

IQWiG-Berichte – Nr. 228

**Riociguat –
Bewertung gemäß
§ 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: G14-02
Version: 1.0
Stand: 08.07.2014

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Riociguat – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

25.04.2014

Interne Auftragsnummer:

G14-02

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8 (KölnTurm)
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Fotini Dodos, Praxis für Innere Medizin, Kardiologie, Pneumologie, Köln

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Christiane Balg
- Andreas Gerber-Grote
- Ulrike Lampert

Schlagwörter: Riociguat, Hypertonie – Pulmonale, Nutzenbewertung

Keywords: Riociguat, Hypertension – Pulmonary, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
1.1 Verlauf des Projekts.....	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs	2
2 Nutzenbewertung	3
3 Kosten der Therapie – Anwendungsgebiet A.....	4
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3A, Abschnitt 3.2).....	4
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	4
3.1.2 Prävalenz und Inzidenz.....	4
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3A, Abschnitt 3.3).....	6
3.2.1 Behandlungsdauer	6
3.2.2 Verbrauch	7
3.2.3 Kosten.....	7
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen.....	7
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	7
3.2.6 Versorgungsanteile	8
3.3 Konsequenzen für die Bewertung.....	8
4 Kosten der Therapie – Anwendungsgebiet B.....	9
4.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3B, Abschnitt 3.2)	9
4.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	9
4.1.2 Prävalenz und Inzidenz.....	9
4.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3B, Abschnitt 3.3).....	10
4.2.1 Behandlungsdauer	10
4.2.2 Verbrauch	10
4.2.3 Kosten.....	10
4.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen.....	11
4.2.5 Jahrestherapiekosten.....	11
4.2.6 Versorgungsanteile	11

4.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	11
5	Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.....	12
6	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	13
6.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	13
6.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	13
6.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	14
6.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	14
6.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	15
7	Literatur	16
	Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)	18

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Jahrestherapiekosten für die GKV für Riociguat (Anwendungsgebiet A).....	7
Tabelle 2: Jahrestherapiekosten für die GKV für Riociguat (Anwendungsgebiet B).....	11
Tabelle 3: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Anwendungsgebiete A und B).....	14
Tabelle 4: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patient (Anwendungsgebiete A und B).....	14

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CTEPH	chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie
DDD	defined daily doses
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
PAH	pulmonal arterielle Hypertonie
PEA	pulmonale Endarteriektomie
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

1 Hintergrund

Riociguat ist ein Medikament zur Behandlung erwachsener Patienten der World-Health-Organization(WHO)-Funktionsklassen II bis III mit

- inoperabler chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie (CTEPH) oder persistierender / rezidivierender CTEPH nach chirurgischer Behandlung zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit (Anwendungsgebiet A)
- pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit (Anwendungsgebiet B) [1]

und damit ein sogenanntes Orphan Drug, also ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen² ist. Für diese Präparate gilt nach § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt.

Solange der Umsatz des jeweiligen Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) innerhalb von 12 Kalendermonaten maximal 50 Millionen € beträgt, brauchen für Orphan Drugs keine Nachweise über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt zu werden.

Daher beauftragte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V, das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers allein im Hinblick auf die Angaben

- zur Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation und
- zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

zu bewerten.

1.1 Verlauf des Projekts

Die Verantwortung für die vorliegende Dossierbewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die vorliegende Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung umfasst die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber stand der/die Berater/-in im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen zur Verfügung. Alle Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

² Nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden.

Die Angaben im Dossier des pU wurden unter Berücksichtigung der Anforderungen bewertet, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind [2].

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht.

Im Folgenden werden die Bewertungen für das jeweilige Anwendungsgebiet getrennt dargestellt.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Orphan Drugs. Sie wird an den G-BA übermittelt und gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) und der Bewertung des Ausmaßes des gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens durch den G-BA auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren durch. Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

2 Nutzenbewertung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet. Aus diesem Grund entfällt das Kapitel Nutzenbewertung an dieser Stelle.

3 Kosten der Therapie – Anwendungsgebiet A

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU beschreibt die chronisch thromboembolische Hypertonie nachvollziehbar. Die GKV-Zielpopulation charakterisiert der pU entsprechend der Fach- und Gebrauchsinformation von Riociguat [1].

Laut Fach- und Gebrauchsinformation besteht die Zielpopulation aus erwachsenen Patienten der WHO-Funktionsklassen II bis III mit inoperabler CTEPH oder persistierender / rezidivierender CTEPH nach chirurgischer Behandlung.

3.1.2 Prävalenz und Inzidenz

GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU gibt an, dass die Datenlage zu Prävalenz und Inzidenz der CTEPH begrenzt ist und keine angemessenen Primärdaten zu Verfügung stehen.

Da die CTEPH zumeist nach einer vorausgegangenen Lungenembolie diagnostiziert wird, leitet der pU die Inzidenz über die Anzahl der Lungenembolien in Deutschland her. Dazu geht der pU in 2 Schritten vor:

1) Neuerkrankte Patienten mit CTEPH mit vorheriger Lungenembolie

Als Ausgangswert dient eine alters- und geschlechtsadjustierte Inzidenzrate der Lungenembolie des Jahres 2007 [3]. Diese überträgt der pU auf die GKV-Mitgliederstatistik zum Stichtag 01.07.2013 [4]. Mittels Daten aus einer internationalen Registerstudie, die zwischen 2001 und 2006 erhoben wurden, bestimmt der pU den Anteil der Patienten mit einer Lungenembolie, der länger als 3 Monate lebt (98,32 %) [5]. Anschließend grenzt der pU die Patienten auf solche ein, die eine symptomatische CTEPH entwickeln (3,8 %). Diese Berechnung beruht auf einer prospektiven Studie in einem italienischen Krankenhaus, die 2004 veröffentlicht wurde und keine Angaben über den Erhebungszeitraum der Daten macht [6].

2) Neuerkrankte Patienten mit CTEPH ohne diagnostizierte Lungenembolie

Den Anteil an Patienten mit CTEPH, die keine diagnostizierte Lungenembolie aufweisen, bestimmt der pU über ein internationales prospektives Register (CTEPH-Register), das zwischen 2007 und 2009 neu diagnostizierte Patienten mit CTEPH einschließt [7]. Da bei 74,8 % der Patienten eine vorangegangene Lungenembolie bestätigt wurde, folgert der pU,

dass bei 25,2 % der Patienten keine Lungenembolie diagnostiziert wurde. Der pU rechnet daher die in Schritt 1 bestimmte Anzahl Patienten auf 100 % hoch.

Anschließend bestimmt der pU neuerkrankte Patienten mit CTEPH und WHO-Funktionsklassen II bis III. Zunächst nimmt der pU an, dass nur 20 % der Patienten mit CTEPH auch tatsächlich diagnostiziert werden, d. h. 80 % bleiben unerkannt. Dies begründet er mit dem unspezifischen Krankheitsbild und der dadurch häufig fehlenden Diagnose. Unter diesen 20 % der inzidenten Population ermittelt der pU den Anteil der Patienten mit CTEPH und WHO-Funktionsklassen II und III mithilfe der Daten des internationalen prospektiven Registers (86,4 %) [7].

Die Unterteilung in Patienten mit inoperabler CTEPH und Patienten mit persistierender oder rezidivierender CTEPH nach einer chirurgischen Behandlung erfolgt in mehreren Schritten. Die Daten liefert ebenfalls das internationale prospektive Register [7,8]. Der pU bestimmt zunächst durch eine Befragung von Fachärzten in Deutschland im Jahr 2012 die Patienten, die grundsätzlich für eine pulmonale Endarteriektomie (PEA) nicht geeignet (57 %) bzw. geeignet (43 %) sind. Als Kriterium wird hier herangezogen, dass man davon ausgeht, dass für eine PEA geeignete Patienten an ein spezialisiertes Zentrum überwiesen werden. Die geeigneten Patienten (43 %) differenzieren sich in solche, bei denen die PEA durchführbar (64,8 %) bzw. nicht durchführbar (35,2 %) ist. Diese Einteilung wird anhand von Kriterien wie operative Zugänglichkeit und Komorbidität vorgenommen. Sowohl nicht geeignete Patienten als auch Patienten, bei denen eine PEA nicht durchführbar ist, gehören der Zielpopulation (inoperable Patienten) an. Der pU betrachtet weiterhin die Patienten, bei denen die PEA durchführbar ist. 87,7 % werden tatsächlich operiert. Davon überleben 95,3 % die Operation und wiederum 16,7 % davon haben eine bestehende CTEPH. Der pU errechnet somit die inzidenten Patienten mit CTEPH, bei denen die Erkrankung nach einer PEA bestehen bleibt oder rezidivierend vorliegt.

Insgesamt ergeben sich 455 inzidente Patienten der WHO-Funktionsklasse II bis III mit inoperabler CTEPH bzw. persistierender oder rezidivierender CTEPH nach chirurgischer Behandlung innerhalb eines Jahres. Mithilfe einer Veröffentlichung aus dem Jahr 1999 bestimmt der pU die durchschnittliche Überlebensdauer bei CTEPH von 6,8 Jahren [9]. Die Prävalenz beträgt unter Einbeziehung dieser Überlebensdauer 3094, welche somit laut pU der Gesamtzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation entspricht.

Bewertung des Instituts

Obwohl der pU die Berechnung für die Anzahl der tatsächlich durchgeführten chirurgischen Behandlungen mithilfe der fallpauschalenbezogenen Krankenhausstatistik validieren kann [10], sind einige Punkte bei der Bestimmung der GKV-Zielpopulation kritisch zu erwähnen:

Die Diagnoserate von 20 % der Patienten mit CTEPH beruht auf einer Annahme und kann nicht mit Studiendaten belegt werden. An dieser Stelle besteht Unsicherheit. Zudem kann bei einer steigenden Diagnoserate die Inzidenz bzw. Prävalenz deutlich höher liegen.

Bei der durchschnittlichen Überlebensdauer und der Inzidenzberechnung der CTEPH nach einer Lungenembolie ist eine vollständige Übertragbarkeit der Ergebnisse aus den hinzugezogenen Quellen aufgrund der fehlenden Aktualität und Repräsentativität der Daten nicht gewährleistet. Außerdem sind bei der Inzidenzberechnung der CTEPH nach einer Lungenembolie nur Patienten ohne vorheriges thrombotisches Ereignis eingeschlossen. Hier kann es zu einer Unterschätzung kommen, da Patienten mit vorherigen thrombotischen Ereignissen ausgeschlossen sind. Der pU zieht zudem aus dieser Quelle die kumulative Inzidenz nach 2 Jahren für seine Berechnungen heran, bei der er die Unsicherheit in Form eines 95 %-Konfidenzintervalls nicht berücksichtigt [6].

Wie die Kriterien für die Eignung der PEA definiert sind, ist unklar. Eine Überschneidung mit den Kriterien für die Durchführbarkeit der PEA ist möglich. Dies kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Außerdem kommen die Patienten, die trotz Eignung und Durchführbarkeit eine Operation ablehnen, für eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel infrage, da sie ebenfalls der inoperablen Gruppe zuzuordnen sind.

Unter Berücksichtigung des 95 %-Konfidenzintervalls der kumulativen Inzidenz der CTEPH nach einer Lungenembolie nach 2 Jahren (1,1 % bis 6,5 %) und der Patienten, die die Operation verweigern und dadurch der inoperablen Gruppe zugeordnet werden (8,4 % der Patienten, bei denen eine Operation durchführbar ist), errechnet sich eine Inzidenz von 136 bis 803 erwachsenen Patienten der WHO-Funktionsklassen II und III mit inoperabler CTEPH oder persistierender / rezidivierender CTEPH nach chirurgischer Behandlung. Demnach beträgt die Prävalenz, und somit die GKV-Zielpopulation, 924 bis 5458 Patienten.

Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz

Aufgrund der alters- und geschlechtsspezifischen Inzidenzrate ermittelt der pU für die nächsten Jahre einen Anstieg sowohl der Neuerkrankungen als auch der Gesamtzahl an Patienten mit CTEPH.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

3.2.1 Behandlungsdauer

Der pU gibt die Behandlungsdauer entsprechend der Fach- und Gebrauchsinformation korrekt an [1].

3.2.2 Verbrauch

Der pU bestimmt einen Jahresdurchschnittsverbrauch von 365 DDD, wobei er 7,5 mg Riociguat, die tägliche maximale Gesamtdosis in der Erhaltungsphase laut Fach- und Gebrauchsinformation, einer DDD gleichsetzt. Eine amtliche DDD liegt derzeit noch nicht vor.

Die Auftitrierung des Wirkstoffs zu Beginn der Behandlung berücksichtigt der pU nicht. Dies begründet er mit der Kostenneutralität der verschiedenen Wirkstoffstärken des Arzneimittels. Der angegebene Jahresdurchschnittsverbrauch bezieht sich auf die Erhaltungsdosis und ist korrekt.

3.2.3 Kosten

Zur Berechnung der Kosten entnimmt der pU den Preis korrekt der Lauer-Taxe mit dem Stand vom 01.05.2014. Da die Preise für die anfänglich benötigten kleineren Packungen mit unterschiedlichen Wirkstoffstärken zur Auftitrierung nur marginal abweichen, sind die Jahrestherapiekosten pro Patient in ihrer Größenordnung plausibel.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen

Der pU stellt richtigerweise fest, dass Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen nicht anfallen.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patient sind in ihrer Größenordnung nachvollziehbar und plausibel (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Jahrestherapiekosten für die GKV für Riociguat (Anwendungsgebiet A)

Wirkstoff- gruppe	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	gemäß Modul 3A (pU)		gemäß IQWiG	
		Jahres- therapie- kosten pro Patient in €	Jahrestherapie- kosten GKV insgesamt in € (3094 Patienten)	Jahres- therapie- kosten pro Patient in €	Jahrestherapie- kosten GKV insgesamt in € (924 bis 5458 Patienten)
Riociguat	Erwachsene Patienten der WHO-Funktionsklassen II bis III mit inoperabler CTEPH oder persistierender / rezidivierender CTEPH nach chirurgischer Behandlung	47 079,92	145 665 272	47 079,92	43 501 846 bis 256 962 203
CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; pU: pharmazeutischer Unternehmer, WHO: World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)					

3.2.6 Versorgungsanteile

Da Riociguat die erste zugelassene medikamentöse Therapie in diesem Anwendungsbereich ist, geht der pU davon aus, dass nahezu alle der infrage kommenden Patienten (96 %) mit diesem Arzneimittel behandelt werden.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Angaben des pU zur GKV-Zielpopulation sind mit Unsicherheit behaftet und tendenziell unterschätzt. Die Jahrestherapiekosten pro Patient sind für die Erhaltungsdosis in ihrer Größenordnung nachvollziehbar und plausibel.

4 Kosten der Therapie – Anwendungsgebiet B

4.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3B, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3B (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

4.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU beschreibt die pulmonal arterielle Hypertonie und deren Ursachen ausführlich. Zudem stellt er die Einteilung der Patienten mit PAH gemäß der funktionellen Klassen I bis IV nach WHO dar, die von keiner Einschränkung der Leistungsfähigkeit bis zum Unvermögen der symptomfreien Ausführung jeglicher körperlicher Aktivitäten reichen. Die Zielpopulation beschreibt der pU zunächst anhand der Fach- und Gebrauchsinformation von Riociguat, nach der die Behandlung bei erwachsenen Patienten mit PAH der WHO-Funktionsklassen II bis III indiziert ist [1]. Er charakterisiert zusätzlich eine Subpopulation von Patienten, deren Erkrankung idiopathisch, hereditär oder mit einer Bindegewebserkrankung assoziiert ist. Diese Einschränkung ist aber nicht von der Fach- und Gebrauchsinformation gedeckt und führt nicht zu einer Reduktion der Zielpopulation.

4.1.2 Prävalenz und Inzidenz

GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU gibt an, dass er keine Primärdaten zur Inzidenz und Prävalenz der PAH identifizieren konnte.

Der pU stützt sich bei der Prävalenzberechnung der PAH auf eine prospektive Erhebung im Vereinigten Königreich (UK) von April 2012 bis März 2013 [11]. Diese liefert alters- und geschlechtsspezifische Patientenzahlen zur PAH, die der pU mithilfe der Bevölkerungsstatistik in eine alters- und geschlechtsspezifische Prävalenz pro 1 Million Einwohner in UK umrechnet. Anschließend überträgt er die Anzahlen auf die deutsche GKV-Mitgliederstatistik zum Stichtag 01.07.2013 [4].

Zu den von der Fach- und Gebrauchsinformation vorgegebenen Patienten mit PAH in den WHO-Funktionsklassen II und III gehören laut pU 84,5 % der prävalenten Fälle. Daraus resultieren nach den Berechnungen des pU 3154 Patienten. Daraufhin bestimmt der pU die Patienten, deren Erkrankungsursache idiopathisch, hereditär oder mit einer Bindegewebserkrankung assoziiert ist (77,0 %). Der pU begründet sein Vorgehen damit, dass Riociguat in der Indikation nur für diese Patienten empfohlen wird. Daten für beide Berechnungen liefert ein aktuelles europäisches Register (COMPERA-Register). Laut pU ergeben sich somit 2429 Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Instituts

Der pU ist sich der Limitationen seines Vorgehens bewusst und würdigt diese kritisch. Er geht nachvollziehbar von einer Unterschätzung der prävalenten Patienten mit PAH aus.

Eine anteilige Berechnung der Patienten nach der Ätiologie der Erkrankung ist nicht erforderlich, da sich dies nicht durch die Fach- und Gebrauchsinformation ableiten lässt. Die Berechnungen des pU sind eher als Unterschätzung anzusehen. Außerdem ist die Unsicherheit der Daten nicht ausreichend berücksichtigt. Daher liegt die GKV-Zielpopulation unter Rückgriff auf andere epidemiologische Quellen in Anlehnung an die Dossierbewertung von Macitentan mit demselben Indikationsgebiet aus dem Jahr 2014 mutmaßlich zwischen 581 und 7855 Patienten [12].

Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz

Der pU errechnet in den kommenden Jahren einen marginalen Anstieg der prävalenten Patienten mit PAH.

4.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3B, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3B (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

4.2.1 Behandlungsdauer

Der pU gibt die Behandlungsdauer entsprechend der Fach- und Gebrauchsinformation korrekt an [1].

4.2.2 Verbrauch

Der pU bestimmt einen Jahresdurchschnittsverbrauch von 365 DDD, wobei er 7,5 mg Riociguat, die tägliche maximale Gesamtdosis in der Erhaltungsphase laut Fach- und Gebrauchsinformation, einer DDD gleichsetzt. Eine amtliche DDD liegt derzeit noch nicht vor.

Die Auftitrierung des Wirkstoffs zu Beginn der Behandlung berücksichtigt der pU dabei nicht. Dies begründet er mit der Kostenneutralität der verschiedenen Wirkstoffstärken des Arzneimittels. Der angegebene Jahresdurchschnittsverbrauch bezieht sich auf die Erhaltungsdosis und ist korrekt.

4.2.3 Kosten

Zur Berechnung der Kosten entnimmt der pU den Preis korrekt der Lauer-Taxe mit dem Stand vom 01.05.2014. Da die Preise für die anfänglich benötigten kleineren Packungen mit unterschiedlichen Wirkstoffstärken zur Auftitrierung nur marginal abweichen, sind die Jahrestherapiekosten pro Patient in ihrer Größenordnung plausibel.

4.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen

Der pU stellt richtigerweise fest, dass Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen nicht anfallen.

4.2.5 Jahrestherapiekosten

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patient sind in ihrer Größenordnung nachvollziehbar und plausibel (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Jahrestherapiekosten für die GKV für Riociguat (Anwendungsgebiet B)

Wirkstoff- gruppe	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	gemäß Modul 3B (pU)		gemäß IQWiG	
		Jahres- therapie- kosten pro Patient in €	Jahrestherapie- kosten GKV insgesamt in € (2429 Patienten)	Jahres- therapie- kosten pro Patient in €	Jahrestherapie- kosten GKV insgesamt in € (581 bis 7855 Patienten)
Riociguat	Erwachsene Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie der WHO- Funktionsklassen II bis III	47 079,92	114 357 126	47 079,92	27 353 434 bis 369 812 772
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; pU: pharmazeutischer Unternehmer; WHO: World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)					

4.2.6 Versorgungsanteile

Der pU nimmt an, dass aufgrund der Wettbewerbssituation 10 % der Zielpopulation mit Riociguat behandelt wird.

4.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Angaben des pU zur GKV-Zielpopulation sind mit Unsicherheit behaftet und es ist von einer Unterschätzung auszugehen. Die anteilige Berechnung der Patienten nach der Ätiologie der Erkrankung ist nicht notwendig. Die Jahrestherapiekosten pro Patient sind für die Erhaltungsdosis in ihrer Größenordnung nachvollziehbar und plausibel.

5 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt. Der G-BA beauftragt das IQWiG nur damit, die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation und die Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung zu bewerten. Aus diesem Grund entfällt das Kapitel Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers an dieser Stelle.

6 Zusammenfassung der Dossierbewertung

6.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiet A

Riociguat ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten der WHO-Funktionsklassen II bis III mit

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

zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit [1].

Anwendungsgebiet B

Riociguat, als Monotherapie oder in Kombination mit Endothelin-Rezeptorantagonisten, ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklassen 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 [1].

6.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet.

6.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 3: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Anwendungsgebiete A und B)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientenpopulation	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	Kommentar des Instituts
Riociguat	Anwendungsgebiet A: Erwachsene Patienten der WHO-Funktionsklassen II bis III mit inoperabler CTEPH oder persistierender / rezidivierender CTEPH nach chirurgischer Behandlung	3094 ^a	Die Angaben zur GKV-Zielpopulation sind mit Unsicherheit behaftet und tendenziell unterschätzt. Das Institut berechnet 924 bis 5458 GKV-Patienten in der Zielpopulation.
Riociguat	Anwendungsgebiet B: Erwachsene Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie der WHO-Funktionsklassen II bis III	2429 ^a	Die Angaben zur GKV-Zielpopulation sind mit Unsicherheit behaftet und es ist eher von einer Unterschätzung auszugehen. Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation liegt mutmaßlich zwischen 581 und 7855 GKV-Patienten in der Zielpopulation.
<p>a: Angabe des pU CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; WHO: World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)</p>			

6.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 4: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patient (Anwendungsgebiete A und B)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientenpopulation	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar des Instituts
Riociguat	Anwendungsgebiet A: Erwachsene Patienten der WHO-Funktionsklassen II bis III mit inoperabler CTEPH oder persistierender / rezidivierender CTEPH nach chirurgischer Behandlung	47 079,92 ^a	Die Jahrestherapiekosten pro Patient sind für die Erhaltungsdosis in ihrer Größenordnung plausibel.
	Anwendungsgebiet B: Erwachsene Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie der WHO-Funktionsklassen II bis III	47 079,92 ^a	Die Jahrestherapiekosten pro Patient sind für die Erhaltungsdosis in ihrer Größenordnung plausibel.
<p>a: Angabe des pU CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; WHO: World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)</p>			

6.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt. Der G-BA beauftragt das IQWiG nur damit, die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation und die Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung zu bewerten.

7 Literatur

1. Bayer. Adempas 2,5mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 03.2014 [Zugriff: 10.06.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 08.05.2014 [Zugriff: 12.05.2014]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-873/VerfO_2014-03-20.pdf.
3. Kröger K, Moerchel C, Moysidis T, Santosa F. Incidence rate of pulmonary embolism in Germany: data from the federal statistical office. *J Thromb Thrombolysis* 2009; 29(3): 349-353.
4. Bundesministerium für Gesundheit. Zahlen und Fakten zur Krankenversicherung: Mitglieder und Versicherte; Statistik über Versicherte gegliedert nach Status, Alter, Wohnort und Kassenart; Mitgliederstatistik KM6 [online]. 06.09.2013 [Zugriff: 12.06.2014]. URL: http://bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM6_2013-Versicherte.xls.
5. Laporte S, Mismetti P, Decousus H, Uresandi F, Otero R, Lobo JL et al. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15,520 patients with venous thromboembolism: findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) registry. *Circulation* 2008; 117(13): 1711-1716.
6. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004; 350(22): 2257-2264.
7. 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): 1973-1981.
8. Mayer E, Jenkins D, Lindner J, D'Armini A, Kloek J, Meyns B et al. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 141(3): 702-710.
9. 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. *Intern Med* 1999; 38(7): 543-546.
10. Statistisches Bundesamt. Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik): Operationen und Prozeduren der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern bis zum kodierbaren Endpunkt; 2012. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt; 2013.
11. Health and Social Care Information Centre. National audit of pulmonary hypertension 2013: report for the audit period 2012 [online]. 2013 [Zugriff: 12.06.2014]. URL: <http://www.hscic.gov.uk/catalogue/PUB13318/nati-pulm-hype-audi-2013-rep.pdf>.

12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Macitentan: Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V; Dossierbewertung; Auftrag G14-01 [online]. 08.04.2014 [Zugriff: 18.06.2014]. (IQWiG-Berichte; Band 217). URL:

https://www.iqwig.de/download/G14-01_Macitentan_Bewertung-35a-Abs1-Satz10-SGB-V.pdf.

Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚Nutzenbewertung (§139b) und Potenzialbewertung (§137e)““. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Dodos, Fotini	nein	nein	ja	nein	ja	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚Nutzenbewertung (§139b) und Potenzialbewertung (§137e)““ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung³, für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung³, für die Sie tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?

³ Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.