

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

*Riociguat (Adempas®)*

MSD Sharp & Dohme GmbH

### **Modul 3A**

*Erwachsene Patienten mit inoperabler oder nach  
chirurgischer Behandlung persistierender bzw.  
rezidivierender CTEPH zur Verbesserung der  
körperlichen Leistungsfähigkeit*

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

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>1</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>7</b>
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.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	16
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	20
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	23
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	24
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	25
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	26
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	29
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	29
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	32
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	34
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	35
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	43
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	44
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	46
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	47
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	49
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	49
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	60
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	60
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	61
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	67
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	67
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	68
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	69

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5..... 70

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Schätzung der Prävalenz und Inzidenz der diagnostizierten CTEPH der WHO-Funktionsklassen I bis IV unter Erwachsenen in Deutschland. ....	21
Tabelle 3-2: Erwartete Prävalenz und Inzidenz der PAH der WHO-Funktionsklassen I bis IV unter Erwachsenen in den nächsten 5 Jahren. ....	22
Tabelle 3-3: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	23
Tabelle 3-4: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) .....	24
Tabelle 3-5: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	30
Tabelle 3-6: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	31
Tabelle 3-7: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	33
Tabelle 3-8: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	34
Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	36
Tabelle 3-10: Erstattungsfähige Bestandteile einer Sauerstofflangzeittherapie im Rahmen einer bestmöglichen, patientenindividuell optimierten, unterstützenden Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität bei Patienten mit CTEPH .....	39
Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	41
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	42
Tabelle 3-13: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	43
Tabelle 3-14: Maßnahmen zur Risikominimierung (3).....	61
Tabelle 3-15: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind .....	69

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: Symptome der pulmonalen Hypertonie .....	13
Abbildung 3-2: Therapie-Algorithmus zur Behandlung der CTEPH .....	17

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
6MWD	6-min walk distance (6-Minuten-Gehstrecke)
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch
AUC	Area Under the Curve
BBFW	Bundesbasisfallwert
BCRP	Breast Cancer Resistance-Protein
BENEFIT	Bosentan in Patients With Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension
BPA	Pulmonale Ballonangioplastie
BSC	Best Supportive Care
CHEST-1	A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Oral BAY63-2521 in Patients With CTEPH
CHEST-2	BAY63-2521 - Long-term Extension Study in Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension
CTEPH	Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie
CYP	Cytochrom P450
DDD	Defined Daily Dose
DHPC	Direct Health Care Professional Communication (Rote Hand Brief)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DRG	Diagnosis Related Groups (Diagnosebezogene Fallgruppen)
EMA	Europäische Arzneimittelagentur
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D	EuroQoL-5 Dimensionen
ERA	Endothelin-Rezeptor-Antagonist/en
ESC/ERS	European Society of Cardiology/European Respiratory Society
EU	Europäische Union
EURD	European Reference Dates and Frequency of PSUR Submission
FK	Funktionsklasse/n
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HAART	Hochaktive antiretrovirale Therapie
HIV	Humanes Immundefizienzvirus

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
KKK	Kölner Konsensus Konferenz
LE	Lungenembolie
LTOT	Long-term Oxygen Therapy (Sauerstofflangzeittherapie)
MERIT 1	Clinical Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Macitentan in Subjects With Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension
NTproBNP	N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid
ONG	Obere Normgrenze
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PAH	Pulmonal arterielle Hypertonie
PAP	Pulmonal arterieller Druck
PDE-5	Phosphodiesterase-Typ-5
PEA	Pulmonale Endarteriektomie
PH	Pulmonale Hypertonie
PH-IIP	PH assoziiert mit idiopathischen interstitiellen Pneumonien
PTE	Pulmonary Thrombo-Endarterectomy
PVOD	Pulmonary Veno-Occlusive Disease (Pulmonale veno-okklusive Erkrankung)
PVR	Pulmonal vaskulärer Widerstand
RMP	Risk Management Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
VAS	Visuelle Analogskala
WHO	World Health Organization
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.



### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.*

Riociguat (Adempas<sup>®</sup>) wurde am 27.03.2014 von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) für die Anwendungsgebiete chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH) sowie pulmonal arterielle Hypertonie (PAH) zugelassen. Bei beiden Entitäten handelt es sich um seltene Erkrankungen, weshalb Riociguat (Adempas<sup>®</sup>) als Orphan-Drug von der EMA designiert wurde (1). In der Indikation CTEPH ist Riociguat eine in der praktischen Anwendung bewährte zugelassene medikamentöse Therapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten der World Health Organization (WHO)-Funktionsklassen (FK) II bis III mit inoperabler CTEPH bzw. mit nach chirurgischer Behandlung persistierender oder rezidivierender CTEPH zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit.

Übersteigt der Umsatz eines Arzneimittels zur Behandlung seltener Erkrankungen mit der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV), zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer, in den letzten zwölf Kalendermonaten 50 Millionen Euro, so ist abweichend von § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V drei Monate nach Aufforderung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) der Nachweis des Zusatznutzens gegenüber der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) entsprechend § 35a Abs. 1 Satz 3 SGB V zu erbringen.

Der G-BA hat die MSD SHARP & DOHME GMBH (im Folgenden als MSD bezeichnet) mit dem Schreiben vom 18.12.2019 zur Einreichung eines neuen Dossiers zur frühen Nutzenbewertung aufgefordert, da der Umsatz mit Riociguat zu Lasten der GKV einen Betrag von 50 Millionen Euro überschritten hat. Maßgeblicher Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 SGB V ist damit der 01.04.2020 (2).

Das vorliegende **Modul 3A** bezieht sich auf das Anwendungsgebiet CTEPH.

Der genaue Wortlaut des Anwendungsgebiets A zu Riociguat lautet:

„Adempas<sup>®</sup> ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten der WHO-Funktionsklassen (FK) II bis III mit

- inoperabler CTEPH,
- persistierender oder rezidivierender CTEPH nach chirurgischer Behandlung, zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit“ (3).

Der G-BA legte für Riociguat im Anwendungsgebiet A die zVT mit Best Supportive Care (BSC) fest (4).

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

Am 16.08.2018 fand ein Beratungsgespräch mit dem G-BA zur zVT statt (Beratungsanforderung 2018-B-123). Der G-BA benennt in der Niederschrift zum Beratungsgespräch BSC als zVT. Als BSC wird im Fall von Riociguat diejenige Therapie verstanden, „die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Dabei sollen in der Therapie der CTEPH zusätzlich unterstützende Maßnahmen (z. B. Antikoagulation, Behandlung der kardiovaskulären Symptomatik) eingesetzt werden“ (4).

Der G-BA weist weiter darauf hin, dass im Rahmen klinischer Studien in der Indikation CTEPH die benannten unterstützenden Maßnahmen der BSC in beiden Studienarmen möglich sein sollen (4).

Eine Definition der BSC in der Indikation inoperable oder persistierende oder rezidivierende CTEPH nach chirurgischer Behandlung wird in den gültigen Leitlinien sowie Konsens-Papieren der relevanten medizinischen Fachgesellschaften ausgeführt.

Der Leitlinie der European Society of Cardiology/European Respiratory Society (ESC/ERS) kann die Empfehlung einer lebenslangen Therapie mit Antikoagulanzen bei inoperabler oder persistierender oder rezidivierender CTEPH nach chirurgischer Behandlung entnommen werden (Empfehlungsgrad IC). Demnach umfasst eine optimale medikamentöse Therapie der CTEPH Antikoagulanzen und Diuretika sowie bei Hypoxämie eine Sauerstofflangzeittherapie zur Linderung der Atemnot (5). Solche Hypoxämien treten bei Patienten mit CTEPH häufig auf (6). Das Papier der Kölner Konsensus Konferenz (KKK) zur Therapie der CTEPH in Deutschland aus dem Jahr 2016 bestätigt diese potentiellen Bestandteile der BSC (7).

MSD folgt der zVT-Festlegung des G-BA mit BSC in der Indikation „zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei inoperabler CTEPH oder persistierender oder rezidivierender CTEPH nach chirurgischer Behandlung“.

Patientenindividuell optimierte, bestmögliche unterstützende Maßnahmen wurden in der CHEST-1 Studie beratungskonform in beiden Studienarmen eingesetzt. Placebo diente nur der Verblindung von Arzt und Patient (Modul 4A, Tabelle 4-12).

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht 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.*

Grundlage für den Abschnitt 3.1.2 sind zum einen die finale Niederschrift der G-BA Beratung zu Riociguat vom 16.08.2018 sowie die aktuellen Leitlinien der ESC/ERS und das Papier der Kölner Konsensus Konferenz 2016.

### **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. European Medicines Agency (EMA). Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorisation. 2014.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Aufforderung zur Dossiereinreichung zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Riociguat (Adempas®) - Überschreitung der Umsatzgrenze von 50 Millionen Euro. 2019.
3. MSD SHARP & DOHME GMBH. Fachinformation Adempas® Filmtabletten. Stand Februar 2019.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2018-B-123. 2018.
5. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC),

- International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). European heart journal. 2016;37(1):67-119.
6. Belge C, Testelmans D, Buyse B, Delcroix M. Pulmonary arterial pressure predicts nocturnal hypoxemia in CTEPH patients. European Respiratory Journal. 2018;52:PA3108.
  7. Wilkens H, Konstantinides S, Lang I, Bunck AC, Gerges M, Gerhardt F, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2016. Deutsche medizinische Wochenschrift (1946). 2016;141(S 01):S62-s9. Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie: Empfehlungen der Kölner Konsensus Konferenz 2016.

### 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) kategorisiert multiple klinische Krankheitsbilder, bei denen der pulmonal arterielle Druck erhöht ist. Dabei wird gemäß WHO zwischen fünf Untergruppen differenziert: PAH, PH auf Grund von Linksherzerkrankung, PH auf Grund von Lungenerkrankung oder Hypoxie, PH auf Grund von chronisch thromboembolischer Verlegung von pulmonal arteriellen Gefäßen (CTEPH) oder Obstruktion anderer Genese und PH auf Grund unklarer und/oder multifaktorieller Mechanismen wie hämatologischen, systemischen oder metabolischen Störungen (1).

Eine PH ist hämodynamisch definiert durch eine Erhöhung des mittleren pulmonalen arteriellen Drucks auf  $\geq 25$  mmHg in Ruhe, gemessen im Rahmen einer Rechtsherzkatheteruntersuchung.

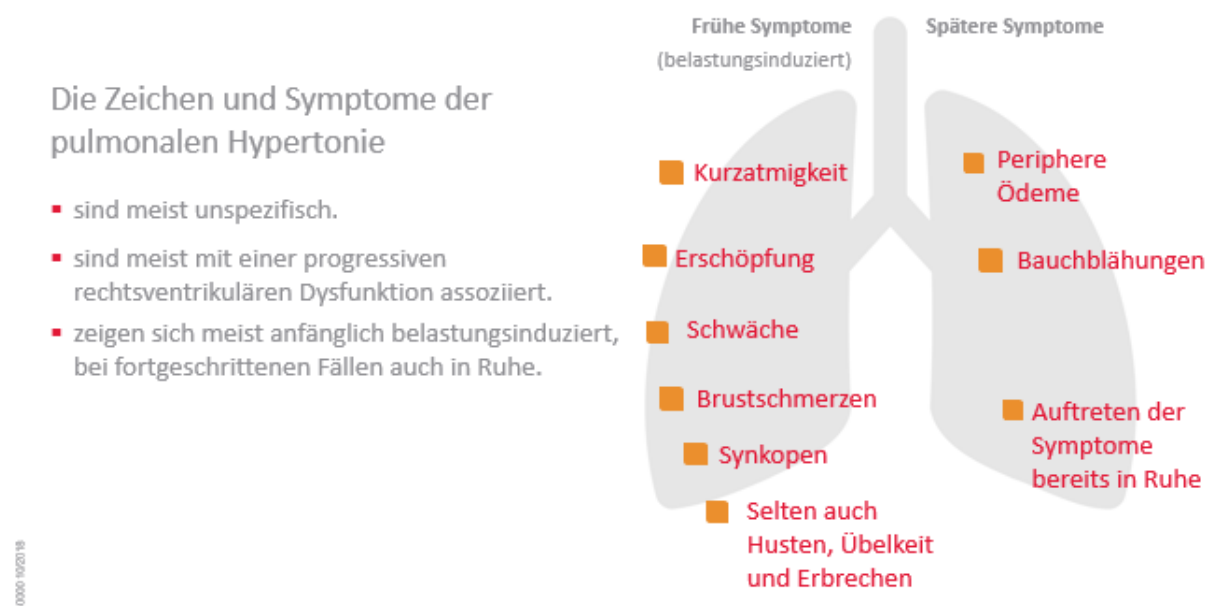


Abbildung 3-1: Symptome der pulmonalen Hypertonie

Quelle: (1)

Bei der CTEPH (WHO Gruppe 4) handelt es sich um eine seltene und für den Patienten schwerwiegende Erkrankung, die mit einem hohem Sterberisiko einhergeht, sofern sie unbehandelt bleibt (2). Sie ist gekennzeichnet von thromboembolisch verursachten Verengungen bzw. Verstopfungen der Pulmonalarterien, einer Erkrankungen der großen, kleinen und kleinsten Pulmonalarterien und dem Risiko einer Rechtsherzinsuffizienz (Leistungsschwäche des rechten Herzens) infolge des ansteigenden pulmonal vaskulären Widerstands (PVR) und pulmonal arteriellen Drucks (PAP) (3).

### **Ätiologie und Pathophysiologie der CTEPH**

Die CTEPH ist pathophysiologisch charakterisiert durch intravaskulär obstruierendes, organisiertes thromboembolisches Material und pathologischen Gefäßumbau in den Pulmonalarterien, angestoßen oder verstärkt durch eine Kombination aus fehlerhafter Angiogenese, unzureichender Fibrinolyse und endothelialer Dysfunktion (4).

Die Obstruktionen in den Pulmonalarterien werden vielfach unzureichend aufgelösten Thrombembolien zugeschrieben. Die genaue Pathogenese von CTEPH bleibt unklar, scheint jedoch durch eine akute Lungenembolie (LE) angeregt zu werden (4). Aus einem internationalen prospektiven CTEPH-Register (für Europa und Kanada) ist zu entnehmen, dass 75 % der Patienten mit CTEPH eine dokumentierte Vorgeschichte einer akuten LE hatten (4).

Eine zusätzliche Mikrovaskulopathie kleiner arterieller Widerstandsgefäße im Bereich der Pulmonalarterien wird einem Remodelling zugeschrieben, das auch in nicht obstruierten Gefäßen auf Grund des erhöhten Drucks und damit einhergehender verstärkter Einwirkung von Scherkräften auf die Pulmonalarterienwände entstehen kann (5).

Die genannten Veränderungen führen zur PH und letztendlich zum Versagen des rechten Herzens (4).

### **Diagnose der CTEPH**

Die Symptome einer CTEPH sind unspezifisch. Im Vordergrund stehen meist eine Verminderung der körperlichen Leistungsfähigkeit sowie eine belastungsabhängige Dyspnoe. Die Zeichen einer Rechtsherzinsuffizienz, wie periphere Ödeme, Hypotonie oder Synkopen, treten erst bei fortgeschrittener Erkrankung auf. Die CTEPH wird meist als Folgeerkrankung einer LE verstanden.

Zur Diagnosestellung werden spezielle Untersuchungsverfahren benötigt. Diese sind in einem CTEPH-Expertenzentrum verfügbar. Die Untersuchungsverfahren sichern nicht nur die Diagnose, sondern liefern gleichzeitig alle Befunde, die zur weiteren Betreuung des Patienten erforderlich sind. Ein CTEPH-Expertenzentrum zeichnet sich dadurch aus, ein multidisziplinäres Team (dazu gehören Operateure, Intensivmediziner, Kardiologen, Pneumologen, Nuklearmediziner, Anästhesisten und Radiologen) vorzuhalten, welches alle Aspekte der Diagnostik mit hochauflösender Bildgebung und differenzierter Hämodynamikmessung sowie das komplette Therapiespektrum überblicken kann (6). Das Zentrum sollte mindestens 50 pulmonale Endarteriektomien (PEA) pro Jahr durchführen, um

als Expertenzentrum zu gelten (4). Die mediane Latenzzeit zwischen Beginn der Symptome und Diagnosestellung im CTEPH-Expertenzentrum beträgt 14 Monate (7).

### **Krankheitsverlauf**

Der Krankheitsverlauf ist stark vom Krankheitsbild abhängig, sowie davon, dass der Patient initial zur Klärung der Therapieoptionen einem CTEPH-Expertenzentrum vorgestellt wird. Eine CTEPH gilt als potenziell „heilbar“, wenn der Patient operabel ist und operiert wird. Die hierfür angewandte Operation wird PEA genannt. Die Beurteilung einer Operabilität wird durch ein erfahrenes, multidisziplinäres CTEPH-Team gewährleistet.

Einem internationalen prospektiven CTEPH-Register zufolge sind 62,9 % der Patienten operabel, 36,4 % nicht operabel und von 0,7 % lagen keine Daten zur Operabilität vor (8).

Bei denjenigen Patienten, die als inoperabel eingestuft werden, sollte nach bestehender Evidenz eine gezielte medikamentöse Therapie eingeleitet werden (4). Riociguat ist bei inoperabler CTEPH eine in der praktischen Anwendung bewährte zugelassene medikamentöse Therapieoption.

CTEPH-Patienten, die eine PEA-Operation erhalten haben, können postoperativ noch eine residuale PH aufweisen. Das betrifft 17 – 31 % der PEA-Patienten (9). Für diese Patienten verbleibt noch die Möglichkeit der Behandlung mit einer gezielten medikamentösen Therapie (4). Riociguat ist auch für diese Patienten eine in der praktischen Anwendung bewährte zugelassene medikamentöse Therapieoption.

Zusammengefasst wird bei inoperablen CTEPH-Patienten und bei CTEPH-Patienten mit persistierender oder rezidivierender symptomatischer PH nach PEA eine gezielte medikamentöse Therapie der PH empfohlen.

Nach Ausschöpfung aller empfohlenen Therapieoptionen (operativ/interventionell und medikamentös) verbleibt lediglich eine Lungentransplantation als einzige Therapieoption (6).

### **Zielpopulation**

Entsprechend der Fachinformation ist Riociguat zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit CTEPH in den WHO-FK II bis III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit indiziert, deren CTEPH inoperabel ist oder bei denen die Symptome einer CTEPH nach erfolgter Operation bestehen bleiben bzw. wiederkehren. Für diese Patienten ist Riociguat die derzeit einzige in Deutschland verfügbare medikamentöse Therapieoption mit randomisierter Evidenz gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT BSC.



### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Wie in Abschnitt 3.2.1 dargestellt, handelt es sich bei der CTEPH um eine fortschreitende Krankheit, die unbehandelt zu einem Rechtsherzversagen mit tödlichem Verlauf führt. Die durchschnittliche Überlebensdauer von Patienten mit CTEPH beträgt 6,8 Jahre nach Diagnosestellung (10).

Therapieziele der Behandlung von Patienten mit CTEPH sind (11, 12)

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

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

#### **Behandlungsoptionen der CTEPH in Deutschland**

Gemäß aktueller ESC/ERS Leitlinie zur Diagnostik und Behandlung von pulmonaler Hypertonie müssen alle CTEPH Patienten in einer Spezialklinik vorgestellt werden, nachdem eine Therapie mit Antikoagulation über einen Zeitraum von mindestens drei Monaten durchgeführt worden ist (1). Diese ist ferner lebenslang weiterzuführen.

Die Wahl einer Behandlungsoption richtet sich nach der Eignung eines Patienten für einen operativen Eingriff (Abbildung 3-2).

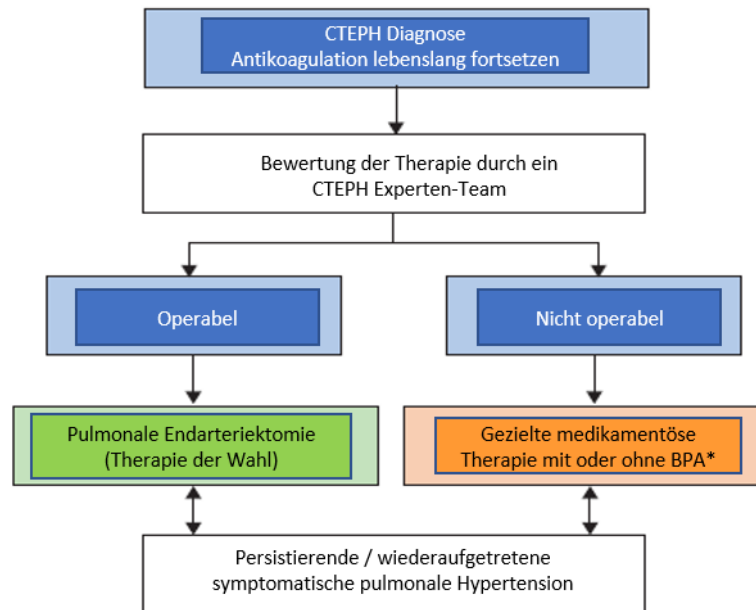


Abbildung 3-2: Therapie-Algorithmus zur Behandlung der CTEPH

\* BPA ohne medikamentöse Therapie kann in ausgewählten Fällen in Betracht gezogen werden

BPA: Pulmonale Ballonangioplastie; CTEPH: Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie

Dieser Therapie-Algorithmus zur Behandlung der CTEPH entstammt den „Proceedings of the 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension“ aus dem Jahr 2018 und entspricht dem Vorgehen deutscher CTEPH-Expertenzentren (4, 13, 14). Das interdisziplinäre CTEPH-Team prüft die Eignung eines Patienten für eine PEA (auch PTE [Pulmonary Thrombo-Endarterectomy] genannt). Nicht operable Patienten können eine zielgerichtete medikamentöse Therapie mit Riociguat erhalten. Hat das interdisziplinäre CTEPH-Team in seiner Beurteilung festgestellt, dass zusätzlich eine Pulmonale Ballonangioplastie (BPA) möglich ist, kann diese dem Patienten angeboten werden.

Darüber hinaus steht dem Patienten eine supportive Therapie (u. a. orale Antikoagulation, Therapien zur Behandlung der kardiovaskulären Symptome) zur Verfügung. Als letzte verfügbare Therapieoption kann eine Lungentransplantation durchgeführt werden.

### ***Pulmonale Endarteriektomie (PEA)***

Bei operablen CTEPH Patienten besteht die Möglichkeit einer PEA-Operation, in der die pathologisch fibrotischen Gewebestrukturen im Lumen von Pulmonalarterien entfernt werden (5, 7). Dabei können lediglich jene Pulmonalarterien behandelt werden, die groß genug sind, um operativ erreicht zu werden. Diese Form der Operation wird seit mehr als 20 Jahren angewandt. Bei einem großen Anteil der Patienten verschwinden die Symptome nach der Operation vollständig und die krankhafte Veränderung des rechten Herzens ist wieder rückläufig (15). Diese Patienten gelten als geheilt oder erfahren zumindest eine deutliche Verbesserung ihrer Erkrankung.

Aus diesem Grund gilt die Operation als einzige potenziell kurative Behandlungsform der CTEPH (16). Verbleiben nach der Operation noch Symptome oder kehren wieder, ist eine weitere Therapieform in Betracht zu ziehen (17-19). Dies tritt bei 17-31 % der Patienten auf, die eine PEA erhalten haben (9).

Die PEA wird in Deutschland in CTEPH Expertenzentren angeboten (7).

### ***Pulmonale Ballonangioplastie (BPA)***

Das Prinzip dieser Intervention besteht darin, mittels eines Ballonkatheters die pathologisch fibrotischen Gewebestrukturen im Lumen von Pulmonalarterien durch Aufblasen des Ballons an die Gefäßwand zu drücken und somit in der Mitte des Gefäßlumens einen für das Blut durchgängigen Kanal zu schaffen (13). Es hängt von der morphologischen Beschaffenheit der intravasal gelegenen pathologisch fibrotischen Gewebestrukturen ab, wie gut ein durchgängiger Kanal durch seitliches Wegdrücken erreicht werden kann. Besonders gute Ergebnisse können bei spinnwebartigen, weniger gute bei klobigen pathologisch fibrotischen Gewebestrukturen erreicht werden. Auch hier ist die Einsatzmöglichkeit durch die Blutgefäßgröße sowie weiterer Faktoren limitiert (20).

Die BPA ist nicht frei von Komplikationen. Die bisher berichteten niedrigen Komplikationsraten spiegeln die besondere Erfahrung in den behandelnden Expertenzentren wider. Als mögliche Komplikationen während der Durchführung einer BPA werden in der Literatur genannt: Gefäßverletzung mit/ohne Hämoptysen - gekennzeichnet durch Austritt von Kontrastmittel aus Blutgefäßen, Hypoxämie, Husten, Tachykardie und erhöhtem pulmonal arteriellen Druck - Gefäßwandperforation mit dem Führungsdraht, Ballonüberdehnung, Injektion des Kontrastmittels mit zu hohem Druck, Gefäß-Dissektion, allergische Reaktion auf das Kontrastmittel, unerwünschte Wirkungen durch das Beruhigungsmittel und die Lokalanästhetika. Als mögliche Komplikationen nach der Durchführung einer BPA werden in der Literatur genannt: Schädigung des Lungengewebes (radiologische Verschattung mit/ohne Hämoptysen, mit/ohne Hypoxämien), Nierenfunktionsstörung, Gefäßzugangsprobleme (4).

Aufgrund des zeitaufwendigen Eingriffs und zur Vermeidung von Komplikation sind in Abhängigkeit vom Befund des Patienten etwa vier bis acht Sitzungen erforderlich. Diese erfolgen meist im Abstand von einigen Wochen (21). Der Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS) „8-838.00 Ballon-Angioplastie der Pulmonalarterie“ führt in Verbindung mit der Diagnose „I27.20 Pulmonale Hypertonie bei chronischer Thromboembolie“ zur Diagnosis Related Group (DRG) „F19B Andere transluminale Intervention an Herz, Aorta und Lungengefäßen ohne äußerst schwere Komplikationen oder Komorbidität (CC)“ (22-24). Multipliziert man die Bewertungsrelation der DRG von 1,622 mit dem Bundesbasisfallwert (BBFW) 2019 von 3.544,97 € (25) ergeben sich Kosten zulasten der GKV von 5.749,94 € pro Krankenhausaufenthalt. Bei durchschnittlich sechs Sitzungen fallen somit jährliche Gesamtkosten für die GKV in Höhe von 34.499,64 € an.

In den deutschsprachigen Ländern Europas herrscht Konsens, dass die BPA noch als explorative Therapie einzustufen ist und folglich nicht eingesetzt werden soll, solange andere

etablierte Therapieoptionen nicht ausgeschöpft sind (7). Dazu gehört eine für inoperable Patienten empfohlene spezifische medikamentöse Therapie.

Aktuell wird die BPA im Allgemeinen nach Beginn einer auf PH zielgerichteten medikamentösen Therapie empfohlen (4). Riociguat ist eine in der praktischen Anwendung bewährte, spezifische medikamentöse Therapie für inoperable CTEPH und persistierende oder rezidivierende CTEPH nach chirurgischer Behandlung.

### ***Lungentransplantation***

Nachdem sämtliche anderen Therapieoptionen ausgeschöpft sind, stellt eine Lungentransplantation die einzig verbleibende Behandlungsoption für geeignete Patienten dar. Für die Eignung eines Patienten soll dieser ein Alter unter 60 Jahren und keine signifikanten Komorbiditäten aufweisen. Im Falle einer Eignung sollte ein Patient zeitnah an ein Transplantationszentrum überwiesen werden (6).

### ***Supportive Therapie***

Die supportive medizinische Behandlung für CTEPH-Patienten umfasst eine Therapie mittels Antikoagulanzen und Diuretika sowie bei Hypoxämie eine Sauerstofflangzeittherapie zur Linderung der Atemnot (1). Solche Hypoxämien treten bei Patienten mit CTEPH häufig auf (26). Die lebenslange Antikoagulantientherapie muss auch nach Durchführung einer PEA weiterhin erfolgen, auch wenn kontrollierte Studien dazu fehlen (6).

### **Stellenwert der Behandlung mit Riociguat**

Riociguat ist die erste zugelassene medikamentöse Therapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten der WHO-FK II bis III mit inoperabler CTEPH bzw. nach chirurgischer Behandlung persistierender oder rezidivierender CTEPH zu Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Davor waren Patienten mit dieser Erkrankung nicht spezifisch medikamentös behandelbar. Riociguat wurde von der Europäischen Kommission als Arzneimittel für seltene Leiden gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 anerkannt (27).

Riociguat ist sechs Jahre nach Inverkehrbringen ein unverzichtbarer Bestandteil der medikamentösen Therapie der CTEPH. Es ist explizit „zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit“ zugelassen und eine Therapieoption, von welcher die Patienten spürbar profitieren.

Riociguat führt gegenüber der zVT zu einer Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit (6-Minuten-Gehstrecke; 6MWD), zu einer Verbesserung der WHO-FK, sowie zu einer großen Verbesserung des Gesundheitszustandes (EQ-5D [EuroQoL-5 Dimensionen] VAS [Visuelle Analogskala], Hedges' g). Maximal konservative Imputationen für den Kontrollarm der CHEST-1 Studie („confirmed response“ zu Woche 24) bestätigen die Vorteile. Alle anderen patientenrelevanten Nutzenendpunkte zeigen ein zu den statistisch signifikanten Nutzenendpunkten gleichgerichtetes Ergebnis. Die 28-Monats-Ergebnisse zu Riociguat stützen die Nachhaltigkeit der belegten Vorteile sowie die Langzeitverträglichkeit von Riociguat. Es gab im Laufe von 28 Monaten kaum Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse (4,0 % der Patienten) oder fehlender Wirksamkeit (2,9 % der Patienten).

Riociguat ist einfach oral anzuwenden, kann entsprechend der Fachinformation patientenindividuell dosiert werden und erfordert keine regelmäßigen Tests (z. B. Leberfunktionstests) (28).

Ohne Riociguat stünde Patienten mit inoperabler oder nach chirurgischer Behandlung persistierender bzw. rezidivierender CTEPH derzeit nur zur Verfügung:

- Patientenindividuell optimierte, bestmögliche unterstützende Maßnahmen (z. B. Antikoagulation, Behandlung der kardiovaskulären Symptomatik).
- Eine gezielte medikamentöse off-label PAH-Therapie in Form eines sechsmonatigen Therapieversuchs mit anschließender Evaluation und ggfs. Weiterführung, vor der Verfügbarkeit von Riociguat in Form von
  - Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (Bosentan, Ambrisentan): 37,7 % der Patienten.
  - Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitoren (Sildenafil, Tadalafil): 19,4 % der Patienten.
  - Prostazyklin-Analoga (Iloprost, Trepostinil, Epoprostenol): 4,5 % der Patienten.
  - Kombinationstherapien: 7,7 % der Patienten.
- Die nicht-invasive BPA in vier bis acht Sitzungen.

### 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.*

Bei der CTEPH handelt es sich um eine seltene Erkrankung, weshalb Riociguat (Adempas<sup>®</sup>) von der EMA als Orphan-Drug eingestuft wurde. Für eine CTEPH fehlen spezifische Symptome, die diagnostische Komplexität kann zu Fehldiagnosen führen und die Erkrankung verläuft stark progredient. Daher ist die Datenlage in Deutschland sowie Europa sehr heterogen und limitiert.

Bei der Inzidenz wird zurückgegriffen auf eine prospektiv geplante Erhebung aller neuen Fälle mit diagnostizierter CTEPH der WHO-Funktionsklassen I bis IV unter Erwachsenen des Jahres 2016 (NCT02660463) an den drei deutschen CTEPH-Zentren, in Verbindung mit Daten aus

dem deutschen Arm des COMPERA-Registers (29). Für die Prävalenz finden sich keine entsprechenden Publikationen für Deutschland. Die Prävalenz wird daher über die mittlere Lebenserwartung ab Diagnosestellung geschätzt (10). Soweit möglich wird berücksichtigt, dass Riociguat für die Behandlung erwachsener Patienten der WHO-Funktionsklassen II bis III (von insgesamt vier) zugelassen ist, wenn die CTEPH inoperabel ist bzw. nach chirurgischer Behandlung persistiert oder rezidiert.

Tabelle 3-1: Schätzung der Prävalenz und Inzidenz der diagnostizierten CTEPH der WHO-Funktionsklassen I bis IV unter Erwachsenen in Deutschland.

	<b>Prävalenz pro 1 Million Erwachsene</b>	<b>Inzidenz (2016) pro 1 Million Erwachsene</b>
Erwachsene mit CTEPH der WHO-Funktionsklassen I bis IV	38,8 <sup>a</sup>	5,7 <sup>b</sup>
<p>a: Inzidenz (5,7 pro 1 Million) multipliziert mit der mittleren Lebenserwartung ab Diagnosestellung (6,8 Jahre).</p> <p>b: Kerckhoff-Klinik, Medizinische Hochschule Hannover und Universitätsklinikum des Saarlandes, in Kombination mit Daten aus dem deutschen Arm des COMPERA-Registers (29). Insgesamt 84,6 % der Patienten mit WHO-Funktionsklassen II bis III, für welche Riociguat zugelassen ist. Insgesamt 49,7 % der Patienten mit inoperabler CTEPH, für welche Riociguat zugelassen ist. Hinzuzurechnen ist der nicht ausgewiesene Anteil von Patienten mit nach chirurgischer Behandlung persistierender oder rezidivierender CTEPH, für welchen Riociguat ebenfalls zugelassen ist.</p> <p>CTEPH: Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; WHO: Weltgesundheitsorganisation.</p>		

Die CTEPH-Inzidenz der WHO-Funktionsklassen I bis IV unter Erwachsenen lag im Jahre 2016 prospektiv erhoben bei 5,7 pro 1 Million. Insgesamt 84,6 % entfielen auf die WHO-Funktionsklassen II bis III, für welche Riociguat zugelassen ist. Der Anteil inoperabler Patienten, für welchen Riociguat zugelassen ist, wird mit 49,7 % berichtet. Hinzuzurechnen ist ein unbekannter, weil nicht ausgewiesener Anteil von Patienten mit nach chirurgischer Behandlung persistierender oder rezidivierender CTEPH, für welchen Riociguat ebenfalls zugelassen ist. Insgesamt 50,8 % der inzidenten Patienten waren Frauen.

Insgesamt ist aufgrund der fehlenden Bevölkerungsbasierung des COMPERA-Registers eine Unterschätzung möglich: 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. Nur einer der insgesamt 305 (von 363) inzidenten Patienten mit bekannter WHO-Funktionsklasse hatte eine WHO-Funktionsklasse I, was auf eine zusätzliche Untererfassung insbesondere der frühen oder der weniger schweren CTEPH hindeuten könnte. Die WHO-Funktionsklasse I wird andererseits auch nicht von der Zulassung von Riociguat erfasst. Die Arbeit von Kramm et al., 2018, ist nach wie vor die aktuellste peer-reviewed Publikation zur Inzidenz der CTEPH in Deutschland.

Die geschätzte CTEPH-Prävalenz der WHO-Funktionsklassen I bis IV unter Erwachsenen liegt bei 38,8 pro 1 Million. Hierzu wurde die Inzidenz (5,7 pro 1 Million) multipliziert mit der mittleren Lebenserwartung ab Diagnosestellung (6,8 Jahre). Allerdings kommen dadurch weitere Unsicherheiten hinzu: Die mittlere Lebenserwartung ab Diagnosestellung (6,8 Jahre) bezieht sich auf 48 damals mutmaßlich inoperable japanische Patientinnen und Patienten mit CTEPH der Jahre 1980 bis 1998. Die Stichprobe war somit verhältnismäßig klein, und die Lebenserwartung und damit die Prävalenz könnte in einem Maße unterschätzt sein, in welchem eine CTEPH inzwischen früher erkannt (lead-time bias) bzw. insbesondere seit 2014 besser behandelt werden kann (Riociguat, Ballonangioplastien, etc.). Eine weitere Unsicherheit ergibt sich dadurch, dass von der WHO-Funktionsklassen-Verteilung der inzidenten CTEPH nicht unmittelbar auf die WHO-Funktionsklassen-Verteilung der prävalenten CTEPH geschlossen werden kann.

*Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

MSD geht aufgrund fehlender publizierter Daten von einer stabilen Prävalenz und Inzidenz unter Erwachsenen aus (Tabelle 3-2). Durch eine anhaltend frühere Diagnosestellung könnten die Inzidenz - und in der Folge auch die Prävalenz - steigen. Allerdings lässt sich dieser Effekt derzeit nicht quantifizieren.

Tabelle 3-2: Erwartete Prävalenz und Inzidenz der CTEPH der WHO-Funktionsklassen I bis IV unter Erwachsenen in den nächsten 5 Jahren.

	<b>Prävalenz pro 1 Million Erwachsene</b>	<b>Inzidenz pro 1 Million Erwachsene</b>
Erwachsene mit CTEPH der WHO-Funktionsklassen I bis IV (2021 – 2025)	38,8 <sup>a</sup>	5,7 <sup>b</sup>
<p>a: Inzidenz (5,7 pro 1 Million) multipliziert mit der mittleren Lebenserwartung ab Diagnosestellung (6,8 Jahre).</p> <p>b: Kerckhoff-Klinik, Medizinische Hochschule Hannover und Universitätsklinikum des Saarlandes, in Kombination mit Daten aus dem deutschen Arm des COMPERA-Registers (29). Insgesamt 84,6 % der Patienten mit WHO-Funktionsklassen II bis III, für welche Riociguat zugelassen ist. Insgesamt 49,7 % der Patienten mit inoperabler CTEPH, für welche Riociguat zugelassen ist. Hinzuzurechnen ist der nicht ausgewiesene Anteil von Patienten mit nach chirurgischer Behandlung persistierender oder rezidivierender CTEPH, für welchen Riociguat ebenfalls zugelassen ist.</p> <p>CTEPH: Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; WHO: Weltgesundheitsorganisation.</p>		

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

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

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – ([http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/Kennzahlen\\_und\\_Faustformeln\\_GKV\\_2001-2012\\_120903.pdf](http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf)). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-3: 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 <sup>®</sup> )	1.012 - 6.006	920 - 5.460
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quelle: (30)		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-3 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

MSD geht von einer stabilen Prävalenz in der Bevölkerung aus und nimmt im weiteren Verlauf Bezug auf die Zahlen des G-BA Beschlusses aus dem ersten Nutzenbewertungsverfahren zu Riociguat (2014) (30). Der G-BA äußerte sich in den dazugehörigen Tragenden Gründen zu den Patientenzahlen wie folgt: „Der G-BA legt dem Beschluss die in der Bewertung des IQWiG angegebenen Patientenzahlen zugrunde. Die Spannen berücksichtigen Unsicherheiten in der Datenlage und spiegeln die bei der Herleitung der Patientenzahlen erhaltenen minimalen und maximalen Werte wider. [...] Aufgrund der vorliegenden Unsicherheit der Datengrundlage ist eine präzisere Angabe nicht möglich“ (31).

Der G-BA legte dem Beschluss zu Riociguat aus dem Jahr 2014 zur Bestimmung der GKV-Zielpopulation den Rechenweg des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zugrunde (31). Laut dem IQWiG ist in Deutschland von einer



Inzidenz von 136 bis 803 erwachsenen Patienten der WHO-FK II und III mit inoperabler CTEPH oder persistierender oder rezidivierender CTEPH nach chirurgischer Behandlung auszugehen. Als Grundlage zieht das IQWiG die Berechnungen des pharmazeutischen Unternehmers heran, wobei zwei Faktoren angepasst werden. Zum einen berücksichtigt das IQWiG bei der Angabe der kumulativen Inzidenz der CTEPH zwei Jahre nach einer LE das 95 %-Konfidenzintervall (1,1 % bis 6,5 %), zum anderen wird der Anteil der Patienten, die eine pulmonale Endarteriektomie als nicht-medikamentöse Therapie verweigern zusätzlich der inoperablen Gruppe zugeordnet (8,4 % der Patienten, bei denen eine Operation potentiell durchführbar wäre). Auf Basis des angepassten Rechenweges kommt das IQWiG auf eine prävalente GKV-Zielpopulation für Riociguat von 924 bis 5.458 Patienten (32). Der G-BA rundet in den Tragenden Gründen diese Zahlen und weist schließlich folgende Spanne für die GKV-Zielpopulation von Riociguat im Anwendungsgebiet A aus:

Erwachsene Patienten mit CTEPH: ca. 920 bis 5.460.

Eine Hochrechnung der vom G-BA als GKV-Zielpopulation für Riociguat definierten Patientenanzahl auf die Gesamtpopulation Deutschlands führt zu einer Prävalenz von 1.012 bis 6.006 Patienten mit inoperabler CTEPH oder persistierender oder rezidivierender CTEPH nach chirurgischer Behandlung in der WHO-FK II bis III. Dabei wurden die Prävalenzzahlen des IQWiG mit dem Faktor 1,1 multipliziert, da in Deutschland rund 10 % der Bevölkerung privat versichert sind (32, 33).

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 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 3-4: 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®)	Erwachsene Patienten mit inoperabler oder nach chirurgischer Behandlung persistierender bzw. rezidivierender CTEPH zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit	Erheblich	920 – 5.460
CTEPH: Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-4 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.*

Der Zusatznutzen wird für alle erwachsenen Patienten mit inoperabler CTEPH oder persistierender oder rezidivierender CTEPH belegt.

### **3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Die für den Abschnitt 3.2 herangezogenen Quellen umfassen vornehmlich relevante Publikationen der vorliegenden Indikation aus Fachzeitschriften. Zudem wurden die Fachinformation und EMA-Dokumente zu Riociguat sowie Daten des GKV-Spitzenverbandes wie angegeben verwendet. Sämtliche Quellen sind im Textverlauf konkret benannt.

Für die Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2 wurden darüber hinaus die aktuelle Version der Anatomisch-therapeutisch-chemischen Klassifikation und der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10) des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) sowie des Fallkostenpauschalkataloges herangezogen. Ferner wurden auch Angaben aus der aktuellen ESC/ERS Leitlinie verwendet.

Als Grundlage für die Abschnitte 3.2.3 bis 3.2.5 dienten insbesondere die Unterlagen des G-BA und des IQWiG zum ersten Bewertungsverfahren von Riociguat aus dem Jahr 2014.

### 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. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *European heart journal*. 2016;37(1):67-119.
2. Riedel M, Stanek V, Widimsky J, Prerovsky I. Longterm follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest*. 1982;81(2):151-8.
3. Wilkens H, Guth S, Lankeit M. Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie. Diagnostik und individuelles therapeutisches Vorgehen. *Der Klinikarzt*. 2017;46(08):396-403.
4. Kim NH, Delcroix M, Jais X, Madani MM, Matsubara H, Mayer E, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1).
5. Guth S, Wiedenroth CB, Kramm T, Mayer E. Pulmonary endarterectomy for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Expert review of respiratory medicine*. 2016;10(6):673-84.
6. Wilkens H, Konstantinides S, Lang IM, Bunck AC, Gerges M, Gerhardt F, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): Updated Recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *International journal of cardiology*. 2018;272s:69-78.
7. Wilkens H, Konstantinides S, Lang I, Bunck AC, Gerges M, Gerhardt F, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2016. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*. 2016;141(S 01):S62-s9. Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie: Empfehlungen der Kölner Konsensus Konferenz 2016.
8. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, Mayer E, Jansa P, Ambroz D, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation*. 2011;124(18):1973-81.
9. Albani S, Biondi F, Stolfo D, Lo Giudice F, Sinagra G. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): what do we know about it? A comprehensive review of the literature. *Journal of cardiovascular medicine (Hagerstown, Md)*. 2019;20(4):159-68.
10. Kunieda T, Nakanishi N, Satoh T, Kyotani S, Okano Y, Nagaya N. Prognoses of primary pulmonary hypertension and chronic majorvessel thromboembolic pulmonary hypertension determined from cumulative survival curves. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*. 1999;38(7):543-6.
11. McLaughlin VV, Gaine SP, Howard LS, Leuchte HH, Mathier MA, Mehta S, et al. Treatment goals of pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(25 Suppl):D73-81.

12. Olschewski H, Hoepfer MM, Borst MM, Ewert R, Grunig E, Kleber FX, et al. Diagnostik und Therapie der chronischen pulmonalen Hypertonie. *Pneumologie*. 2006;60:749-71.
13. Olsson KM, Wiedenroth CB, Kamp JC, Breithecker A, Fuge J, Krombach GA, et al. Balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: the initial German experience. *Eur Respir J*. 2017;49(6).
14. Wiedenroth CB, Ghofrani HA, Adameit MSD, Breithecker A, Haas M, Kriechbaum S, et al. Sequential treatment with riociguat and balloon pulmonary angioplasty for patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Pulmonary circulation*. 2018;8(3):2045894018783996.
15. Mayer E, Klepetko W. Techniques and outcomes of pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2006;3(7):589-93.
16. Hoepfer MM. Pharmacological therapy for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society*. 2015;24(136):272-82.
17. Cannon JE, Su L, Kiely DG, Page K, Toshner M, Swietlik E, et al. Dynamic Risk Stratification of Patient Long-Term Outcome After Pulmonary Endarterectomy: Results From the United Kingdom National Cohort. *Circulation*. 2016;133(18):1761-71.
18. Claessen G, La Gerche A, Dymarkowski S, Claus P, Delcroix M, Heidbuchel H. Pulmonary vascular and right ventricular reserve in patients with normalized resting hemodynamics after pulmonary endarterectomy. *Journal of the American Heart Association*. 2015;4(3):e001602.
19. Richter MJ, Sommer N, Gall H, Voswinckel R, Seeger W, Mayer E, et al. Pulmonary Hemodynamic Response to Exercise in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension before and after Pulmonary Endarterectomy. *Respiration; international review of thoracic diseases*. 2015;90(1):63-73.
20. Madani M, Ogo T, Simonneau G. The changing landscape of chronic thromboembolic pulmonary hypertension management. *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society*. 2017;26(146).
21. Trudzinski FC, Maßmann A, Wilkens H. Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie - aktuelle Diagnostik und Therapie. *Der Pneumologe*. 2019;16:294-302.
22. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS) Version 2020. Kapitel 8 Nicht operative therapeutische Maßnahmen. 2020. Verfügbar unter: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/ops/kode-suche/opshtml2020/block-8-80...8-85.htm#code8-83>. [Zugriff am: 05.02.2020]
23. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). ICD-10-GM. Internationales statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision. German Modification. 2020.
24. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK). aG-DRG-Version 2020 und Pflegeerlöskatalog 2020. Fallpauschalen-Katalog gem. § 17b Abs. 1 S. 4 KHG, Katalog ergänzender Zusatzentgelte gem. § 17b Abs. 1 S. 7 KHG, Pflegeerlöskatalog gem. § 17b Abs. 4 S. 5 KHG. 2020.
25. GKV-Spitzenverband. Übersicht über die für 2019 gültigen Landesbasisfallwerte in den einzelnen Bundesländern. 2019. Verfügbar unter: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/krankenhaeuser/budgetverhandlungen/landesbasisfallwerte/KH\\_LBFW\\_2019\\_2019\\_04\\_03.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/krankenhaeuser/budgetverhandlungen/landesbasisfallwerte/KH_LBFW_2019_2019_04_03.pdf). [Zugriff am: 05.02.2020]

26. Belge C, Testelmans D, Buyse B, Delcroix M. Pulmonary arterial pressure predicts nocturnal hypoxemia in CTEPH patients. *European Respiratory Journal*. 2018;52:PA3108.
27. European Medicines Agency (EMA). Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorisation. 2014.
28. MSD SHARP & DOHME GMBH. Fachinformation Adempas® Filmtabletten. Stand Februar 2019.
29. Kramm T, Wilkens H, Fuge J, Schafers HJ, Guth S, Wiedenroth CB, et al. Incidence and characteristics of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Germany. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*. 2018;107(7):548-53.
30. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 – Riociguat. 2014. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2076/2014-10-16\\_AM-RL-XII\\_Riociguat\\_2014-05-01-D-103\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2076/2014-10-16_AM-RL-XII_Riociguat_2014-05-01-D-103_BAnz.pdf). [Zugriff am: 12.02.2020]
31. 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 - Riociguat. 2014. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2978/2014-10-16\\_AM-RL-XII\\_Riociguat\\_2014-05-01-D-103\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2978/2014-10-16_AM-RL-XII_Riociguat_2014-05-01-D-103_TrG.pdf). [Zugriff am: 05.02.2020]
32. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Riociguat – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V. 2014. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-494/2\\_Bewertung%20der%20Therapiekosten%20und%20Patientenzahlen%20IQWiG\\_Riociguat.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-494/2_Bewertung%20der%20Therapiekosten%20und%20Patientenzahlen%20IQWiG_Riociguat.pdf). [Zugriff am: 05.02.2020]
33. GKV-Spitzenverband. Die gesetzlichen Krankenkassen. 2019. Verfügbar unter: [https://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/kv\\_grundprinzipien/alle\\_gesetzlichen\\_krankenkassen/alle\\_gesetzlichen\\_krankenkassen.jsp](https://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/kv_grundprinzipien/alle_gesetzlichen_krankenkassen/alle_gesetzlichen_krankenkassen.jsp). [Zugriff am: 05.02.2020]

### 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 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 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 3-5: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe <sup>a</sup>	Behandlungsmodus <sup>a</sup>	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Riociguat	Für die Behandlung erwachsener Patienten der WHO-FK II bis III mit <ul style="list-style-type: none"> <li>• inoperabler CTEPH,</li> <li>• persistierender oder rezidivierender CTEPH nach chirurgischer Behandlung,</li> </ul> zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit.	3 x täglich Anfangsdosis: 1 mg Erhaltungsdosis: 2,5 mg	Kontinuierlich	365
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>b</sup></b>				
BSC – medikamentös (z. B. Antikoagulantien, Diuretika, Digitalis, Kalziumkanalblocker)	Erwachsene Patienten mit CTEPH	Kontinuierlich, patientenindividuell unterschiedlich	Kontinuierlich	365
BSC – nicht medikamentös: (Sauerstofflangzeittherapie)	Erwachsene Patienten mit CTEPH	Kontinuierlich, patientenindividuell unterschiedlich	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: Fachinformation der benannten Produkte; Abschnitte 4.1 und 4.2.</p> <p>b: Als BSC wird vom G-BA und den Leitlinienempfehlungen diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Zur unterstützenden Therapie bei einer CTEPH stehen z. B. orale Antikoagulantien, Diuretika, Digitalis, Kalziumkanalblocker bzw. eine Sauerstofflangzeittherapie zur Verfügung.</p> <p>BSC: Best Supportive Care; CTEPH: Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; FK: Funktionsklasse; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; WHO: World Health Organization</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

BSC soll als zVT die bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleisten. Die

ESC/ERS-Leitlinie schlägt als unterstützende Maßnahmen eine lebenslange therapeutische Antikoagulation, eine Diuretikagabe sowie bei Hypoxämie eine Sauerstofflangzeittherapie vor.

Die Angaben in Tabelle 3-5 wurden der Fachinformation zu Riociguat entnommen.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 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 3-5). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-6: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe<sup>a</sup></b>	<b>Behandlungsmodus<sup>a</sup></b>	<b>Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)</b>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Riociguat	Für die Behandlung erwachsener Patienten der WHO-FK II bis III mit <ul style="list-style-type: none"> <li>• inoperabler CTEPH,</li> <li>• persistierender oder rezidivierender CTEPH nach chirurgischer Behandlung,</li> </ul> zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit.	3 x täglich Anfangsdosis: 1 mg Erhaltungsdosis: 2,5 mg	365



Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe <sup>a</sup>	Behandlungsmodus <sup>a</sup>	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>b</sup></b>			
BSC – medikamentös (z. B. Antikoagulantien, Diuretika, Digitalis, Kalziumkanalblocker)	Erwachsene Patienten mit CTEPH	Kontinuierlich, patientenindividuell unterschiedlich	365
BSC – nicht medikamentös: (Sauerstofflangzeittherapie)	Erwachsene Patienten mit CTEPH	Kontinuierlich, patientenindividuell unterschiedlich	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: Fachinformation der benannten Produkte; Abschnitte 4.1 und 4.2.</p> <p>b: Als BSC wird vom G-BA und den Leitlinienempfehlungen diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Zur unterstützenden Therapie bei einer CTEPH stehen z. B. orale Antikoagulantien, Diuretika, Digitalis, Kalziumkanalblocker bzw. eine Sauerstofflangzeittherapie zur Verfügung.</p> <p>BSC: Best Supportive Care; CTEPH: Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; FK: Funktionsklasse; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; WHO: World Health Organization</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-7: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe <sup>a</sup>	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) <sup>a</sup>	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) <sup>a</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Riociguat	Für die Behandlung erwachsener Patienten der WHO-FK II bis III mit <ul style="list-style-type: none"> <li>• inoperabler CTEPH,</li> <li>• persistierender oder rezidivierender CTEPH nach chirurgischer Behandlung,</li> </ul> zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit.	365	3 x 2,5 mg täglich	608 DDD (DDD = 4,5 mg) 2.737,5 mg (1.095 Filmtabletten à 2,5 mg)
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>b</sup></b>				
BSC – medikamentös (z. B. Antikoagulantien, Diuretika, Digitalis, Kalziumkanalblocker)	Erwachsene Patienten mit CTEPH	365	Patientenindividuell unterschiedlich	
BSC – nicht medikamentös: (Sauerstofflangzeittherapie)	Erwachsene Patienten mit CTEPH	365	Patientenindividuell unterschiedlich	
<p>a: Fachinformation der benannten Produkte; Abschnitte 4.1 und 4.2.</p> <p>b: Als BSC wird vom G-BA und den Leitlinienempfehlungen diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Zur unterstützenden Therapie bei einer CTEPH stehen z. B. orale Antikoagulantien, Diuretika, Digitalis, Kalziumkanalblocker bzw. eine Sauerstofflangzeittherapie zur Verfügung.</p> <p>BSC: Best Supportive Care; CTEPH: Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; FK: Funktionsklasse; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; WHO: World Health Organization</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 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).

Die in Tabelle 3-7 ausgewiesenen 365 Behandlungstage pro Jahr gelten in einheitlicher Weise für alle zu berücksichtigenden Wirkstoffe, da es sich bei der CTEPH um eine Erkrankung handelt, die eine fortlaufende Behandlung erforderlich macht. Die Angaben zu den definierten Tagesdosen (DDD) für Riociguat wurden der amtlichen Fassung des Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen (ATC)-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2020 entnommen (1). Diese betragen für Riociguat (ATC-Code: C02KX05) 4,5 mg.

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

Geben Sie in Tabelle 3-8 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.

Tabelle 3-8: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Riociguat (ADEMPAS®)	9.001,41 € (294 Filmtabletten à 2 oder 2,5 mg)	8.999,64 € <sup>a</sup> (1,77 € <sup>b</sup> )
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>c</sup></b>		
BSC – medikamentös (z. B. Antikoagulantien, Diuretika, Digitalis, Kalziumkanalblocker)	Patientenindividuell unterschiedlich	

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
BSC – nicht medikamentös: (Sauerstofflangzeittherapie)	Patientenindividuell unterschiedlich <sup>d</sup>	
<p>Preisangaben nach Lauer-Taxe Stand 01.01.2020</p> <p>a: Kosten der GKV nach Abzug der gesetzlichen Rabatte</p> <p>b: Apothekenrabatt</p> <p>c: Als BSC wird vom G-BA und den Leitlinienempfehlungen diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Zur unterstützenden Therapie bei einer CTEPH stehen z. B. orale Antikoagulantien, Diuretika, Digitalis, Kalziumkanalblocker bzw. eine Sauerstofflangzeittherapie zur Verfügung.</p> <p>d: Die verschiedenen Bestandteile der Sauerstofflangzeittherapie sind in Tabelle 3-10 aufgeführt.</p> <p>BSC: Best Supportive Care; CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung</p>		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Handelsformen und Apothekenverkaufspreise je Packungsgröße wurden der Lauer-Taxe zum Stand vom 01.01.2020 entnommen. Zur Ermittlung der Kosten für die GKV nach Abzug der gesetzlichen Rabatte wurden, sofern zutreffend, berücksichtigt:

- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V in Höhe von 1,77 € je Packung

In der Aufstellung wurden Packungen, die nicht im Vertrieb sind 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 Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe <sup>a</sup>	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
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Riociguat	Für die Behandlung erwachsener Patienten der WHO-FK II bis III mit <ul style="list-style-type: none"> <li>• inoperabler CTEPH,</li> <li>• persistierender oder rezidivierender CTEPH nach chirurgischer Behandlung,</li> </ul> zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit.	Nicht zutreffend		
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>b</sup></b>				
BSC – medikamentös (Antikoagulantien, Diuretika, Digitalis, Kalziumkanalblocker)	Erwachsene Patienten mit CTEPH	Nicht zutreffend		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe <sup>a</sup>	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
BSC – nicht medikamentös: (Sauerstofflangzeittherapie)	Erwachsene Patienten mit CTEPH	Patientenindividuell unterschiedlich		
<p>a: Fachinformation der benannten Produkte; Abschnitte 4.1 und 4.2.  b: Als BSC wird vom G-BA und den Leitlinienempfehlungen diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Zur unterstützenden Therapie bei einer CTEPH stehen z. B. orale Antikoagulantien, Diuretika, Digitalis, Kalziumkanalblocker bzw. eine Sauerstofflangzeittherapie zur Verfügung.  BSC: Best Supportive Care; CTEPH: Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie;  FK: Funktionsklasse; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; WHO: World Health Organization</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Die Sauerstofflangzeittherapie (LTOT) ist für Patienten mit CTEPH im Rahmen der bestmöglichen, patientenindividuell optimierten, unterstützenden Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität eine wichtige Therapieoption. Nach der ESC/ERS Leitlinie wird für Patienten mit einer chronischen Hypoxämie ( $pO_2 < 60$  mmHg) eine LTOT empfohlen (Class I) (2). Solche Hypoxämien treten bei CTEPH Patienten häufig auf (3).

Für die häusliche und mobile Sauerstofflangzeittherapie stehen verschiedene Versorgungssysteme zur Verfügung. In der Versorgung kommen neben Flüssigsauerstoff-Systemen und Sauerstoff-Druckflaschen auch verschiedene Sauerstoffkonzentratoren-Systeme zum Einsatz (4). Auf die unterschiedlichen Versorgungssysteme wird im Folgenden eingegangen.

#### *Flüssigsauerstoff*

Ein Flüssigsauerstoff-System besteht aus einem stationären Vorratsbehälter (meist 45 l Füllvolumen), welcher vom Gashersteller direkt mit flüssigem Sauerstoff ( $-193$  °C) befüllt wird. Die Sauerstoffversorgung erfolgt mittels eines Druckreglers, welcher direkt an den Vorratsbehälter angeschlossen ist, oder durch kleinere tragbare Behälter mit einem Volumen von 0,5 l bzw. 1,2 l. Das Abfüllen des Flüssigsauerstoffs erfolgt durch den Patienten. Je nach Bedarf sowie in Abhängigkeit vom Volumen des tragbaren Systems kann die Versorgung mit Sauerstoff für mehrere Stunden sichergestellt werden. Neben einer Sauerstoffversorgung mit einem kontinuierlichen Fluss besteht auch die Möglichkeit, entsprechende Demand- oder Trigger-Systeme einzusetzen, die den Sauerstoffverbrauch reduzieren. Hierbei besteht die Gefahr einer Unterversorgung des Patienten.

Ein Liter flüssiger Sauerstoff ergibt bei einer Umgebungstemperatur von 20 °C ein Volumen von 860 Litern Sauerstoffgas. Ein Vorratsbehälter mit 45 l fasst somit 37.800 l Sauerstoffgas. In Abhängigkeit von der thermischen Behälterisolation gehen dem System zwischen 0,5 - 0,7 l Flüssigsauerstoff pro Tag auf Grund von Spontanverdampfung verloren (4-6).

#### *Sauerstoff-Druckflaschen*

Die Versorgung des Patienten mit reinem Sauerstoffgas kann auch über Druckflaschen erfolgen. Diese eignen sich in Abhängigkeit der Flaschengröße für eine stationäre oder mobile Sauerstoffversorgung. Zum Einsatz kommen Druckflaschen mit einem Fassungsvermögen zwischen 0,8 und 50 l bei einem Fülldruck von in der Regel 200 bar. Aufgrund der aufwendigen Logistik sowie den hohen Kosten werden andere Systeme zur Sauerstofflangzeittherapie bevorzugt. Um die Mobilität des Patienten zu erhalten, werden in einigen Fällen Druckflaschen mit einem geringeren Volumen (0,8 - 2 l) in Kombination mit einem häuslichen Konzentrator genutzt. Da die Kapazität der Flaschen jedoch recht gering ist, kann nur für eine begrenzte Zeit eine Sauerstoffversorgung garantiert werden. Für den mobilen Einsatz haben sich verschiedene Tragehilfen etabliert. Es besteht auch hier die Möglichkeit, Demand- oder Trigger-Systeme einzusetzen, die den Sauerstoffverbrauch reduzieren (4, 5).

#### *Sauerstoffkonzentratoren*

Sauerstoffkonzentratoren absorbieren mit Hilfe eines Kompressors kontinuierlich Umgebungsluft und verdichten und pressen diese durch Molekularsiebe oder -filter, mit deren Hilfe der in der Luft vorhandene Stickstoff abgetrennt/gefilitert wird. Der so aufbereitete Sauerstoff wird in einem angeschlossenen Überdruckbehälter gesammelt und ist vollkommen trocken. Daher sollte dieser entweder am Gerät oder am Ende der Patientenzuleitung befeuchtet werden (z. B. mithilfe eines Sprudelbefeuchters) (5).

Neben stationären Konzentratoren, die ausschließlich für den Heimgebrauch geeignet sind, gibt es auch transportable sowie tragbare Konzentratoren. Diese kommen je nach Bedarf und Mobilitätsgrad des Patienten zum Einsatz (6).

Die Auswahl des optimalen Systems richtet sich nach dem patientenindividuellen Mobilitätsstatus, welcher aufrechtzuerhalten ist, um die Gesundheit des Patienten nicht weiter zu verschlechtern (5).

Je nach Konzentratoren-System bestehen unterschiedliche Leistungsgrenzen. Stationäre Konzentratoren liefern durchschnittlich ca. 3 - 5 l/min, während transportable und tragbare maximal 3 - 4 l/min leisten können. Es muss berücksichtigt werden, dass auf Grund unterschiedlicher technischer Spezifikationen nicht ohne weiteres von einer vergleichbaren Oxygenisierung des Patienten ausgegangen werden kann. Mobile Konzentratoren sind in der Regel nicht für Patienten geeignet, die einen kontinuierlichen sowie höheren Sauerstoffbedarf (> 4 l/min) haben (7).

Bei der Nutzung von Konzentratoren ist es erforderlich, dass die Applikationssysteme aus hygienischen Gründen regelmäßig ausgetauscht werden. Die zuführenden Schläuche sollten ca.

alle sechs Monate, eventuell öfter, ausgetauscht werden; Materialien wie Sauerstoffkanülen/-brillen ca. einmal monatlich, gegebenenfalls öfter (5).

Die im Rahmen einer Sauerstofflangzeittherapie anfallenden Stromkosten durch den Konzentrator können der Krankenkasse in Rechnung gestellt werden (6).

Für die Sauerstofflangzeittherapie stehen dem Patienten in Abhängigkeit des Mobilitätsgrads verschiedene Versorgungsoptionen zur Verfügung. Dabei zeigt sich, dass für alltagsmobile Patienten in der Regel eine Kombination unterschiedlicher Systeme zum Einsatz kommt (5-7):

- Stationärer Sauerstoffkonzentrator + tragbare Gasdruckflaschen.
- Stationärer Sauerstoffkonzentrator + stationäres Flüssigsauerstoff-System + passende Behälter für den mobilen Einsatz.
- Stationärer Sauerstoffkonzentrator + tragbarer und/oder transportabler Sauerstoffkonzentrator.
- Flüssigsauerstoffversorgung als Komplettversorgung mit passenden Behältern für den mobilen Einsatz.
- Flüssigsauerstoffversorgung + tragbarer und/oder transportabler Sauerstoffkonzentrator.
- Homefill-Stationen mit Gasdruckflaschen mit passenden Druckflaschen für Sauerstoffgas.

Aufgrund der vielen versorgungstechnischen Möglichkeiten einer Sauerstofflangzeittherapie und der sehr unterschiedlichen Mobilitätsbedürfnisse sowie auch der Beurteilung der gesundheitlichen Möglichkeiten der einzelnen Patienten bedarf es einer differenzierten Betrachtung bei der Verordnung von Geräten für die erfolgreiche Therapie (6).

Eine selektive Auswahl von Geräten und Versorgungssystemen wäre daher nicht angebracht - die Auswahl der Sauerstofflangzeittherapie bzw. Versorgungsform erfolgt patientenindividuell.

Tabelle 3-10: Erstattungsfähige Bestandteile einer Sauerstofflangzeittherapie im Rahmen einer bestmöglichen, patientenindividuell optimierten, unterstützenden Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität bei Patienten mit CTEPH

<b>Bezeichnung der GKV-Leistung</b>	<b>Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen / Verbrauch pro Gabe</b>
<b>Versorgungssysteme mit Flüssigsauerstoff</b>	
Sauerstoffbehältersysteme (Flüssiggas), stationär	Einmalig pro Neuanschaffung
Mobile Flüssiggasbehälter	Einmalig pro Neuanschaffung



<b>Bezeichnung der GKV-Leistung</b>	<b>Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen / Verbrauch pro Gabe</b>
Auslieferung/Einlagerung der Versorgungssysteme	Einmalig pro Neuanschaffung
Befüllung des stationären Behältersystems	Kontinuierlich, in Abhängigkeit vom patientenindividuellen Verbrauch
<b>Versorgungssysteme mit Sauerstoff-Druckflaschen</b>	
Sauerstoff-Druckflaschen mit ggf. einer Homefill-Station	Einmalig pro Neuanschaffung
Befüllung oder Austausch der vorhandenen Druckflaschen	Kontinuierlich, in Abhängigkeit vom patientenindividuellen
<b>Versorgungssysteme mit Sauerstoffkonzentratoren</b>	
Stationäre Konzentratoren mit ggf. einer Homefill-Station	Einmalig pro Neuanschaffung
Transportable Konzentratoren	Einmalig pro Neuanschaffung
Tragbare Konzentratoren	Einmalig pro Neuanschaffung
Auslieferung/Einlagerung der Versorgungssysteme	Einmalig pro Neuanschaffung
Wartung, ggf. Reparatur	Wartung 1-2-mal jährlich, Reparatur nach Bedarf und Umfang individuell
Stromkosten	Kontinuierlich, abhängig von Betriebsdauer und Leistungsstufe
<b>Leistungen unabhängig vom jeweiligen System</b>	
Demand- und Trigger-Systeme	Einmalig pro Neuanschaffung
Tragehilfe für mobile Versorgungssysteme	Einmalig pro Neuanschaffung
Applikationssysteme (z. B. Sauerstoffnasensonden, -brillen, -masken)	Regelmäßig Austausch, patientenindividuell
Systeme zum Anfeuchten des Sauerstoffs (z. B. Sprudelbefeuchter)	Einmalig pro Neuanschaffung
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung	

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-9 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 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Kosten pro Leistung in Euro</b>
Komponenten/Leistungen der Sauerstofflangzeittherapie (vgl. Tabelle 3-10)	Patientenindividuell unterschiedlich
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung	

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Um eine patientenindividuell optimierte Sauerstofflangzeittherapie zu ermöglichen, muss auf die unterschiedlichen Bedürfnisse eines Patienten eingegangen werden. Wie zuvor beschrieben, kommen verschiedene Versorgungssysteme sowie Kombinationen dieser Systeme zum Einsatz. Die Kosten können somit variieren und müssen im Einzelfall betrachtet werden.

*Geben Sie in Tabelle 3-12 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-9 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-11 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-3 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-4 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe <sup>a</sup>	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Riociguat	Für die Behandlung erwachsener Patienten der WHO-FK II bis III mit <ul style="list-style-type: none"> <li>• inoperabler CTEPH,</li> <li>• persistierender oder rezidivierender CTEPH nach chirurgischer Behandlung,</li> </ul> zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit.	Nicht zutreffend		
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>b</sup></b>				
BSC – medikamentös (Antikoagulantien, Diuretika, Digitalis, Kalziumkanalblocker)	Erwachsene Patienten mit CTEPH	Nicht zutreffend		
BSC – nicht medikamentös: (Sauerstofflangzeittherapie)	Erwachsene Patienten mit CTEPH	Patientenindividuell unterschiedlich <sup>c</sup>		
<p>a: Fachinformation der benannten Produkte; Abschnitte 4.1 und 4.2.</p> <p>b: Als BSC wird vom G-BA und den Leitlinienempfehlungen diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Zur unterstützenden Therapie bei einer CTEPH stehen z. B. orale Antikoagulantien, Diuretika, Digitalis, Kalziumkanalblocker bzw. eine Sauerstofflangzeittherapie zur Verfügung.</p> <p>c: Die verschiedenen Bestandteile der Sauerstofflangzeittherapie sind in Tabelle 3-10 aufgeführt.</p> <p>Zielpopulation: 920 - 5.460</p> <p>BSC: Best Supportive Care; CTEPH: Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; FK: Funktionsklasse; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; WHO: World Health Organization</p>				

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-13 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-3, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-4) aus. 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 3-13: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe <sup>a</sup>	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>b</sup>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Riociguat	Für die Behandlung erwachsener Patienten der WHO-FK II bis III mit <ul style="list-style-type: none"> <li>• inoperabler CTEPH,</li> <li>• persistierender oder rezidivierender CTEPH nach chirurgischer Behandlung,</li> </ul> zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit.	33.519,07 € (8.999,64€ / 294 * 3 * 365)	30.837.541,96 € - 183.014.107,71 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe <sup>a</sup>	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>b</sup>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>c</sup></b>			
BSC – medikamentös (Antikoagulantien, Diuretika, Digitalis, Kalziumkanalblocker)	Erwachsene Patienten mit CTEPH	Patientenindividuell unterschiedlich	
BSC – nicht medikamentös: (Sauerstofflangzeittherapie)	Erwachsene Patienten mit CTEPH	Patientenindividuell unterschiedlich <sup>d</sup>	
<p>a: Fachinformation der benannten Produkte; Abschnitte 4.1 und 4.2.</p> <p>b: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-3, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-4 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>c: Als BSC wird vom G-BA und den Leitlinienempfehlungen diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Zur unterstützenden Therapie bei einer CTEPH stehen z. B. orale Antikoagulantien, Diuretika, Digitalis, Kalziumkanalblocker bzw. eine Sauerstofflangzeittherapie zur Verfügung.</p> <p>d: Die verschiedenen Bestandteile der Sauerstofflangzeittherapie sind in Tabelle 3-10 aufgeführt. Zielpopulation: 920 - 5.460</p> <p>BSC: Best Supportive Care; CTEPH: Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; FK: Funktionsklasse; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; WHO: World Health Organization</p>			

### 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.*

#### Versorgungsanteile

Riociguat ist eine in der praktischen Anwendung bewährte zugelassene medikamentöse Therapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten der WHO-FK II bis III mit inoperabler CTEPH bzw. mit nach chirurgischer Behandlung persistierender oder rezidivierender CTEPH zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit.

Welche Versorgungsanteile für Riociguat innerhalb des Anwendungsgebiets CTEPH zu erwarten sind, wird durch eine Reihe von Faktoren beeinflusst:

1. Die wahre Größe der GKV-Zielpopulation. Bisher ist nur eine Abschätzung der Spannweite möglich (ca. 920 bis 5.460 Patienten), da verlässliche Daten zur Prävalenz und Inzidenz der CTEPH in Deutschland fehlen.
2. Medikamentöse Entwicklungsprogramme im Bereich CTEPH: Für Macitentan wurde im August 2018 ein Antrag auf Zulassung für inoperable CTEPH Patienten bei der EMA eingereicht. Der Antrag wurde im November 2019 jedoch wieder zurückgezogen (8). Für Treprostinil wurde im März 2019 ein Antrag auf Zulassung bei der EMA gestellt (9).
3. Off-label Einsatz von nur für die PAH zugelassenen Arzneimitteln: Es wurde bei einer prospektiven Studie in 2016 gezeigt, dass bei neudiagnostizierten Patienten in Deutschland zwar 81,1 % der medikamentös behandelten Patienten Riociguat erhielten, die restlichen 18,9 % erhielten jedoch nur für PAH zugelassene off-label Therapien (10).
4. Der künftige Stellenwert von nicht-medikamentösen Verfahren, z. B. der nicht-invasiven BPA.

In der Gesamtschau ist derzeit nicht quantifizierbar, welche Versorgungsanteile für Riociguat innerhalb der Spannweite von ca. 920 bis 5.460 Patienten zu erwarten sind.

### **Kontraindikation**

Entsprechend der Fachinformation ist die gleichzeitige Gabe von Riociguat mit einem PDE-5-Hemmer (z. B. Sildenafil, Tadalafil) kontraindiziert. Weitere Einschränkungen des Einsatzes von Riociguat bestehen bei schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C), Schwangerschaft, einer gleichzeitigen Anwendung von Nitraten oder Stickstoffmonoxid-Donatoren (z. B. Amylnitrit) in jeglicher Form einschließlich bestimmter Drogen (sog. Poppers), bei Patienten 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. einen der sonstigen Bestandteile (11).

### **Therapieabbrüche**

In den CHEST-1/CHEST-2 Studien gab es unter Riociguat im Laufe von 28 Monaten kaum Therapieabbrüche wegen fehlender Wirksamkeit (2,9 % der Patienten) oder unerwünschter Ereignisse (4,0 % der Patienten). Es kann daher von einer hohen Nachhaltigkeit der Vorteile sowie von einer hohen Langzeitverträglichkeit von Riociguat ausgegangen werden.

### **Patientenpräferenz**

Mit Riociguat steht Patienten mit inoperabler oder nach chirurgischer Behandlung persistierender bzw. rezidivierender CTEPH erstmals eine zugelassene medikamentöse Therapieoption zur Verfügung. Riociguat ist eine Therapieoption, von welcher die Patienten spürbar über 24 Wochen profitieren, wie maximal konservative Imputationen zu Woche 24 für den Kontrollarm der CHEST-1 Studie belegen. Riociguat ist einfach oral anzuwenden, kann

patientenindividuell dosiert werden und erfordert keine regelmäßigen Tests (z. B. Leberfunktionstests).

Neben der Verlangsamung der Progredienz der Erkrankung ist die Erhaltung oder Verbesserung der Lebensqualität bei Patienten mit CTEPH 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 signifikanten, großen Verbesserung des Gesundheitszustandes (EQ-5D VAS) unter Riociguat in der CHEST-1 Studie (siehe auch Modul 4A).

### **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.*

Inwieweit in Zukunft weitere Arzneimittel zur Verfügung stehen werden, welche Einfluss auf den Versorgungsanteil von Riociguat in der Zielpopulation von Riociguat nehmen könnten, lässt sich derzeit nicht abschätzen (siehe oben).

### **3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Die für den Abschnitt 3.3 herangezogenen Quellen umfassen vornehmlich die Fachinformationen der relevanten Arzneimittel. Die Bestimmung der durchschnittlichen Jahresverbräuche erfolgte anhand der aktuellen amtlichen Fassung des ATC-Index des DIMDI. Die Bestimmung der Kosten basiert auf aktuellen Informationen der Lauer-Taxe. Für die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden die aktuelle ESC/ERS Leitlinie und relevante Publikationen zur Sauerstofflangzeittherapie aus Fachzeitschriften herangezogen. Ferner wurden von der EMA veröffentlichte Dokumente für die Ausführungen hinsichtlich der Versorgungsanteile verwendet. Sämtliche Quellen sind im Textverlauf konkret benannt.

### **3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WiDO), Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2020. Verfügbar unter: [https://www.wido.de/fileadmin/Dateien/Dokumente/Publikationen/Produkte/Arzneimittel-Klassifikation/wido\\_arz\\_amtl\\_atc-index\\_2020\\_1219.zip](https://www.wido.de/fileadmin/Dateien/Dokumente/Publikationen/Produkte/Arzneimittel-Klassifikation/wido_arz_amtl_atc-index_2020_1219.zip). [Zugriff am: 04.02.2020]
2. Galie N, Humbert M, Vachery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *European heart journal*. 2016;37(1):67-119.
3. Belge C, Testelmans D, Buyse B, Delcroix M. Pulmonary arterial pressure predicts nocturnal hypoxemia in CTEPH patients. *European Respiratory Journal*. 2018;52:PA3108.
4. Magnussen H, Kirsten AM, Kohler D, Morr H, Sitter H, Worth H. Leitlinien zur Langzeit-Sauerstofftherapie. Deutsche Gesellschaft Für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. *Pneumologie*. 2008;62(12):748-56.
5. Lang H. Kapitel 17 - Sauerstofftherapie. In: *Außerklinische Beatmung*; Springer; 2017.
6. Deutsche Sauerstoffliga LOT e.v. Leitliniengerechte O<sub>2</sub>-Versorgung - Welches Gerät für welchen Patienten? 2013.



7. Koehler U, Hildebrandt O, Jerrentrup L, Koehler KI, Kianinejad P, Sohrabi K, et al. Die Langzeit-Sauerstoff-Therapie (LTOT) - Was sollten Arzt, Versorger und Krankenkasse wissen? *Pneumologie*. 2014;68(3):193-8.
8. Janssen-Cilag International NV. Withdrawal of Type II variation EMEA/H/C/002697/II/0029 for Opsumit (macitentan). 2019.
9. European Medicines Agency (EMA). Applications for new human medicines under evaluation by the Committee for Medicinal Products for Human Use. 2019.
10. Kramm T, Wilkens H, Fuge J, Schafers HJ, Guth S, Wiedenroth CB, et al. Incidence and characteristics of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Germany. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*. 2018;107(7):548-53.
11. MSD SHARP & DOHME GMBH. Fachinformation Adempas® Filmtabletten. Stand Februar 2019.

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die folgenden Anforderungen ergeben sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation (1).

Adempas<sup>®</sup> ist indiziert bei:

#### Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH)

Adempas<sup>®</sup> ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten der WHO-Funktionsklassen (FK) II bis III mit

- inoperabler CTEPH,
- persistierender oder rezidivierender CTEPH nach chirurgischer Behandlung,

zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit.

#### Pulmonal arterielle Hypertonie (PAH)

Adempas<sup>®</sup>, als Monotherapie oder in Kombination mit Endothelin-Rezeptorantagonisten, ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklassen (FK) II bis III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit.

Die Wirksamkeit wurde in einer PAH Population einschließlich Ätiologien einer idiopathischen oder hereditären PAH oder einer mit einer Bindegewebserkrankung assoziierten PAH nachgewiesen.

Adempas<sup>®</sup> wird oral eingenommen.

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

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

Folgende Patientengruppen sind von der Behandlung mit Adempas<sup>®</sup> auszuschließen:

- Patienten mit einem systolischen Blutdruck < 95 mmHg bei Behandlungsbeginn

- Patienten mit pulmonaler Hypertonie verbunden mit idiopathischen interstitiellen Pneumonien (PH-IIP)
- Patienten mit einer schweren Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C)
- Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Adempas<sup>®</sup> ist während der Schwangerschaft kontraindiziert. Frauen im gebärfähigen Alter müssen daher eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Monatliche Schwangerschaftstests werden empfohlen.

Folgende Arzneimittel dürfen nicht gleichzeitig mit Adempas<sup>®</sup> angewendet werden: PDE-5-Hemmer (wie z. B. Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil); Nitrate oder Stickstoffmonoxid-Donatoren (wie z. B. Amylnitrit) in jeglicher Form einschließlich bestimmter Drogen, sog. „Poppers“.

### **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 Bindegewebserkrankungen. Die Anwendung von Riociguat bei anderen Formen der PAH, die nicht in Studien untersucht wurden, wird nicht empfohlen.

Bei chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie ist die pulmonale Endarteriektomie die Therapie der Wahl, da sie eine potenziell kurative Option ist. Entsprechend der üblichen medizinischen Praxis sollte eine Begutachtung der Operabilität durch Experten vor der Behandlung mit Riociguat durchgeführt werden.

#### 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. 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 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. Da ein höheres Hypotonierisiko bei diesen Patienten besteht, ist bei der individuellen Dosistitration besondere Vorsicht geboten.

### Leberfunktionsstörung

Es liegen keine Erfahrungen zu Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) vor; Riociguat ist bei diesen Patienten kontraindiziert. Daten zur Pharmakokinetik zeigen, dass bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh B) eine höhere Riociguat-Exposition beobachtet wurde. 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

Adempas® ist während der Schwangerschaft kontraindiziert. 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.

### 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 Abbaewege 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.
- 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 Adempas 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.
- Bei Patienten, die stabile Dosen von Adempas 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. 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.

Das medizinische Fachpersonal wird zur Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung über das nationale Meldesystem aufgefordert, um eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels zu ermöglichen.

### **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.

#### *Dosistitration*

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 1 mg dreimal täglich für 2 Wochen. Die Tabletten sollten dreimal täglich im Abstand von etwa 6 bis 8 Stunden eingenommen werden.

Die Dosis sollte alle 2 Wochen um 0,5 mg dreimal täglich bis zu maximal 2,5 mg dreimal täglich erhöht werden, sofern der systolische Blutdruck  $\geq 95$  mmHg beträgt und der Patient keine Anzeichen oder Symptome einer Hypotonie aufweist. Bei einigen PAH-Patienten kann bei einer Dosis von 1,5 mg dreimal täglich möglicherweise ein angemessenes Ansprechen bezüglich der 6-Minuten-Gehstrecke (6MWD) erreicht werden. Fällt der systolische Blutdruck unter 95 mmHg, sollte die Dosis beibehalten werden, sofern der Patient keine Anzeichen oder Symptome einer Hypotonie aufweist. Wenn der systolische Blutdruck während der Titrationsphase unter 95 mmHg fällt und der Patient zudem Anzeichen oder Symptome einer Hypotonie aufweist, sollte die zu diesem Zeitpunkt gegebene Dosis um 0,5 mg dreimal täglich verringert werden.

#### *Erhaltungsdosis*

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

Bei einer Unverträglichkeit sollte jederzeit eine 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 dreimal täglich für 2 Wochen begonnen und nach demselben Dosistitrationsschema wie oben beschrieben fortgesetzt werden.

*Umstellungen zwischen Phosphodiesterase-5- (PDE-5)-Hemmern und Riociguat*

Sildenafil muss mindestens 24 Stunden vor der Anwendung von Riociguat abgesetzt werden. Tadalafil muss mindestens 48 Stunden vor der Anwendung von Riociguat abgesetzt werden. Riociguat muss mindestens 24 Stunden vor der Anwendung eines PDE-5-Hemmers abgesetzt werden. Es wird empfohlen, nach jeder Umstellung auf Anzeichen und Symptome einer Hypotonie zu achten.

*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.

*Leberfunktionsstörung*

Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (ChildPugh C) wurden nicht untersucht, daher ist die Anwendung von Adempas® bei diesen Patienten kontraindiziert. Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (ChildPugh B) wiesen eine höhere Arzneimittel-Exposition auf. Bei der individuellen Dosistitration ist besondere Vorsicht geboten.

*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 Adempas® bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Patienten mit leichter und mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 80-30 ml/min) wiesen eine höhere Arzneimittel-Exposition auf. Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung besteht ein erhöhtes Hypotonierisiko, daher ist bei der individuellen Dosistitration besondere Vorsicht geboten.

*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*

Bei Beginn der Behandlung mit Adempas bei Patienten, die eine Therapie mit stabilen Dosen starker „Multi-Pathway-Inhibitoren“ für CYP-Proteine und P-Gp/BCRP, wie Azol-Antimykotika (z. B. Ketoconazol, Posaconazol, Itraconazol) oder HIV-Protease-Inhibitoren (z. B. Ritonavir) erhalten, sollte eine Anfangsdosis von 0,5 mg dreimal 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 Adempas-Dosen von 1,0 mg oder mehr behandelt werden, sollte eine Dosisverringerung in Betracht gezogen werden, wenn der Patient Anzeichen oder Symptome einer Hypotonie entwickelt.

### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Riociguat bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine klinischen Daten vor. Präklinische Daten zeigen eine unerwünschte Wirkung auf das Knochenwachstum. Bis zum Vorliegen weiterer Informationen zur Bedeutung dieser Befunde sollte die Anwendung von Riociguat bei Kindern und sich im Wachstum befindlichen Jugendlichen vermieden werden.

### *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 dreimal täglich kann bei Patienten, die rauchen oder während der Behandlung mit dem Rauchen beginnen, erforderlich sein.

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

### **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 die erhöhte Wahrscheinlichkeit einer Blutung im Bereich der Atemwege, insbesondere bei Patienten, die eine Therapie mit Antikoagulanzen erhalten. Eine sorgfältige Überwachung von Patienten, die entsprechend der üblichen medizinischen Praxis antikoaguliert werden, wird empfohlen.

Im Falle einer Blutung im Bereich der Atemwege sollte der verschreibende Arzt regelmäßig eine Nutzen-Risiko-Analyse hinsichtlich der Fortsetzung der Behandlung durchführen.

Die gleichzeitige Anwendung von Riociguat mit starken CYP1A1-Inhibitoren, wie dem Tyrosinkinase-Hemmer Erlotinib, und starken P-Glykoprotein (P-Gp)/Breast Cancer Resistance-Protein (BCRP)-Inhibitoren, wie dem Immunsuppressivum Ciclosporin A, kann die Riociguat-Exposition möglicherweise erhöhen. Diese Arzneimittel sollten mit Vorsicht angewendet werden. Der Blutdruck sollte überwacht und eine Verringerung der Riociguat-Dosis in Erwägung gezogen werden.

### **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 und Lebensmitteln**

### **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln**

#### Pharmakodynamische Wechselwirkungen

##### *Nitrate*

In einer klinischen Studie potenzierte die höchste Riociguat-Dosis (2,5 mg Tabletten dreimal täglich) die blutdrucksenkende Wirkung von Nitroglycerin (0,4 mg), das 4 und 8 Stunden nach der Riociguat-Einnahme sublingual gegeben wurde. Daher ist die gleichzeitige Anwendung von Riociguat mit Nitraten oder Stickstoffmonoxid-Donatoren (wie z. B. Amylnitrit) in jeglicher Form, einschließlich bestimmter Drogen, sog. „Poppers“, kontraindiziert.

##### *PDE-5-Hemmer*

Präklinische Studien an Tiermodellen zeigten eine additive systemische blutdrucksenkende Wirkung, wenn Riociguat entweder mit Sildenafil oder Vardenafil kombiniert wurde. Bei steigenden Dosen wurden in einigen Fällen über die additive Wirkung hinausgehende Effekte auf den systemischen Blutdruck beobachtet.

In einer explorativen Studie zu Wechselwirkungen mit 7 PAH-Patienten, die bereits dauerhaft mit Sildenafil behandelt wurden (20 mg dreimal täglich), zeigten Einzeldosen von Riociguat (0,5 mg gefolgt von 1 mg) additive hämodynamische Wirkungen. Riociguat-Dosen über 1 mg wurden in dieser Studie nicht untersucht.

In einer 12-wöchigen Kombinationsstudie wurden 18 PAH-Patienten dauerhaft mit Sildenafil (20 mg dreimal täglich) und Riociguat (1,0 mg bis 2,5 mg dreimal täglich) oder mit Sildenafil allein behandelt. Im (unkontrollierten) Studienteil, der die Langzeitbeobachtung umfasste, führte die gleichzeitige Anwendung von Sildenafil und Riociguat zu einer hohen Rate von Studienabbrüchen, die in den meisten Fällen durch eine Hypotonie begründet waren. Es gab keine Hinweise auf eine vorteilhafte klinische Wirkung dieser Kombination in der untersuchten Population.

Die gleichzeitige Anwendung von Riociguat mit PDE-5-Hemmern (wie z. B. Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil) ist kontraindiziert.

RESPITE war eine 24wöchige, unkontrollierte Studie zur Untersuchung der Umstellung von PDE-5-Hemmern auf Riociguat bei 61 erwachsenen PAH Patienten, die stabil auf PDE-5-Hemmer eingestellt waren. Alle Patienten gehörten der WHO-Funktionsklasse III an und 82 % erhielten eine Hintergrundtherapie mit einem Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA). Für die Umstellung von PDE-5-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 Nterminalen Prohormons des natriuretischen Peptids vom Typ B (NTproBNP) (347 pg/ml) sowie der WHO-Funktionsklassen I/II/III/IV, % (2/52/46/0) und des Herzindex (+ 0,3 l/min/m<sup>2</sup>).

#### *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<sub>max</sub> um circa 20 %. 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 Adempas 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.

#### *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. 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<sub>max</sub> 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 Adempas 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.

#### *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.

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 Dosistitration zu beachten.

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. Starke CYP1A1-Inhibitoren sollten mit Vorsicht angewendet werden.

#### *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<sub>max</sub> um 56 %. 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. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Bosentan ist die Empfehlung zur Dosisitration zu beachten.

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 Dosisitration zu beachten.

#### *Rauchen*

Bei Rauchern ist die Riociguat-Exposition um 50-60 % verringert. Patienten wird daher geraten, mit dem Rauchen aufzuhören.

#### Wirkungen von Riociguat auf andere Substanzen

Riociguat und sein Hauptmetabolit 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).

#### **Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln**

Die Tabletten können im Allgemeinen zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Für Patienten mit Neigung zu Hypotonie werden als Vorsichtsmaßnahme Wechsel zwischen einer Adempas-Einnahme zu den Mahlzeiten und unabhängig von den Mahlzeiten nicht empfohlen, da die Plasmaspitzenkonzentrationen von Riociguat nach Mahlzeiten-unabhängiger Einnahme erhöht sind im Vergleich zu einer Einnahme zu den Mahlzeiten.

Die absolute Bioverfügbarkeit von Riociguat ist hoch (94 %). Riociguat wird rasch resorbiert, wobei maximale Konzentrationen (C<sub>max</sub>) 1-1,5 Stunden nach Tabletteneinnahme erreicht werden. Die gleichzeitige Einnahme mit Nahrungsmitteln verringerte die AUC von Riociguat leicht, C<sub>max</sub> wurde um 35 % reduziert.

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

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen als zuvor beschrieben.

### 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.

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

### Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten 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.*

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

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

*Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu 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 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.*

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

### 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

*Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die Sicherheitsbedenken und die zugehörigen Maßnahmen zur Risikominimierung, die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans aufgeführt sind, werden in der folgenden Tabelle 3-14 dargestellt.

Tabelle 3-14: Maßnahmen zur Risikominimierung (3)

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Bedeutendes identifiziertes Risiko: Hypotonie	Dosistitrationsschema beschrieben in Abschnitt 4.2 der Fachinformation  Dosierung und Art der Anwendung beschrieben in Abschnitt 4.2 der Fachinformation  Gegenanzeigen in Abschnitt 4.3 der Fachinformation  Warnhinweise in Abschnitt 4.4 der Fachinformation	Keine beabsichtigt

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung</b>	<b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</b>
	<p>Aufgeführt in Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen) der Fachinformation</p> <p>Verschreibungspflichtiges Arzneimittel</p> <p>Die Behandlung sollte nur durch einen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Behandlung der CTEPH oder PAH hat.</p>	
<p>Bedeutendes identifiziertes Risiko: Störungen der oberen gastrointestinalen Motilität</p>	<p>Aufgeführt in Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen) der Fachinformation</p> <p>Verschreibungspflichtiges Arzneimittel</p> <p>Die Behandlung sollte nur durch einen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Behandlung der CTEPH oder PAH hat.</p>	<p>Keine beabsichtigt</p>
<p>Bedeutendes identifiziertes Risiko: Verschlechterung einer pulmonalen veno-okklusiven Erkrankung</p>	<p>Warnhinweise in Abschnitt 4.4 der Fachinformation</p> <p>Verschreibungspflichtiges Arzneimittel</p> <p>Die Behandlung sollte nur durch einen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Behandlung der CTEPH oder PAH hat.</p>	<p>Keine beabsichtigt</p>
<p>Bedeutendes identifiziertes Risiko: schwerwiegende Hämoptoe / Lungenblutung</p>	<p>Warnhinweise in Abschnitt 4.4 der Fachinformation</p> <p>Aufgeführt in Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen) der Fachinformation</p> <p>Verschreibungspflichtiges Arzneimittel</p> <p>Die Behandlung sollte nur durch einen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Behandlung der CTEPH oder PAH hat.</p>	<p>Keine beabsichtigt</p>
<p>Bedeutendes identifiziertes Risiko: Anwendung außerhalb des bestimmungsgemäßen Gebrauchs bei Patienten mit IIP, mit oder ohne PH</p>	<p>Gegenanzeigen in Abschnitt 4.3 der Fachinformation</p> <p>Abschnitt 5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften, unter „Klinische Wirksamkeit und Sicherheit“ wird der vorzeitige Abbruch der RISE-IIP-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Riociguat bei Patienten mit symptomatischer pulmonaler Hypertonie verbunden mit idiopathischen interstitiellen Pneumonien (PH-IIP) eingefügt.</p> <p>Verschreibungspflichtiges Arzneimittel</p>	<p>Ein DHPC-Brief wurde in Umlauf gebracht, um über die neue Kontraindikation bei Patienten mit PH-IIP zu informieren.</p>

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung</b>	<b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</b>
	Die Behandlung sollte nur durch einen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Behandlung der CTEPH oder PAH hat.	
Bedeutendes potentielles Risiko: Blutung	Warnhinweise in Abschnitt 4.4 der Fachinformation  Verschreibungspflichtiges Arzneimittel  Die Behandlung sollte nur durch einen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Behandlung der CTEPH oder PAH hat.	Keine beabsichtigt
Bedeutendes potentielles Risiko: Embryo-fetale Toxizität	Gegenanzeigen in Abschnitt 4.3 der Fachinformation  Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit in Abschnitt 4.6 der Fachinformation  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 CTEPH oder PAH hat.	Keine beabsichtigt
Bedeutendes potentielles Risiko: Medikationsfehler	Kennzeichnung in Fachinformation: nicht zutreffend  Verschreibungspflichtiges Arzneimittel  Die Behandlung sollte nur durch einen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Behandlung der CTEPH oder PAH hat.  Jede Dosisstärke ist zur dreimal täglichen Einnahme als einzelne Tablette verfügbar.  Zur Unterscheidung zwischen den verschiedenen Dosisstärken wird eine Farbkodierung an Blister und Umverpackung angewendet. Die Tabletten haben eine spezifische, unverkennbare Farbkennzeichnung und sind zusätzlich mit der Dosisstärke gekennzeichnet.	Keine beabsichtigt
Bedeutendes potentielles Risiko: Nierenversagen	Aufgeführt in Abschnitt 4.2 der Fachinformation  Warnhinweise in Abschnitt 4.4 der Fachinformation	Keine beabsichtigt



<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung</b>	<b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</b>
	<p>Beschrieben in Abschnitt 5.2 der Fachinformation</p> <p>Verschreibungspflichtiges Arzneimittel</p> <p>Die Behandlung sollte nur durch einen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Behandlung der CTEPH oder PAH hat.</p>	
<p>Bedeutendes potentielles Risiko: Anwendung außerhalb des bestimmungsgemäßen Gebrauchs bei Patienten jünger als 18 Jahre</p>	<p>Aufgeführt in Abschnitt 4.2 der Fachinformation</p> <p>Beschrieben in Abschnitt 5.2 der Fachinformation</p> <p>Präklinische Daten zur Sicherheit in Abschnitt 5.3 der Fachinformation</p> <p>Verschreibungspflichtiges Arzneimittel</p> <p>Die Behandlung sollte nur durch einen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Behandlung der CTEPH oder PAH hat.</p>	<p>Keine beabsichtigt</p>
<p>Bedeutendes potentielles Risiko: Behandlung von Patienten mit vorbestehendem Vorhofflimmern</p>	<p>Kennzeichnung in Fachinformation: nicht zutreffend</p> <p>Verschreibungspflichtiges Arzneimittel</p> <p>Die Behandlung sollte nur durch einen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Behandlung der CTEPH oder PAH hat.</p>	<p>Keine beabsichtigt</p>
<p>Bedeutendes potentielles Risiko: Knochenveränderungen und Frakturen</p>	<p>Kennzeichnung in Fachinformation: nicht zutreffend</p> <p>Verschreibungspflichtiges Arzneimittel</p> <p>Die Behandlung sollte nur durch einen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Behandlung der CTEPH oder PAH hat.</p>	<p>Keine beabsichtigt</p>
<p>Bedeutendes potentielles Risiko: Begleitendes Rauchen (Induktion von CYP1A1)</p>	<p>Aufgeführt in Abschnitt 4.2 der Fachinformation</p> <p>Warnhinweise in Abschnitt 4.4 der Fachinformation</p> <p>Beschrieben in Abschnitt 4.5 der Fachinformation</p> <p>Beschrieben in Abschnitt 5.2 der Fachinformation</p>	<p>Keine beabsichtigt</p>

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung</b>	<b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</b>
	<p>Verschreibungspflichtiges Arzneimittel</p> <p>Die Behandlung sollte nur durch einen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Behandlung der CTEPH oder PAH hat.</p>	
<p>Fehlende Information: Patienten mit systolischem Blutdruck &lt; 95 mmHg zu Behandlungsbeginn</p>	<p>Gegenanzeigen in Abschnitt 4.3 der Fachinformation</p> <p>Warnhinweise in Abschnitt 4.4 der Fachinformation</p> <p>Verschreibungspflichtiges Arzneimittel</p> <p>Die Behandlung sollte nur durch einen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Behandlung der CTEPH oder PAH hat.</p>	<p>Keine beabsichtigt</p>
<p>Fehlende Information: Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C)</p>	<p>Gegenanzeigen in Abschnitt 4.3 der Fachinformation</p> <p>Aufgeführt in Abschnitt 4.2 der Fachinformation</p> <p>Warnhinweise in Abschnitt 4.4 der Fachinformation</p> <p>Beschrieben in Abschnitt 5.2 der Fachinformation</p> <p>Verschreibungspflichtiges Arzneimittel</p> <p>Die Behandlung sollte nur durch einen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Behandlung der CTEPH oder PAH hat.</p>	<p>Keine beabsichtigt</p>
<p>Fehlende Information: Patienten mit Kreatininclearance &lt; 30 ml/min oder Dialyse</p>	<p>Aufgeführt in Abschnitt 4.2 der Fachinformation</p> <p>Warnhinweise in Abschnitt 4.4 der Fachinformation</p> <p>Beschrieben in Abschnitt 5.2 der Fachinformation</p> <p>Verschreibungspflichtiges Arzneimittel</p> <p>Die Behandlung sollte nur durch einen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Behandlung der CTEPH oder PAH hat.</p>	<p>Keine beabsichtigt</p>
<p>Fehlende Information: Schwangerschaft und Stillzeit</p>	<p>Gegenanzeigen in Abschnitt 4.3 der Fachinformation</p> <p>Aufgeführt in Abschnitt 4.6 der Fachinformation</p>	<p>Keine beabsichtigt</p>

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung</b>	<b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</b>
	Beschrieben 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 CTEPH oder PAH hat.	
Fehlende Information: Patienten jünger als 18 Jahre	Aufgeführt in Abschnitt 4.2 der Fachinformation  Beschrieben in Abschnitt 5.2 der Fachinformation  Beschrieben 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 CTEPH oder PAH hat.	Keine beabsichtigt
Fehlende Information: Patienten mit CTEPH oder PAH in der WHO-Funktionsklasse IV	Anwendungsgebiete in Abschnitt 4.1 der Fachinformation  Verschreibungspflichtiges Arzneimittel  Die Behandlung sollte nur durch einen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Behandlung der CTEPH oder PAH hat.	Keine beabsichtigt
Fehlende Information: Langzeitsicherheit in der klinischen Praxis	Verschreibungspflichtiges Arzneimittel  Die Behandlung sollte nur durch einen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Behandlung der CTEPH oder PAH hat.	Keine beabsichtigt
Fehlende Information: Patienten mit unkontrollierter Hypertonie	Kennzeichnung in Fachinformation: nicht zutreffend  Verschreibungspflichtiges Arzneimittel  Die Behandlung sollte nur durch einen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Behandlung der CTEPH oder PAH hat.	Keine beabsichtigt
CTEPH: chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie; CYP: Cytochrom P450; DHPC: Direct Health Care Professional Communication (Rote Hand Brief); PAH: Pulmonal arterielle Hypertonie; PH-IIP: PH assoziiert mit idiopathischen interstitiellen Pneumonien; WHO: World Health Organization		

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen als die bisher genannten.

### **3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Es gibt keine Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung, die über die oben genannten Maßnahmen hinausgehen.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen als die bisher genannten.

### **3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die in 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<sup>®</sup>. Die Informationen aus der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) Adempas<sup>®</sup> wurden zur bestmöglichen Darstellung nach den in diesem Abschnitt erforderlichen Gesichtspunkten entsprechend aufgeführt. Zur besseren Lesbarkeit wurden die Verweise auf andere Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) Adempas<sup>®</sup> hier nicht übernommen. Die vollständige Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) Adempas<sup>®</sup> ist als Referenz diesem Dossier beigelegt.

### 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 3.4.5 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<sup>®</sup> Filmtabletten. Stand Februar 2019.
2. Bayer AG. Adempas: EPAR - Product Information. Last updated 29.04.2019. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/adempas-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/adempas-epar-product-information_de.pdf). [Zugriff am: 04.02.2020]
3. Bayer Pharma AG. EU Risk Management Plan (RMP) Adempas<sup>®</sup> BAY 63-2521 (Riociguat). Version 6.2. 16. Januar 2017.

### 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 3-15 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 3-15 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 3-15: 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 Februar 2019 (1).

*Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-15, 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 3-15 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. Stand Februar 2019.