH der WHO-FK III ^b	2 x täglich 2 mg/kg Körpergewicht	Kontinuierlich	365
Sildenafil	Pädiatrische Patienten im Alter von 1-17 Jahren mit PAH	3 x täglich 20 mg	Kontinuierlich	365
Tadalafil	Pädiatrische Patienten ab 2 Jahren mit PAH der WHO-FK II-III	1 x täglich 40 mg (2 Tabletten à 20 mg)	Kontinuierlich	365
Macitentan ^c	Erwachsene Patienten mit PAH der WHO-FK II-III	1 x täglich 10 mg	Kontinuierlich	365
Iloprost ^c	Erwachsene Patienten mit PAH der WHO-FK III	6 bis 9 x täglich 5 μ g	Kontinuierlich	365
Selexipag ^c	Erwachsene Patienten mit PAH der WHO-FK II-III	2 x täglich Anfangsdosis: 200 μ g. Maximaldosis: 1.600 μ g	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> <p>a: Gemäß Fachinformationen der benannten Produkte; Abschnitte 4.1 und 4.2. b: Zulassung bei Kindern erfolgte auf Basis von PK-Daten ab einem Alter von 12 Monaten c: Zulassung nur bei erwachsenen Patienten. Die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen erfolgt Off-Label. FK: Funktionsklasse; PAH: Pulmonal arterielle Hypertonie; PK: Pharmakokinetik; WHO: Weltgesundheitsorganisation</p>				

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

Die in Tabelle 3-12 dargestellten Behandlungsmodi basieren auf den jeweils gültigen Fachinformationen des zu bewertenden Arzneimittels Riociguat sowie der zVT. Macitentan, Iloprost und Selexipag sind ausschließlich bei erwachsenen Patienten zugelassen. Die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen erfolgt Off-Label. Bei diesen drei Medikamenten entsprechen die dargestellten Behandlungsmodi den Angaben für erwachsene Patienten aus den jeweiligen Fachinformationen. Für alle betrachteten Arzneimittel und daraus resultierenden Arzneimittelkombinationen gilt einheitlich und in Übereinstimmung mit der jeweiligen Fachinformation, dass eine Therapie der PAH täglich und kontinuierlich zu verabreichen ist. Die daraus resultierende Behandlungsdauer pro Jahr ergibt demnach 365 Tage [1-8].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-12). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Behandlungsmodus ^a	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Riociguat	Kinder und Jugendliche im Alter von unter 18 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 50 kg mit PAH der WHO-FK II bis III	3 x täglich Anfangsdosis: 1 mg Erhaltungsdosis: 2,5 mg	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Ambrisentan	Kinder und Jugendliche (im Alter von 8 bis < 18 Jahren) mit PAH der WHO-FK II-III	1 x täglich 5 oder 10 mg	365
Bosentan	Patienten mit PAH der WHO-FK III ^b	2 x täglich 2 mg/kg Körpergewicht	365
Sildenafil	Pädiatrische Patienten im Alter von 1-17 Jahren mit PAH	3 x täglich 20 mg	365
Tadalafil	Pädiatrische Patienten ab 2 Jahren mit PAH der WHO-FK II-III	1 x täglich 40 mg (2 Tabletten à 20 mg)	365
Macitentan ^c	Erwachsene Patienten mit PAH der WHO-FK II-III	1 x täglich 10 mg	365
Iloprost ^c	Erwachsene Patienten mit PAH der WHO-FK III	6 bis 9 x täglich 5 µg	365
Selexipag ^c	Erwachsene Patienten mit PAH der WHO-FK II-III	2 x täglich Anfangsdosis: 200 µg. Maximaldosis: 1.600 µg	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> <p>a: Gemäß Fachinformationen der benannten Produkte; Abschnitte 4.1 und 4.2. b: Zulassung bei Kindern erfolgte auf Basis von PK-Daten ab einem Alter von 12 Monaten c: 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>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Riociguat	Kinder und Jugendliche im Alter von unter 18 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 50 kg mit PAH der WHO-FK II bis III	365	3 x 1 mg – 3 x 2,5 mg	1.095 x 1 mg – 1.095 x 2,5 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Ambrisentan	Kinder und Jugendliche (im Alter von 8 bis < 18 Jahren) mit PAH der WHO-FK II-III	365	1 x 5 mg – 1 x 10 mg Individualisierte Erhaltungsdosis	365 x 5 mg – 365 x 10 mg
Bosentan	Patienten mit PAH der WHO-FK III ^b	365	2 x 125 mg	730 x 125 mg
Sildenafil	Pädiatrische Patienten im Alter von 1-17 Jahren mit PAH	365	3 x 20 mg	1.095 x 20 mg
Tadalafil	Pädiatrische Patienten ab 2 Jahren mit PAH der WHO-FK II-III	365	2 x 20 mg	730 x 20 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Macitentan ^c	Erwachsene Patienten mit PAH der WHO-FK II-III	365	1 x 10 mg	365 x 10 mg
Iloprost ^c	Erwachsene Patienten mit PAH der WHO-FK III	365	Iloprost 6 x 5 µg – 9 x 5 µg Individualisierte Erhaltungsdosis	2.190 x 20 µg/ml – 3.285 x 20 µg/ml
Selexipag ^c	Erwachsene Patienten mit PAH der WHO-FK II-III	365	2 x 200 µg – 2 x 1.600 µg Individualisierte Erhaltungsdosis	730 x 200 µg – 730 x 1.600 µg
<p>a: Gemäß Fachinformationen der benannten Produkte; Abschnitte 4.1 und 4.2. b: Zulassung bei Kindern erfolgte auf Basis von PK-Daten ab einem Alter von 12 Monaten c: Zulassung nur bei erwachsenen Patienten. Die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen erfolgt Off-Label. FK: Funktionsklasse; PAH: Pulmonal arterielle Hypertonie; PK: Pharmakokinetik; WHO: Weltgesundheitsorganisation</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Grundlage der Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel und die zVT sind die offiziellen Angaben zur empfohlenen Dosierung in den aktuell gültigen Fachinformationen [1-8]. Die in Tabelle 3-14 ausgewiesenen 365 Behandlungstage pro Jahr gelten in einheitlicher Weise für alle zu berücksichtigenden Wirkstoffe.

Zu bewertendes Arzneimittel

Riociguat

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 Dosistiturationsphase 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 [1].

Dies entspricht je Behandlungstag einer Spanne von dreimal täglich 1 mg bis 2,5 mg. Als Jahresdurchschnittsverbrauch werden pro Patient 1.095 Tabletten à 1 mg bis 1.095 Tabletten à 2,5 mg für die weiteren Berechnungen angesetzt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Ambrisentan

Die Dosierung von Ambrisentan bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 8 bis < 18 Jahren erfolgt abhängig vom Körpergewicht. Bei einem Körpergewicht von ≥ 50 kg soll Ambrisentan zu Beginn in einer Dosierung von 5 mg einmal täglich oral eingenommen werden. Abhängig vom klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit kann die Dosierung auf 10 mg täglich erhöht werden. Bei einem Körpergewicht von < 50 kg sind gemäß Fachinformation Abschnitt 4.2 geringere Dosen anzuwenden [2]. Da das zu bewertende Arzneimittel Riociguat ab einem Körpergewicht ≥ 50 kg bei Kindern und Jugendliche zugelassen ist, wird der Verbrauch der zVT ebenfalls erst ab einem Körpergewicht von ≥ 50 kg berechnet.

Dies entspricht je Behandlungstag einer Spanne von einmal täglich 5 mg bis 10 mg. Als Jahresdurchschnittsverbrauch werden pro Patient 365 Tabletten à 5 mg bis 365 Tabletten à 10 mg für die weiteren Berechnungen angesetzt.

Bosentan

Die empfohlene Start- und Erhaltungsdosis von Bosentan bei Kindern im Alter von ≥ 1 Jahr beträgt 2 mg/kg Körpergewicht morgens und abends (zweimal täglich) [3]. Da das zu bewertende Arzneimittel Riociguat ab einem Körpergewicht ≥ 50 kg bei Kindern und Jugendlichen zugelassen ist, wird der Verbrauch der zVT ebenfalls erst ab einem Körpergewicht von ≥ 50 kg berechnet. Bei einem Körpergewicht von 50 kg würde die empfohlene Start- und Erhaltungsdosis von Bosentan bereits zweimal täglich 100 mg betragen und somit schon die empfohlene Startdosis für Erwachsene (62,5 mg zweimal täglich) überschreiten. Laut Angaben des Statistischen Bundesamtes beträgt das Gewicht von Kindern und Jugendlichen (beide Geschlechter) im Alter von 1 bis < 18 Jahren zwischen 11,6 kg (1-2 Jahre) und 67 kg (17-18 Jahre) [9]. Da das Minimalgewicht aufgrund der Zulassung des

zu bewertenden Arzneimittels bei 50 kg liegt, würde ein Maximalgewicht von 67 kg für die Berechnung herangezogen werden. Dies würde einer Start- und Erhaltungsdosis von Bosentan von 134 mg entsprechen und somit auch die empfohlene Erhaltungsdosis für Erwachsene (125 mg zweimal täglich) überschreiten. Aufgrund der kontinuierlichen Gabe über Jahre hinweg wird die Anfangsdosis bei der Berechnung der Kosten nicht berücksichtigt. Deswegen wird für Bosentan konservativ ein Verbrauch zweimal täglich 125 mg, analog der Dosierung bei erwachsenen Patienten, angenommen.

Dies entspricht je Behandlungstag zweimal 125 mg. Als Jahresdurchschnittsverbrauch werden pro Patient 730 Tabletten à 125 mg für die weiteren Berechnungen angesetzt.

Sildenafil

Bei pädiatrischen Patienten im Alter von 1-17 Jahren beträgt die empfohlene Dosierung bei einem Körpergewicht ≤ 20 kg 10 mg dreimal täglich und bei einem Körpergewicht > 20 kg 20 mg dreimal täglich [4]. Da das zu bewertende Arzneimittel Riociguat ab einem Körpergewicht ≥ 50 kg bei Kindern und Jugendlichen zugelassen ist, wird der Verbrauch der zVT ebenfalls erst ab einem Körpergewicht von ≥ 50 kg berechnet.

Für die weiteren Berechnungen wird ein Verbrauch von dreimal täglich 20 mg angesetzt. Dies entspricht einem Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient von 1.095 Tabletten à 20 mg.

Tadalafil

Die Dosierung von Tadalafil bei pädiatrischen Patienten erfolgt abhängig vom Körpergewicht und beträgt 20 mg einmal täglich für Patienten < 40 kg und 40 mg einmal täglich (2×20 mg) für Patienten ≥ 40 kg [6]. Da das zu bewertende Arzneimittel Riociguat ab einem Körpergewicht ≥ 50 kg bei Kindern und Jugendlichen zugelassen ist, wird der Verbrauch der zVT ebenfalls erst ab einem Körpergewicht von ≥ 50 kg berechnet.

Dies entspricht je Behandlungstag 2 Tabletten à 20 mg. Als Jahresdurchschnittsverbrauch werden pro Patient 730 Tabletten à 20 mg angesetzt.

Zweckmäßige Vergleichstherapien im Off-Label Bereich

Macitentan, Iloprost und Selexipag weisen keine Arzneimittelzulassung im vorliegenden Anwendungsgebiet bei Kindern und Jugendlichen auf. Sie sind ausschließlich bei erwachsenen Patienten zugelassen. Die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen erfolgt Off-Label. Folglich gibt es auch keine zulassungskonforme Behandlungsempfehlung für Kinder und Jugendliche im vorliegenden Anwendungsgebiet. Bei diesen drei Medikamenten entsprechen die dargestellten Behandlungsmodi den Angaben für erwachsene Patienten aus den jeweiligen Fachinformationen [5, 7, 8].

Macitentan

Die empfohlene Dosierung bei erwachsenen Patienten beträgt einmal täglich 10 mg [5]. Als Jahresdurchschnittsverbrauch werden pro Patient 365 Tabletten à 10 mg angesetzt.

Iloprost

Die Behandlung ist mit einer inhalierten Erstdosis von 2,5 µg Iloprost als am Mundstück des Verneblers freigesetzte Dosis einzuleiten. Wenn diese Dosis gut vertragen wird, ist die Dosis auf 5 µg Iloprost zu erhöhen und auf diesem Niveau zu halten. Pro Tag sollten sechs bis neun Einzelinhalationsdosen angewendet werden, je nach individuellem Bedarf und Verträglichkeit [7]. Aufgrund der kontinuierlichen Gabe über Jahre hinweg wird die Anfangsdosis bei der Berechnung der Kosten nicht berücksichtigt.

Für die Anwendung von Iloprost ist gemäß Fachinformation ein Inhalator notwendig. In der Fachinformation werden folgende Optionen für die 20 µg/ml aufgeführt: Breelib sowie das I-neb AAD System. Für die 10 µg/ml kann zusätzlich noch das Venta-Neb-System verwendet werden. Je nach Inhalator muss pro Einzelinhalation entweder eine 1 ml oder 2 ml Ampulle verwendet werden. Für das Venta-Neb-System empfiehlt die Fachinformation pro Einzelinhalation den Inhalt einer Ampulle mit 2 ml Ventavis-Lösung für einen Vernebler in die Verneblerkammer zu geben. Bei der Wahl von Breelib oder des I-neb AAD Systems sind laut Fachinformation 1 ml Ventavis ausreichend [7].

Breelib, das I-neb AAD System und das Venta-Neb System sind in der Lauer-Taxe gelistet, allerdings ist für Breelib keine Preisinformation verfügbar, so dass dieser Inhalator hier nicht aufgeführt wird. Da für das Venta-Neb-System zwei Ampullen mit 1 ml anzusetzen sind und für das I-neb AAD System nur eine Ampulle, wird für die weiteren Berechnungen dieser Inhalator als wirtschaftlichere Option exemplarisch aufgeführt.

Für die weiteren Berechnungen wird eine Spanne von sechs bis neun Einzelinhalationsdosen à 5 µg angesetzt. Für die 5 µg Dosis kann mit dem I-neb AAD System entweder eine 1 ml Ampulle à 10 µg/ml mit einer längeren Inhalationszeit verwendet werden, oder es kann ein Wechsel zu Ventavis 20 µg/ml in Betracht gezogen werden [7]. Da eine längere Inhalationszeit zu einer unvollständigen Inhalation führen könnte, wird davon ausgegangen, dass die Patienten langfristig auf 20 µg/ml wechseln. Unter Berücksichtigung des Verwurfs entspricht dies sechs bis neun Ampullen pro Tag und ergibt somit einen Jahresdurchschnittsverbrauch von 2.190 bis 3.285 Ampullen à 20 µg/ml.

Selexipag

Die empfohlene Anfangsdosis bei erwachsenen Patienten beträgt zweimal täglich 200 µg und sollte bis zur höchsten individuell verträglichen Dosis für jeden Patienten hochtitriert werden. Diese kann zwischen zweimal täglich 200 µg und 1.600 µg liegen (individualisierte Erhaltungsdosis). Die höchste verträgliche Dosis, die während der Dosis titration erreicht wurde, sollte beibehalten werden [8].

Dies entspricht je Behandlungstag einer Spanne von zweimal täglich 200 µg bis 1.600 µg. Als Jahresdurchschnittsverbrauch werden pro Patient 730 Tabletten à 200 µg bis 730 Tabletten à 1.600 µg für die weiteren Berechnungen angesetzt.

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

Geben Sie in Tabelle 3-15 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V 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. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben 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
Zu bewertendes Arzneimittel		
Riociguat 1 mg (Adempas [®])	84 Filmtabletten à 1 mg 1.498,65 €	1.437,83 € (2,00 € ^a , 58,82 ^b)
Riociguat 2,5 mg (Adempas [®])	294 Filmtabletten à 2,5 mg 5.104,41 €	4.896,54 € (2,00 € ^a , 205,87 ^b)
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Ambrisentan 5 mg (Festbetrag)	30 Filmtabletten à 5 mg 1.937,45 € Festbetrag wirtschaftlichste Packungsgröße unter den bestehenden Festbeträgen	1.778,235 € ^d (2,00 € ^a , 157,22 € ^e)
	60 Filmtabletten à 5 mg 3.808,73 € Festbetrag zweckmäßigste Packungsgröße unter den bestehenden Festbeträgen (Dauertherapie)	3.806,73 € ^d (2,00 € ^a , 0,00 € ^e)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben 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
Ambrisentan 10 mg (Festbetrag)	30 Filmtabletten à 10 mg 1.961,79 € Festbetrag wirtschaftlichste Packungsgröße unter den bestehenden Festbeträgen	1.800,59 € ^d (2,00 € ^a , 159,20 € ^e)
	60 Filmtabletten à 10 mg 3.857,29 € Festbetrag zweckmäßigste Packungsgröße unter den bestehenden Festbeträgen (Dauertherapie)	3.766,98 € ^d (2,00 € ^a , 88,31 € ^e)
Bosentan 125 mg (Festbetrag)	120 Filmtabletten à 125 mg 3.857,29 € Festbetrag	3.545,29 € ^d (2,00 € ^a , 310,00 € ^e)
Sildenafil 20 mg (Festbetrag)	30 Filmtabletten à 20 mg 94,91 € Festbetrag wirtschaftlichste Packungsgröße unter den bestehenden Festbeträgen	86,29 € ^d (2,00 € ^a , 6,62 € ^e)
	300 Filmtabletten à 20 mg 2.202,59 € Festbetrag zweckmäßigste Packungsgröße unter den bestehenden Festbeträgen (Dauertherapie)	2.025,59 € ^d (2,00 € ^a , 175,00 € ^e)
Tadalafil 20 mg (Festbetrag)	28 Filmtabletten à 20 mg 130,90 € Festbetrag wirtschaftlichste Packungsgröße unter den bestehenden Festbeträgen	119,44 € ^d (2,00 € ^a , 9,46 € ^e)
	120 Filmtabletten à 20 mg 959,34 € Festbetrag zweckmäßigste Packungsgröße unter den bestehenden Festbeträgen (Dauertherapie)	882,35 € ^d (2,00 € ^a , 74,99 € ^e)
Macitentan 10 mg (Festbetrag: OPSUMIT®)	30 Filmtabletten à 10 mg 1.955,35 € Festbetrag	1.953,35 € ^d (2,00 € ^a , 0,00 € ^e)
Iloprost 20 µg/ml (VENTAVIS®)	168 x 1 ml Ampullen à 20 µg Lösung für einen Vernebler) 4.227,20 €	3.949,87 € (2,00 € ^a , 204,11 € ^b , 71,22 € ^c)
Selexipag 200 µg (UPTRAVI®)	140 Filmtabletten à 200 µg 6.204,40 €	5.949,73 € (2,00 € ^a , 252,67 € ^b)
Selexipag 1.600 µg (UPTRAVI®)	60 Filmtabletten à 1.600 µg 3.133,45 €	3.004,05 € (2,00 € ^a , 127,40 € ^b)
Preisangaben nach Lauer-Taxe Stand 15.02.2023 [10] a: Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V (Apothekenrabatt) b: Rabatt nach § 130a Abs. 1, 1a und 1b SGB V (Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers)		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben 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
<p>c: Rabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V (Rabatt für wirkstoffgleiche Arzneimittel)</p> <p>d: Dieser Wirkstoff unterliegt einem Festbetrag nach § 35 SGB V. Daher wird in der Berechnung der Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V (Apothekenrabatt) und der fiktive Rabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers) abgezogen</p> <p>e: Herleitung des fiktiven Rabatts nach § 130a Abs. 1 SGB V unter Verwendung eines 10 %igen Abschlags auf den höchsten Herstellerabgabepreis in einer Festbetragsgruppe (Ausnahme: Packungen, bei denen der Apothekenverkaufspreis (Taxe-VK) über dem Festbetrag liegt werden nicht berücksichtigt). Ist in einer Festbetragsgruppe nur ein einziges Arzneimittel einer Packungsgröße und Wirkstärke aufgeführt (Solitärstatus), wird kein fiktiver Rabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers) abgezogen.</p> <p>Abs.: Absatz; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; SGB: Sozialgesetzbuch</p>		

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

Die Handelsformen und Apothekenverkaufspreise je Packungsgröße wurden der Lauer-Taxe zum Stand vom 15.02.2023 entnommen [10]. Sofern für bestimmte Wirkstoffe Festbeträge vorhanden waren, so wurden diese bei der Berechnung berücksichtigt. Packungen, bei denen der Apothekenverkaufspreis (Taxe-VK) über dem Festbetrag liegt, wurden nicht veranschlagt.

Zur Ermittlung der Kosten für die GKV nach Abzug der gesetzlichen Rabatte wurden, sofern zutreffend, berücksichtigt:

- Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1, 1a und 1b SGB V
- Preismoratorium nach § 130a Abs. 3a SGB V
- Herstellerrabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel nach § 130a Abs. 3b SGB V

In der Aufstellung wurden Packungen, die nicht in Vertrieb oder nur für den Einsatz im Krankenhaus gekennzeichnet sind, nicht aufgeführt.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation 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. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	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
Zu bewertendes Arzneimittel				
Riociguat	Kinder und Jugendliche im Alter von unter 18 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 50 kg mit PAH der WHO-FK II bis III	Nicht zutreffend		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	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
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Ambrisentan	Kinder und Jugendliche (im Alter von 8 bis < 18 Jahren) mit PAH der WHO-FK II-III	Nicht zutreffend		
Bosentan	Patienten mit PAH der WHO-FK III ^b	Nicht zutreffend		
Sildenafil	Pädiatrische Patienten im Alter von 1-17 Jahren mit PAH	Nicht zutreffend		
Tadalafil	Pädiatrische Patienten ab 2 Jahren mit PAH der WHO-FK II-III	Nicht zutreffend		
Macitentan ^c	Erwachsene Patienten mit PAH der WHO-FK II-III	Nicht zutreffend		
Iloprost ^c	Erwachsene Patienten mit PAH der WHO-FK III	Inhalator	Einmalig	
Selexipag ^c	Erwachsene Patienten mit PAH der WHO-FK II-III	Nicht zutreffend		
<p>a: Gemäß Fachinformationen der benannten Produkte; Abschnitte 4.1 und 4.2.</p> <p>b: Zulassung bei Kindern erfolgte auf Basis von PK-Daten ab einem Alter von 12 Monaten</p> <p>c: Zulassung nur bei erwachsenen Patienten. Die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen erfolgt Off-Label.</p> <p>FK: Funktionsklasse; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PAH: Pulmonal arterielle Hypertonie; PK: Pharmakokinetik; WHO: Weltgesundheitsorganisation</p>				

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

Für die Anwendung von Iloprost ist gemäß Fachinformation ein Inhalator notwendig [7]. In der Fachinformation werden folgende Optionen für die 20 µg/ml aufgeführt: Breelib sowie das I-neb AAD System. Breelib, das I-neb AAD System und das Venta-Neb System sind in der Lauer-Taxe gelistet, allerdings ist für Breelib keine Preisinformationen verfügbar, so dass dieser Inhalator hier nicht aufgeführt wird. Da für das Venta-Neb System zwei Ampullen mit 1 ml anzusetzen sind und für das I-neb AAD System nur eine Ampulle, wird dieser Inhalator hier als wirtschaftlichere Option exemplarisch aufgeführt. Der Inhalator zum Preis von 3.500 Euro wird einmalig zum Verbleib beim Patienten berechnet [10].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-16 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
I-neb Vernebler-System	3.500,00 €
Preisangabe nach Lauer-Taxe Stand 15.02.2023 [10] GKV: Gesetzliche Krankenversicherung	

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

Die zusätzlichen Kosten für die notwendigen GKV-Leistungen bei der Anwendung des Wirkstoffes Iloprost basieren auf den Anforderungen der Fachinformation [7]. Für die beiden Inhalationsgeräte I-neb AAD und Venta-Neb sind in der Lauer-Taxe Preise hinterlegt. Da für das Venta-Neb System zwei Ampullen mit 1 ml anzusetzen sind und für das I-neb AAD System nur eine Ampulle, wird dieser Inhalator hier als wirtschaftlichere Option exemplarisch aufgeführt.

Für die Wirkstoffe Riociguat, Ambrisentan, Bosentan, Macitentan, Sildenafil, Tadalafil und Selexipag entstehen keine zusätzlichen GKV-Kosten entsprechend der jeweiligen Fachinformation [1-6, 8].

Geben Sie in Tabelle 3-18 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-16 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-17 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Riociguat	Kinder und Jugendliche im Alter von unter 18 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 50 kg mit PAH der WHO-FK II bis III	Nicht zutreffend	
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Ambrisentan	Kinder und Jugendliche (im Alter von 8 bis < 18 Jahren) mit PAH der WHO-FK II-III	Nicht zutreffend	
Bosentan	Patienten mit PAH der WHO-FK III ^b	Nicht zutreffend	
Sildenafil	Pädiatrische Patienten im Alter von 1-17 Jahren mit PAH	Nicht zutreffend	
Tadalafil	Pädiatrische Patienten ab 2 Jahren mit PAH der WHO-FK II-III	Nicht zutreffend	
Macitentan ^c	Erwachsene Patienten mit PAH der WHO-FK II-III	Nicht zutreffend	
Iloprost ^c	Erwachsene Patienten mit PAH der WHO-FK III	Inhalator	3.500,00 € (einmalig)
Selexipag ^c	Erwachsene Patienten mit PAH der WHO-FK II-III	Nicht zutreffend	
<p>a: Gemäß Fachinformationen der benannten Produkte; Abschnitte 4.1 und 4.2. b: Zulassung bei Kindern erfolgte auf Basis von PK-Daten ab einem Alter von 12 Monaten c: Zulassung nur bei erwachsenen Patienten. Die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen erfolgt Off-Label. FK: Funktionsklasse; PAH: Pulmonal arterielle Hypertonie; PK: Pharmakokinetik; WHO: Weltgesundheitsorganisation</p>			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-19 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Riociguat	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 €	-	-	18.237,11 € – 18.743,14 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
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	-	-	22.915,80 € – 23.157,61 € ^b
Bosentan	Patienten mit PAH der WHO-FK III ^c	21.567,18 €	-	-	21.567,18 €
Sildenafil	Pädiatrische Patienten im Alter von 1-17 Jahren mit PAH	7.393,40 € ^b	-	-	7.393,40 € ^b

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Tadalafil	Pädiatrische Patienten ab 2 Jahren mit PAH der WHO-FK II-III	5.367,63 € ^b	-	-	5.367,63 € ^b
Macitentan ^d	Erwachsene Patienten mit PAH der WHO-FK II-III	23.765,76 €	-	-	23.765,76 €
Iloprost ^d	Erwachsene Patienten mit PAH der WHO-FK III	51.489,38 € – 77.234,07 €	3.500,00 €	-	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 €	-	-	31.023,59 € – 36.549,28 €

a: Gemäß Fachinformationen der benannten Produkte; Abschnitte 4.1 und 4.2.
b: Da es sich um eine Dauertherapie handelt wird für die Berechnung der Jahrestherapiekosten die zweckmäßige Packungsgröße (N3) herangezogen
c: Zulassung bei Kindern erfolgte auf Basis von PK-Daten ab einem Alter von 12 Monaten
d: Zulassung nur bei erwachsenen Patienten. Die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen erfolgt Off-Label.
FK: Funktionsklasse; PAH: Pulmonal arterielle Hypertonie; PK: Pharmakokinetik;
WHO: Weltgesundheitsorganisation
Quelle zur Berechnung: [11]

Für die Berechnung der Tages- und Jahrestherapiekosten für Riociguat sowie der zVT Bosentan, Macitentan, Iloprost und Selexipag wurde entweder die wirtschaftlichste Packungsgröße oder der Festbetrag aus Sicht der GKV gewählt. Bei Ambrisentan, Sildenafil und Tadalafil wurde statt der wirtschaftlichsten Packungsgröße je Festbetrag die zweckmäßigste (N3) herangezogen. Die Verwendung der wirtschaftlichsten Packungsgrößen von Ambrisentan – 30 Filmtabletten à 5 mg bzw. 10 mg – hätte für den Patienten zur Folge, dass er pro Jahr 12,2 Packungen benötigen würde. Bei Sildenafil würde die Verwendung der wirtschaftlichsten Packungsgröße – 30 Filmtabletten à 20 mg – zur Folge haben, dass der Patient 36,5 Packungen pro Jahr benötigt. Bei Tadalafil würde die Verwendung der wirtschaftlichsten Packungsgröße – 28 Filmtabletten à 20 mg - zur Folge haben, dass der Patient 26,1 Packungen pro Jahr benötigt. Dies entspricht nicht der deutschen Versorgungsrealität, daher wird für die Berechnung die zweckmäßigste Packungsgröße (N3) herangezogen.

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.

Versorgungssituation

Riociguat ist mit der Zulassung bei Erwachsenen seit acht Jahren der einzige Vertreter der Wirkstoffklasse zur Stimulierung der sGC (sGC-Stimulator), die zur Vasodilatation bei Lungenhochdruck führt. Die Vorteile dieses Wirkansatzes wurden bereits ausführlich in Abschnitt 3.2.2 diskutiert.

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung im Kindesalter gibt es nur wenige klinische Studien bei Kindern mit PAH. Gezielte PAH-Therapien bei Kindern basieren deswegen in erster Linie auf Daten aus Studien mit Erwachsenen. Die EMA hat für das Kindesalter bislang nur die PDE-5-Inhibitoren Sildenafil (ab dem abgeschlossenen 12. Lebensmonat) und Tadalafil (ab 2 Jahren) sowie die beiden ERA Bosentan (ab dem abgeschlossenen 12. Lebensmonat) und Ambrisentan (ab 8 Jahren) zur Therapie der PAH zugelassen. Tabelle 3-20 zeigt eine Übersicht der für die Therapie der PAH zur Verfügung stehenden Medikamente.

Tabelle 3-20: Zielgerichtete Medikamente bei PAH

Medikament	Wirkstoff	Zulassung für Erwachsene	Zulassung für Kinder
PDE-5-Inhibitoren			
Sildenafil	PDE-5-Inhibitor	EMA (2005)	EMA (2011) > 12 abgeschlossene Lebensmonate
Tadalafil	PDE-5-Inhibitor	EMA (2008)	EMA (2022) ≥ 2 Jahre
Guanylatzyklase-Aktivator			
Riociguat	Guanylatzyklase-I-Aktivator	EMA (2014)	EMA (2023) unter 18 Jahre und einem Körpergewicht von ≥ 50 kg
Endothelin-Rezeptor-Antagonisten			
Bosentan	Dualer ET _A - und ET _B -Rezeptor-Antagonist	EMA (2002)	EMA (2009) > 12 abgeschlossene Lebensmonate

Medikament	Wirkstoff	Zulassung für Erwachsene	Zulassung für Kinder
Ambrisentan	Selektiver ET _A -Rezeptor-Antagonist	EMA (2008)	EMA (2021) 8 bis < 18 Jahre
Macitentan	Dualer ET _A - und ET _B -Rezeptor-Antagonist	EMA (2013)	Nein
Prostazyklinderivate (Prostanoide) und IP-Rezeptor-Agonist (Prostazyklin-Mimetic)			
Epoprostenol	Prostazyklinanalogon	EMA (1996)	Nein
Treprostinil	Prostazyklinanalogon	EMA (2007)	Nein
Iloprost	Prostazyklinanalogon	EMA (2003)	Nein
Selexipag	Oraler Prostazyklin-rezeptor(IP)-Agonist	EMA (2016)	Nein
ET: Endothelin; EMA: Europäische Arzneimittelagentur; IP-Rezeptor: Prostazyklin-Rezeptor; PAH: Pulmonal arterielle Hypertonie; PDE-5-Inhibitor: Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitor Quelle: modifiziert nach: [12]			

Aufgrund der nur fünf zur Behandlung der PAH im Kindesalter zugelassenen Wirkstoffe erfolgt die Therapie häufig Off-Label mit Wirkstoffen, die zur Therapie der PAH bei Erwachsenen zugelassen sind (Tabelle 3-20). Deswegen ist eine Angabe über den Versorgungsanteil in Zusammenhang mit der Berechnung der Fallzahlen mit großer Unsicherheit verbunden.

Kontraindikation

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 (Child-Pugh C), Schwangerschaft, einer gleichzeitigen Anwendung von Nitraten oder NO-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.

Therapieabbrüche

In der Studie PATENT-CHILD gab es unter Riociguat während der Hauptbehandlungsphase keine Therapieabbrüche wegen fehlender Wirksamkeit und nur drei Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse (12,5 % der Patienten). Es kann daher von langanhaltenden Therapievorteilen sowie von einer guten Langzeitverträglichkeit von Riociguat ausgegangen werden.

Patientenpräferenz

Neben der Verlangsamung der Progredienz der Erkrankung ist die Erhaltung oder Verbesserung der Lebensqualität bei Patienten mit PAH ein äußerst wichtiges Therapieziel. Durch die Verbesserung der Leistungsfähigkeit mit Hilfe von Riociguat ist es für Patienten oft wieder möglich, an Aktivitäten des täglichen Lebens teilzunehmen. Dies zeigt sich auch anhand einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Short Form Health Survey-10 [SF-10] Fragebogen: körperlicher und psychischer Gesamtscore und Pediatric Quality of Life Inventory [PedsQL] Fragebogen: alle drei Summenwerte und die Gesamtscores der physischen und psychosozialen Gesundheit) unter Riociguat in der Studie PATENT-CHILD (siehe auch Modul 4 A).

Anwendung im stationären Bereich

Der Umfang des Einsatzes von Riociguat im stationären Bereich wird als vernachlässigbar angesehen. Eine Differenzierung der Versorgungsanteile nach ambulantem und stationärem Bereich wird daher nicht vorgenommen.

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.

Im Bereich PAH gibt es seit Jahren verschiedene Therapieoptionen. Alle haben einen Platz im Therapiealltag gefunden, sowohl in der Mono- als auch in der Kombinationstherapie. Durch die Zulassung von Riociguat im Kindesalter wird von einer Zunahme des Einsatzes ausgegangen.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 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.

Als Quellen für die in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 angegebenen Informationen zum Behandlungsmodus dienten die Fachinformationen der zu berücksichtigenden Arzneimittel Riociguat, Ambrisentan, Bosentan, Sildenafil, Macitentan, Tadalafil, Iloprost und Selexipag [1-8].

Die Kosten von Riociguat und der zVT wurden der Lauer-Taxe (Stand: 15.02.2023) entnommen [10]. Die Kosten wurden nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte bestimmt. Angaben zu den Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden ebenfalls der Lauer-Taxe (Stand: 15.02.2023) entnommen [10].

Die Angaben zum durchschnittlichen Körpergewicht von Kindern und Jugendlichen basieren auf Daten des Statistischen Bundesamtes [9].

Kontraindikationen für Riociguat wurden der Fachinformation entnommen [1].

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 3.3.6 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. MSD Sharp & Dohme GmbH. Fachinformation Adempas[®] Filmtabletten [online]. Stand: 05.2023. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020099> [Zugriff: 14.06.2023]. 2023.

2. GlaxoSmithKline (Ireland) Limited. Fachinformation Volibris 2,5 mg/5 mg/10 mg Filmtabletten [online]. Stand: 09.2021. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/010967> [Zugriff: 12.04.2023]. 2021.

3. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Tracleer[®] 62,5 mg/125 mg Filmtabletten [online]. Stand: 02.2023. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/005855> [Zugriff: 12.04.2023]. 2023.

4. Upjohn EESV. Fachinfomation Revatio[®] 20 mg Filmtabletten [online]. Stand: 07.2022. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/009389> [Zugriff: 12.04.2023]. 2022.

5. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Opsumit® 10 mg Filmtabletten [online]. Stand: 12.2022. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020039> [Zugriff: 12.04.2023]. 2022.
6. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation ADCIRCA® 20 mg Filmtabletten [online]. Stand: 02.2023. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/012190> [Zugriff: 12.04.2023]. 2023.
7. Bayer AG. Fachinformation Ventavis® 10 Mikrogramm/ml / 20 Mikrogramm/ml Lösung für einen Vernebler [online]. Stand: 12.2020. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/005520> [Zugriff: 12.04.2023]. 2020.
8. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Uptravi® 200/400/600/800/1.000/1.200/1.400/1.600 Mikrogramm Filmtabletten [online]. Stand: 05.2022. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021105> [Zugriff: 12.04.2023]. 2022.
9. Statistisches Bundesamt (Destatis). Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung 2017 [online]. URL: https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_isgbe5.prc_menu_olap?p_uid=gast&p_aid=57304201&p_sprache=D&p_he lp=3&p_indnr=223&p_indsp=&p_ityp=H&p_fid [Zugriff: 21.04.2023]. 2023.
10. LAUER-FISCHER GmbH. Lauer-Taxe. Stand: 15.02.2023. 2023.
11. MSD Sharp & Dohme GmbH. Berechnung der Jahrestherapiekosten 2023.
12. Hansmann, G., Apitz, C., Humpl, T., Koestenberger, M., Michel-Behnke, I. et al. Dringende Notwendigkeit des Off-label-Einsatzes von PAH-Medikamenten und deren Erstattung bei Kindern mit pulmonaler Hypertonie (Lungenhochdruck). Monatsschrift Kinderheilkunde 2020; 168(8): 733-738.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation 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 ergeben sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation [1]

Für das vorliegende Dossier maßgebliches Anwendungsgebiet

Pulmonal arterielle Hypertonie (PAH)

Kinder und Jugendliche

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) [1].

Zur qualitätsgesicherten Anwendung von Adempas sind insbesondere die Dosierung, die Gegenanzeigen sowie die Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen zu beachten (s. u.).

Gegenanzeigen

- Gleichzeitige Anwendung von PDE5-Hemmern (wie z. B. Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil) (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5 der Fachinformation).
- Schwere Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C).
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.
- Schwangerschaft (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 4.6 der Fachinformation).
- Gleichzeitige Anwendung von Nitraten oder Stickstoffmonoxid-Donatoren (wie z. B. Amylnitrit) in jeglicher Form einschließlich bestimmter Drogen, sog. „Poppers“ (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).
- Gleichzeitige Anwendung mit anderen Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclyase.
- Behandlungsbeginn bei
 - Kindern im Alter von 6 bis < 12 Jahren mit einem systolischen Blutdruck < 90 mmHg,

- Patienten ≥ 12 Jahren mit einem systolischen Blutdruck < 95 mmHg.
- Patienten mit pulmonaler Hypertonie verbunden mit idiopathischen interstitiellen Pneumonien (PH-IIP) (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei pulmonal arterieller Hypertonie wurden Studien mit Riociguat hauptsächlich bei folgenden Formen durchgeführt: idiopathische oder hereditäre PAH und PAH in Assoziation mit Bindegewbserkrankungen. Die Anwendung von Riociguat bei anderen Formen der PAH, die nicht in Studien untersucht wurden, wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Pulmonale veno-okklusive Erkrankung

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.

Blutung der Atemwege

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.

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.

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 einem Ereignis 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.

Hypotonie

Riociguat hat vasodilatatorische Eigenschaften, die möglicherweise zu einer Blutdrucksenkung führen können. Vor der Verschreibung von Riociguat sollte der behandelnde Arzt sorgfältig in

Erwägung ziehen, ob Patienten mit bestimmten Grunderkrankungen durch die vasodilatatorischen Wirkungen nachteilig beeinflusst werden können (z. B. Patienten mit antihypertensiver Therapie oder mit Hypotonie in Ruhe, Hypovolämie, schwerer Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes oder autonomer Dysfunktion).

Riociguat darf nicht bei Patienten mit einem systolischen Blutdruck unter 95 mmHg angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation). Bei Patienten älter als 65 Jahre besteht ein erhöhtes Hypotonierisiko. Daher sollte die Anwendung von Riociguat bei diesen Patienten mit Vorsicht erfolgen.

Nierenfunktionsstörung

Es liegen nur wenige Daten über erwachsene 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.

Leberfunktionsstörung

Es liegen keine Erfahrungen zu erwachsenen 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 (Child-Pugh B) eine höhere Riociguat-Exposition beobachtet wurde (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Bei der individuellen Dosistitration ist besondere Vorsicht geboten.

Es liegen keine klinischen Erfahrungen zu Riociguat bei Patienten mit erhöhten Aminotransferasen der Leber (> 3 x obere Normgrenze (ONG)) oder erhöhtem direkten Bilirubin (> 2 x ONG) vor Behandlungsbeginn vor; Riociguat wird bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Schwangerschaft/Verhütung

Riociguat ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation). Frauen im gebärfähigen Alter müssen daher eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Monatliche Schwangerschaftstests werden empfohlen.

Raucher

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 (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2 der Fachinformation).

Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln

- 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, Posaconazol, Itraconazol) oder HIV-Protease-Inhibitoren (z. B. Ritonavir), führt zu einem deutlichen Anstieg der Riociguat-Exposition (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2 der Fachinformation).

- Bei Patienten, die eine Therapie mit stabilen Dosen starker „Multi-Pathway-Inhibitoren“ für CYP-Proteine und P-Gp/BCRP erhalten, sollte vor der Verschreibung von Riociguat für jeden Patienten eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen. Um das Risiko einer Hypotonie zu verringern, sollte eine Dosisverringerung in Betracht gezogen und der Patient auf Anzeichen und Symptome einer Hypotonie überwacht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5 der Fachinformation).
- Bei Patienten, die stabile Dosen von Riociguat erhalten, wird die Einleitung der Behandlung mit starken „Multi-Pathway-Inhibitoren“ für CYP-Proteine und P-Gp/BCRP nicht empfohlen, da aufgrund der begrenzten Daten keine Dosisempfehlung gegeben werden kann. Alternative Behandlungsmethoden sollten in Betracht gezogen werden.
- Die gleichzeitige Anwendung von Riociguat mit starken CYP1A1-Inhibitoren, wie dem Tyrosinkinase-Hemmer Erlotinib, und starken P-Gp/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.

Adempas enthält Laktose

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Adempas enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Anforderungen an die Diagnostik

Es ergeben sich keine über die o. g. hinausgehenden Anforderungen an die Diagnostik.

Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals

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

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Anforderungen an die Infrastruktur

Da Riociguat zur oralen Einnahme bestimmt ist, sind keine besonderen Anforderungen an die Infrastruktur der behandelnden Ärzte der Fach- und Gebrauchsinformation zu entnehmen [1].

Anforderungen an die Behandlungsdauer

Riociguat ist zur dauerhaften Anwendung bestimmt.

Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Anfangsdosis

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 1 mg 3-mal täglich für 2 Wochen. Die Tabletten sollten 3-mal täglich im Abstand von etwa 6 bis 8 Stunden eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Dosistitration

Kinder und Jugendliche im Alter von 6 Jahren oder älter

Adempas steht als Tablette zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen mit einem Körpergewicht ≥ 50 kg zur Verfügung.

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 Dosistitritationsphase 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.

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 3-mal täglich) bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen mit einem Körpergewicht von mindestens 50 kg.

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, sollte die Behandlung erneut mit 1 mg 3-mal täglich für 2 Wochen begonnen und nach demselben Dosistitrationsschema wie oben beschrieben fortgesetzt werden.

Umstellungen zwischen Phosphodiesterase-5-(PDE5)-Hemmern und Riociguat

Sildenafil muss bei Erwachsenen und Kindern mindestens 24 Stunden vor der Anwendung von Riociguat abgesetzt werden.

Tadalafil muss bei Erwachsenen mindestens 48 Stunden und bei Kindern mindestens 72 Stunden vor der Anwendung von Riociguat abgesetzt werden.

Riociguat muss bei Erwachsenen und Kindern mindestens 24 Stunden vor der Anwendung eines PDE5-Hemmers abgesetzt werden.

Es wird empfohlen, nach jeder Umstellung auf Anzeichen und Symptome einer Hypotonie zu achten (siehe Abschnitte 4.3, 4.5 und 5.1 der Fachinformation).

Spezielle Patientengruppen

Die individuelle Dosistitration zu Behandlungsbeginn ermöglicht eine Anpassung der Dosis an die spezifische Situation des Patienten.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (65 Jahre oder älter) besteht ein erhöhtes Hypotonierisiko, demzufolge ist bei der individuellen Dosistitration besondere Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Leberfunktionsstörung

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.

Es liegen keine klinischen Daten zu Kindern mit Leberfunktionsstörung vor.

Nierenfunktionsstörung

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 leichter und mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 80-30 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.

Es liegen keine klinischen Daten zu Kindern mit Nierenfunktionsstörung vor.

Patienten, die stabile Dosen starker „Multi-Pathway-Inhibitoren“ für Cytochrom P450 (CYP)-Proteine und das P-Glykoprotein (P-Gp)/Breast Cancer Resistance-Protein (BCRP) erhalten

Die gleichzeitige Anwendung von Riociguat mit starken „Multi-Pathway-Inhibitoren“ für CYP-Proteine und P-gp/BCRP wie Azol-Antimykotika (z. B. Ketoconazol, Itraconazol) oder HIV-Protease-Inhibitoren (z. B. Ritonavir) erhöht die Exposition gegenüber Riociguat (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). Zu Beginn der Behandlung mit Riociguat bei Patienten, die eine Therapie mit stabilen Dosen starker „Multi-Pathway-Inhibitoren“ für CYP-Proteine und P-Gp/BCRP erhalten, sollte eine Anfangsdosis von 0,5 mg 3-mal täglich in Betracht gezogen werden, um das Risiko einer Hypotonie zu verringern. Bei Beginn und während der Behandlung sollte der Patient auf Anzeichen und Symptome einer Hypotonie überwacht werden. Bei Patienten, die mit Riociguat-Dosen von 1,0 mg oder mehr behandelt werden, sollte eine Dosisverringering in Betracht gezogen werden, wenn der Patient Anzeichen oder Symptome einer Hypotonie entwickelt (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der Fachinformation).

Es liegen keine klinischen Daten zu Kindern vor, die gleichzeitig eine systemische Behandlung mit starken Inhibitoren für CYP-Proteine/P-gp und BCRP erhalten haben.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Riociguat ist in den folgenden pädiatrischen Patientengruppen nicht erwiesen:

- Kinder im Alter von < 6 Jahren (siehe Abschnitt 4.1 der Fachinformation) aufgrund von Sicherheitsbedenken. Präklinische Daten zeigen unerwünschte Wirkungen auf das Knochenwachstum (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation)
- Kinder mit PAH im Alter zwischen 6 und < 12 Jahren mit einem systolischen Blutdruck < 90 mmHg bei Behandlungsbeginn (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation)
- Kinder und Jugendliche mit PAH im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit einem systolischen Blutdruck < 95 mmHg bei Behandlungsbeginn (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation)
- Kinder und Jugendliche mit CTEPH im Alter von < 18 Jahren (siehe Abschnitt 4.1 der Fachinformation)

Es liegen keine klinischen Studiendaten vor. Daher wird die Anwendung von Riociguat bei diesen Patientengruppen nicht empfohlen.

Raucher

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 3-mal täglich kann bei Patienten, die rauchen oder während der Behandlung mit dem Rauchen beginnen, erforderlich sein (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2 der Fachinformation).

Eine Dosisverringering kann bei Patienten, die mit dem Rauchen aufhören, erforderlich sein.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Nahrungsmittel

Die Tabletten können im Allgemeinen mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Bei Patienten, die zu Hypotonie neigen, wird als Vorsichtsmaßnahme ein Wechsel zwischen der Einnahme von Riociguat zu den Mahlzeiten und auf nüchternen Magen nicht empfohlen, da die Plasmaspitzenkonzentrationen von Riociguat im Nüchternzustand im Vergleich zu einer Einnahme zu den Mahlzeiten erhöht sind (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Zerstoßene Tabletten

Für Patienten, die nicht in der Lage sind, ganze Tabletten zu schlucken, können Adempas-Tabletten unmittelbar vor der Anwendung zerstoßen und mit Wasser oder weichen Nahrungsmitteln wie Apfelmus gemischt und dann oral verabreicht werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Notwendigkeit kurz- oder langfristiger 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 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.

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-Gp/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.

Anforderungen an die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen

Aus der Fach- und Gebrauchsinformation ergeben sich keine speziellen Anforderungen an die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen [1].

Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

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.

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 Adempas Riociguat mit Nitraten oder Stickstoffmonoxid-Donatoren (wie z. B. Amylnitrit) in jeglicher Form, einschließlich bestimmter Drogen, sog. „Poppers“, kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

PDE5-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 7 PAH-Patienten, die bereits dauerhaft mit Sildenafil behandelt wurden (20 mg 3-mal 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 12-wöchigen Kombinationsstudie wurden 18 PAH-Patienten dauerhaft mit Sildenafil (20 mg 3-mal täglich) und Riociguat (1,0 mg bis 2,5 mg 3-mal 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 PDE5-Hemmern (wie z. B. Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil) ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3 der Fachinformation).

RESPITE war eine 24-wöchige, unkontrollierte Studie zur Untersuchung der Umstellung von PDE5-Hemmern auf Riociguat bei 61 erwachsenen PAH-Patienten, die stabil auf PDE5-Hemmer eingestellt waren. Alle Patienten gehörten der WHO-Funktionsklasse III an und 82 % erhielten eine Hintergrundtherapie mit einem Endothelin-Rezeptorantagonisten (ERA). Für die Umstellung von PDE5-Hemmern zu Riociguat betrug die mediane behandlungsfreie Zeit für Sildenafil 1 Tag und für Tadalafil 3 Tage. Insgesamt war das in der Studie beobachtete Sicherheitsprofil mit dem der pivotalen Studien vergleichbar, während der Umstellung wurden keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse berichtet. Bei 6 Patienten (10 %) wurde mindestens ein Ereignis mit Verschlechterung des klinischen Zustands beobachtet, einschließlich zweier Todesfälle, die nicht mit der Studienmedikation in Zusammenhang standen. Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert deuteten auf positive Effekte bei ausgewählten Patienten hin, z. B. Verbesserung der 6MWD (+31 m), der Konzentrationen des N-terminalen Prohormons des natriuretischen Peptids vom Typ B (NT-proBNP) (-347 pg/ml)

sowie der WHO-Funktionsklassen I/II/III/IV, % (2/52/46/0) und des Herzindex (+0,3 l/min/m²).

Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase

Eine gleichzeitige Anwendung von Riociguat mit anderen Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

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, CYP3A5, CYP2J2)-vermittelte oxidative Verstoffwechselung, direkte biliäre/fäkale Ausscheidung von unverändertem Riociguat sowie renale Ausscheidung von unverändertem Riociguat durch glomeruläre Filtration.

Gleichzeitige Anwendung mit starken „Multi-Pathway-Inhibitoren“ für Cytochrom P450 (CYP)-Proteine und das P-Glykoprotein (P-Gp)/Breast Cancer Resistance-Protein (BCRP)

Hochaktive antiretrovirale Therapie (HAART)

Abacavir, Rilpivirin, Efavirenz, Ritonavir, Cobicistat und Elvitegravir hemmten *in vitro* CYP1A1 und den Stoffwechsel von Riociguat in der aufgelisteten Reihenfolge, mit Abacavir als stärkstem Inhibitor. Cobicistat, Ritonavir, Atazanavir und Darunavir werden zusätzlich als CYP3A-Inhibitor eingestuft. Darüber hinaus zeigte Ritonavir eine Hemmung von P-Gp.

Die Auswirkungen von HAART (einschließlich verschiedener Kombinationen von Abacavir, Atazanavir, Cobicistat, Darunavir, Dolutegravir, Efavirenz, Elvitegravir, Emtricitabin, Lamivudin, Rilpivirin, Ritonavir und Tenofovir) auf die Riociguat-Exposition wurden in einer speziellen Studie an HIV-Patienten untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von HAART-Kombinationen führte zu einem Anstieg der mittleren AUC von Riociguat auf bis zu etwa 160 % und einem Anstieg der mittleren C_{max} um circa 30 %. Das bei HIV-Patienten beobachtete Sicherheitsprofil bei Einnahme einer Einzeldosis von 0,5 mg Riociguat zusammen mit verschiedenen Kombinationen von HIV-Medikamenten, die in der HAART verwendet werden, war im Allgemeinen mit anderen Patientengruppen vergleichbar.

Um das Risiko einer Hypotonie bei Beginn der Behandlung mit Riociguat bei Patienten zu verringern, die stabile Dosen starker „Multi-Pathway-Inhibitoren“ für CYP-Proteine (insbesondere CYP1A1 und CYP3A4) und P-Gp/BCRP, z. B. die in HAART verwendeten, sollte eine verringerte Anfangsdosis in Betracht gezogen werden. Es wird empfohlen, diese Patienten auf Anzeichen und Symptome einer Hypotonie zu überwachen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4 der Fachinformation).

Antimykotika

Ketoconazol, das als starker Inhibitor von CYP3A4 und P-Gp eingestuft wird, hat sich *in vitro* als „Multi-Pathway-Inhibitor“ für CYP-Proteine und P-Gp/BCRP mit Auswirkungen auf den Stoffwechsel und die Ausscheidung von Riociguat erwiesen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). 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.

Um das Risiko einer Hypotonie bei Beginn der Behandlung mit Riociguat bei Patienten zu verringern, die stabile Dosen starker „Multi-Pathway-Inhibitoren“ für CYP-Proteine (insbesondere CYP1A1 und CYP3A4) und P-Gp/BCRP, z. B. Ketoconazol, Posaconazol oder Itraconazol, erhalten, sollte eine verringerte Anfangsdosis in Betracht gezogen werden. Es wird empfohlen, diese Patienten auf Anzeichen und Symptome einer Hypotonie zu überwachen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4 der Fachinformation).

Gleichzeitige Anwendung mit anderen Inhibitoren für CYP-Proteine und P-Gp/BCRP

Arzneimittel, die starke P-Gp/BCRP-Inhibitoren sind, wie z. B. das Immunsuppressivum Ciclosporin A, sollten mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation).

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. Bei gleichzeitiger Anwendung dieser Substanzen ist die Empfehlung zur Dosisanpassung zu beachten (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

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 potente Inhibitoren 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 (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Starke CYP1A1-Inhibitoren sollten mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die den gastralen pH-Wert erhöhen

Riociguat zeigt bei neutralem pH eine verringerte Löslichkeit im Vergleich zu saurem Medium. Die gleichzeitige Behandlung mit 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 % (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Antazida sollten mindestens 2 Stunden vor oder 1 Stunde nach Riociguat eingenommen werden.

Gleichzeitige Anwendung mit CYP3A4-Induktoren

Bosentan, bekannt als ein mittelstarker CYP3A4-Induktor, führte zu einer Verringerung der Steady-State-Konzentrationen von Riociguat im Plasma um 27 % bei Patienten mit PAH (siehe Abschnitte 4.1 und 5.1 der Fachinformation). Bei gleichzeitiger Anwendung mit Bosentan ist die Empfehlung zur Dosistitration zu beachten (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

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. Bei gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP3A4-Induktoren ist die Empfehlung zur Dosistitration zu beachten (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Rauchen

Bei Rauchern ist die Riociguat-Exposition um 50-60 % verringert (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Patienten wird daher geraten, mit dem Rauchen aufzuhören (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Wirkungen von Riociguat auf andere Substanzen

Riociguat und sein Hauptmetabolit sind *in vitro* starke CYP1A1-Inhibitoren. Daher können bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die hauptsächlich durch CYP1A1-vermittelte Biotransformation eliminiert werden, wie z. B. Erlotinib oder Granisetron, klinisch relevante Wechselwirkungen zwischen den Arzneimitteln nicht ausgeschlossen werden.

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).

Patientinnen dürfen während der Behandlung mit Riociguat nicht schwanger werden (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation). Bei gesunden Probandinnen hat die gleichzeitige Gabe von Riociguat (2,5 mg 3-mal täglich) keine klinisch relevante Wirkung auf die Plasmakonzentrationen von kombinierten oralen Kontrazeptiva mit Levonorgestrel und Ethinylestradiol gezeigt. Basierend auf dieser Studie und da Riociguat keine induzierende Wirkung auf die maßgeblichen Stoffwechsellzyme hat, ist eine pharmakokinetische Wechselwirkung mit anderen hormonellen Kontrazeptiva nicht zu erwarten.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

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) [2].

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

Folgende Angaben befinden sich in Annex II, Abschnitt C (SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN) [2].

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in 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) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Folgende Angaben befinden sich in Annex II, Abschnitt D (BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS) [2].

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittelagentur;
- 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).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 3-21: Maßnahmen zur Risikominimierung [3]

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Bedeutendes potentiell Risiko: Knochensicherheit bei Patienten im Alter von < 18 Jahren	Dosierung und Art der Anwendung beschrieben in Abschnitt 4.2 der Fachinformation (Spezielle Patientengruppen/Pädiatrische Patienten) Präklinische Daten zur Sicherheit in Abschnitt 5.3 der Fachinformation Verschreibungspflichtiges Arzneimittel Die Behandlung sollte nur durch einen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Behandlung der PAH hat.	Keine beabsichtigt
PAH: Pulmonal arterielle Hypertonie		

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

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 Abschnitt 3.4 verwendeten Quellen sind ausschließlich Dokumente aus dem zum Zeitpunkt der Erstellung des vorliegenden Dossiers aktuell genehmigten Zulassungsdossiers, oder weitere von den Zulassungsbehörden erstellte Dokumente.

Die in Abschnitt 3.4.1 enthaltenen Informationen entstammen ausschließlich der zum Zeitpunkt der Erstellung des vorliegenden Dossiers aktuell genehmigten Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) Adempas[®]. Die Informationen aus der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) Adempas[®] wurden zur bestmöglichen Darstellung nach den in diesem Abschnitt erforderlichen Gesichtspunkten entsprechend aufgeführt. Die vollständige Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) Adempas[®] ist als Referenz diesem Dossier beigelegt.

Die in den Abschnitten 3.4.2 und 3.4.3 enthaltenen Informationen entstammen ausschließlich dem zum Zeitpunkt der Erstellung des Dossiers aktuell genehmigten EPAR (Anhang II) (siehe Abschnitt 3.4.7).

Die in Abschnitt 3.4.4 enthaltenen Informationen entstammen ausschließlich dem zum Zeitpunkt der Erstellung des Dossiers aktuell genehmigten Risk Management Plan (siehe Abschnitt 3.4.7)

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. MSD Sharp & Dohme GmbH. Fachinformation Adempas[®] Filmtabletten [online]. Stand: 05.2023. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020099> [Zugriff: 14.06.2023]. 2023.

2. European Medicines Agency (EMA). EPAR - Product Information Adempas. 2023.

3. Bayer AG. EU Risk Management Plan (RMP) Adempas[®] BAY 63-2521 (Riociguat). Version 8.4. Stand: 28.04.2023. 2023.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-22 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-22: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
	Nicht zutreffend	-	-

Wie in Abschnitt 3.3.4 bereits beschrieben, fallen bei der Anwendung von Riociguat keine zusätzlichen GKV Leistungen an, auch keine ärztlichen Leistungen, die eine Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes erforderlich machen würden.

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Angaben zu ärztlichen Leistungen entstammen der aktuellen Fachinformation für Riociguat (Adempas®) mit dem Stand Juni 2023 [1].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-22, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels

derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-22 bei.

Nicht zutreffend.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Nicht zutreffend.

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. MSD Sharp & Dohme GmbH. Fachinformation Adempas[®] Filmtabletten [online]. Stand: 05.2023. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020099> [Zugriff: 14.06.2023]. 2023.