



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Riociguat (Neues Anwendungsgebiet: Pulmonal arterielle
Hypertonie, < 18 Jahre)

Vom 21. Dezember 2023

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	15
4.	Verfahrensablauf	15
5.	Beschluss	17
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	23
B.	Bewertungsverfahren	24
1.	Bewertungsgrundlagen	24
2.	Bewertungsentscheidung	24
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	24
2.2	Nutzenbewertung	24
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	25
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	26
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	30
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	31
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	31
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	32
5.1	Stellungnahme MSD Sharp & Dohme GmbH.....	32
5.2	Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	37

D.	Anlagen	41
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	41
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	46

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für den Wirkstoff Riociguat am 1. Juli 2023 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO am 26. Juni 2023 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Oktober 2023 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Riociguat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der

hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Riociguat nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Riociguat (Adempas) gemäß Fachinformation

Adempas, in Kombination mit Endothelin-Rezeptorantagonisten, ist indiziert für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 50 kg mit PAH der WHO-Funktionsklassen (FK) II bis III (siehe Abschnitt 5.1b).

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 21.12.2023):

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Pädiatrische Patientinnen und Patienten ≥ 50 kg bis < 18 Jahre mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH)

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Riociguat in Kombination mit Endothelin-Rezeptorantagonisten:

Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung insbesondere der Vortherapien, des Schweregrades und der Grunderkrankungen unter Auswahl von

- Endothelinrezeptor-Antagonisten: Bosentan, Ambrisentan
- Phosphodiesterase-Hemmer Typ 5: Sildenafil, Tadalafil

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO 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 nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Zugelassen im Anwendungsgebiet sind Wirkstoffe folgender Wirkstoffklassen:
 - Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (Bosentan, Abrisentan)
 - Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitoren (Sildenafil, Tadalafil)
 - Prostazyklin-Analoga (Treprostinil, Epoprostenol)
- zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlungsoption ist eine Lungen- oder Herz-Lungen-Transplantation in diesem Anwendungsgebiet zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung grundsätzlich erbringbar.

Weiterhin kommen als nicht-medikamentöse Behandlungen in der Behandlung der PAH grundsätzlich physiotherapeutische Maßnahmen i.S. der Heilmittel-RL (Physikalische Therapie z.B. Krankengymnastik, Übungsbehandlung, Atemtherapie) in Frage.
- zu 3. Für das vorliegende Anwendungsgebiet liegen keine Beschlüsse vor.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“).

Eine Standardtherapie für die angestrebte Behandlungssituation lässt sich aus der verfügbaren Evidenz nicht ableiten. Vielmehr sollen die Patientinnen und Patienten abhängig von den Vortherapien und des Schweregrades und der Grunderkrankungen patientenindividuell behandelt werden. Die Vergleichstherapie besteht aus einer patientenindividuellen Therapie bei gegebener Auswahlmöglichkeit aus verschiedenen medikamentösen Behandlungsoptionen. Dies umfasst auch den kombinierten Einsatz der genannten Behandlungsmöglichkeiten.

Die ausschließlich parenteral zu verabreichenden Prostazyklin-Analoga Treprostinil und Epoprostenol sind zwar für die WHO-/NYHA-Klasse III bzw. III-IV zugelassen, jedoch wird davon ausgegangen, dass die kontinuierliche, subkutane oder intravenöse Anwendung von Prostazyklin-Analoga in der Regel erst bei einer fortgeschrittenen Krankheit für Patienten mit hohem Risiko (Patienten mit schwerer (FK IV) und/oder schnell progredienter PAH) eingesetzt wird, so dass diese Option nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen wird.

Den Empfehlungen der Leitlinien^{2,3} ist zu entnehmen, dass eine alleinige Behandlung mit Calcium-Antagonisten angezeigt ist, sofern die pädiatrischen Patienten einen positiven Vasoreagibilitätstest aufweisen. Eine zielgerichtete PAH Therapie (z.B. mit Endothelin-Rezeptor-Antagonisten, Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitoren) wird hingegen für pädiatrische Patienten mit negativem Vasoreagibilitätstest und für vasoreaktive Patientinnen und Patienten, die nicht mehr auf die alleinige Behandlung mit Calcium-Antagonisten ansprechen, empfohlen. Es wird daher davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet nicht für eine alleinige Therapie mit Calciumkanal-Antagonisten in Frage kommen.

In der vorliegenden Evidenz liegen Empfehlungen für nicht-medikamentöse physiotherapeutische Maßnahmen zur Verbesserung der Symptomatik und der körperlichen Leistungsfähigkeit vor. Physiotherapeutische Interventionen können dabei sowohl i.S. der Heilmittel-RL (Physikalische Therapie z.B. Krankengymnastik, Übungsbehandlung, Atemtherapie) als auch im Sinne einer gezielten Trainingstherapie zur Leistungssteigerung (z.B. nach einer chirurgischen Behandlung) angezeigt sein. Für die gezielte Trainingstherapie zur Leistungssteigerung kommen nur Patientinnen und Patienten ohne deutliche Einschränkungen der Belastbarkeit infrage, während physiotherapeutische Interventionen i.S. der Heilmittel-RL (Physikalische Therapie z.B. Krankengymnastik, Übungsbehandlung, Atemtherapie) für alle Patientinnen und Patienten geeignet sein können. Weiterhin wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet nicht für eine Lungentransplantation in Frage kommen.

In der Gesamtschau erachtet es der G-BA im vorliegenden Anwendungsgebiet daher als angemessen, als zweckmäßige Vergleichstherapie für Riociguat in Kombination mit Endothelin-Rezeptorantagonisten eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung insbesondere der Vortherapien, des Schweregrades und der Grunderkrankungen unter Auswahl von Endothelinrezeptor-Antagonisten (Bosentan, Ambrisentan) sowie Phosphodiesterase-Hemmer Typ 5 (Sildenafil, Tadalafil) zu bestimmen.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

² Hansmann G, Koestenberger M, Alastalo TP, Aplitz C, Austin ED, Bonnet D, et al. 2019 updated consensus statement on the diagnosis and treatment of pediatric pulmonary hypertension: The European Pediatric Pulmonary Vascular Disease Network (EPPVDN), endorsed by AEPC, ESPR and ISHLT. *J Heart Lung Transplant* 2019;38(9):879-901.

³ Abman SH, Hansmann G, Archer SL, Ivy DD, Adatia I, Chung WK, et al. Pediatric pulmonary hypertension: guidelines from the American Heart Association and American Thoracic Society. *Circulation* 2015;132(21):2037-2099.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Riociguat in Kombination mit Endothelin-Rezeptorantagonisten wie folgt bewertet:

Für pädiatrische Patientinnen und Patienten ≥ 50 kg bis < 18 Jahre mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) ist der Zusatznutzen von Riociguat, in Kombination mit Endothelin-Rezeptorantagonisten, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Riociguat, in Kombination mit Endothelin-Rezeptorantagonisten, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Bei der im Dossier vorgelegten Studie PATENT-CHILD handelt es sich um eine 1-armige Studie zur Behandlung mit Riociguat, in Kombination mit Endothelin-Rezeptorantagonisten, von Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis < 18 Jahren. Aufgrund des fehlenden Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird diese Studie nicht für die vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Riociguat.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: „Adempas, in Kombination mit Endothelin-Rezeptorantagonisten, ist indiziert für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 50 kg mit PAH der WHO-Funktionsklassen (FK) II bis III.“

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung insbesondere der Vortherapien, des Schweregrades und der Grunderkrankungen unter Auswahl von Endothelinrezeptor-Antagonisten (Bosentan, Ambrisentan) und Phosphodiesterase-Hemmer Typ 5 (Sildenafil, Tadalafil) bestimmt.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Riociguat, in Kombination mit Endothelin-Rezeptorantagonisten, zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 50 kg mit PAH der WHO-Funktionsklassen (FK) II bis III wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers die 1-armige Studie PATENT-CHILD vorgelegt. Aufgrund des fehlenden Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird diese Studie jedoch nicht für die vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigt.

Ein Zusatznutzen von Riociguat, in Kombination mit Endothelin-Rezeptorantagonisten, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist damit nicht belegt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Dem Beschluss werden die angegebenen Patientenzahlen des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt.

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers basieren zum einen auf einer Analyse von Registerdaten, sowie auf einer Literaturrecherche.

Bei der Analyse der Registerdaten ergeben sich Einschränkungen u.a durch einen möglichen unvollständigen Einschluss aller Patientinnen und Patienten in Deutschland bzw. mangelnde Meldepflicht der teilnehmenden Zentren. Aufgrund des fehlenden Bevölkerungsbezugs kann daher von einer Unterschätzung der Untergrenze ausgegangen werden.

Die Ableitungen aus der Literaturrecherche sind aufgrund von Unsicherheiten in der Prävalenzberechnung von Patientinnen und Patienten unter 18 Jahren, Unsicherheiten in der Verteilung der WHO-Funktionsklassen im Krankheitsverlauf und weiteren Aspekten von unsicherer Aussagekraft.

Insgesamt wird in der Untergrenze von einer Überschätzung ausgegangen, während die Obergrenze mit Unsicherheiten behaftet ist.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Adempas (Wirkstoff: Riociguat) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 20. September 2023):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/adempas-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Riociguat sollte durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit PAH erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

Es wird auf die Ausführungen im EPAR zu Sicherheitsaspekten bei Kindern verwiesen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Dezember 2023).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Da es mit den handelsüblichen Dosisstärken nicht immer möglich ist, die genaue berechnete Dosis pro Tag zu erzielen, wird in diesen Fällen auf die nächste höhere oder niedrigere verfügbare Dosis, die mit den handelsüblichen Dosisstärken sowie der Skalierbarkeit der jeweiligen Darreichungsform erzielt werden kann, auf- oder abgerundet.

Die Dosierung von Bosentan wird gemäß Fachinformation mit 2 mg/kg Körpergewicht angegeben. Da das vorliegende Anwendungsgebiet Kinder und Jugendliche mit einem Mindestgewicht von 50 kg umfasst, wird für die Berechnung der unteren Spanne ein Gewicht von 50 kg herangezogen. Die obere Spanne für 17-Jährige mit einem

Durchschnittsgewicht von 67 kg⁴ liegt mit 134 mg höher als die Dosierung für Erwachsene. Aus diesem Grund wird auf die Erhaltungsdosis für Erwachsene von 125 mg zweimal täglich abgestellt.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Riociguat in Kombination mit Endothelinrezeptor-Antagonisten ⁵				
Riociguat	kontinuierlich, 3 x täglich	365,0	1	365,0
Bosentan	kontinuierlich, 2 x täglich	365,0	1	365,0
Ambrisentan	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung insbesondere der Vortherapien, des Schweregrades und der Grunderkrankungen unter Auswahl von:				
Endothelinrezeptor-Antagonisten (in Mono oder Kombinationstherapie)				
Bosentan	kontinuierlich, 2 x täglich	365,0	1	365,0
Ambrisentan	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Phosphodiesterase-Hemmer Typ 5 (in Mono oder Kombinationstherapie)				
Sildenafil	kontinuierlich, 3 x täglich	365,0	1	365,0
Tadalafil	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0

Verbrauch:

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

⁴ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

⁵ Für die Kombination von Riociguat mit einem Endothelinrezeptor-Antagonisten werden als mögliche Kombinationspartner Bosentan und Ambrisentan dargestellt.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchs- chnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Riociguat in Kombination mit Endothelinrezeptor-Antagonisten ⁵					
Riociguat	1 mg –	3 mg –	3 x 1 mg –	365,0	1 095 x 1 mg –
	2,5 mg	7,5 mg	3 x 2,5 mg	365,0	1 095 x 2,5 mg
Bosentan	2 mg/kg KG = 100 mg –	200 mg –	6 x 32 mg –	365,0	2 190 x 32 mg –
	125 mg	250 mg	2 x 125 mg		730 x 125 mg
Ambrisentan	5 mg –	5 mg –	1 x 5 mg –	365,0	365 x 5 mg –
	10 mg	10 mg	1 x 10 mg		365 x 10 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung insbesondere der Vortherapien, des Schweregrades und der Grunderkrankungen unter Auswahl von:					
Endothelinrezeptor-Antagonisten (in Mono oder Kombinationstherapie)					
Bosentan	2 mg/kg KG = 100 mg –	200 mg –	6 x 32 mg –	365,0	2 190 x 32 mg –
	125 mg	250 mg	2 x 125 mg		730 x 125 mg
Ambrisentan	5 mg –	5 mg –	1 x 5 mg –	365,0	365 x 5 mg –
	10 mg	10 mg	1 x 10 mg		365 x 10 mg
Phosphodiesterase-Hemmer Typ 5 (in Mono oder Kombinationstherapie)					
Sildenafil	20 mg	60 mg	3 x 20 mg	365,0	1 095 x 20 mg
Tadalafil	40 mg	40 mg	2 x 20 mg	365,0	730 x 20 mg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenaufgabe-preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Riociguat 1 mg	84 FTA	1 498,69 €	2,00 €	58,82 €	1 437,87 €
Riociguat 2,5 mg	294 FTA	5 104,45 €	2,00 €	205,87 €	4 896,58 €
Bosentan 125 mg ⁶	120 FTA	3 857,33 €	2,00 €	310,00 €	3 545,33 €
Bosentan 32 mg	56 TSE	3 864,44 €	2,00 €	372,70 €	3 489,74 €
Ambrisentan 5 mg ⁶	60 FTA	3 808,76 €	2,00 €	306,04 €	3 500,72 €
Ambrisentan 10 mg ⁶	60 FTA	3 857,33 €	2,00 €	310,00 €	3 545,33 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Bosentan 125 mg ⁶	120 FTA	3 857,33 €	2,00 €	310,00 €	3 545,33 €
Bosentan 32 mg	56 TSE	3 864,44 €	2,00 €	372,70 €	3 489,74 €
Ambrisentan 5 mg ⁶	60 FTA	3 808,76 €	2,00 €	306,04 €	3 500,72 €
Ambrisentan 10 mg ⁶	60 FTA	3 857,33 €	2,00 €	310,00 €	3 545,33 €
Sildenafil 20 mg ⁶	30 FTA	94,95 €	2,00 €	6,62 €	86,33 €
Tadalafil 20 mg ⁶	28 FTA	130,94 €	2,00 €	9,46 €	119,48 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; TSE = Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen					

Stand Lauer-Taxe: 1. Dezember 2023

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

⁶ Festbetrag

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

2.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Riociguat eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerFO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum

beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Pädiatrische Patientinnen und Patienten ≥ 50 kg bis < 18 Jahre mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH)

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Riociguat (Adempas); Adempas 0,5 mg/–1 mg/–1,5 mg/–2 mg/–2,5 mg Filmtabletten, Stand: Mai 2023

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 10. März 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 23. Mai 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 26. Juni 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Riociguat beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 26. Juni 2023 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Riociguat beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. September 2023 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Oktober 2023 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Oktober 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 6. November 2023 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 12. Dezember 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 21. Dezember 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	10. März 2021	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	23. Mai 2023	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	31. Oktober 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. November 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	14. November 2023 5. Dezember 2023	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	12. Dezember 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	21. Dezember 2023	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 21. Dezember 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Riociguat (Neues Anwendungsgebiet: Pulmonal arterielle Hypertonie, < 18 Jahre)

Vom 21. Dezember 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 21. Dezember 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 7. Dezember 2023 (BAnz AT 16.01.2024 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Riociguat gemäß dem Beschluss vom 3. September 2020 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

Riociguat

Beschluss vom: 21. Dezember 2023
In Kraft getreten am: 21. Dezember 2023
BAnz AT 30.01.2024 B3

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 31. Mai 2023):

Adempas, in Kombination mit Endothelin-Rezeptorantagonisten, ist indiziert für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 50 kg mit PAH der WHO-Funktionsklassen (FK) II bis III (siehe Abschnitt 5.1b).

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 21. Dezember 2023):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Pädiatrische Patientinnen und Patienten ≥ 50 kg bis < 18 Jahre mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung insbesondere der Vortherapien, des Schweregrades und der Grunderkrankungen unter Auswahl von

- Endothelinrezeptor-Antagonisten: Bosentan, Ambrisentan
- Phosphodiesterase-Hemmer Typ 5: Sildenafil, Tadalafil

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Riociguat in Kombination mit Endothelin-Rezeptorantagonisten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Pädiatrische Patientinnen und Patienten ≥ 50 kg bis < 18 Jahre mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH)

Es wurden keine geeigneten Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Erläuterungen:
↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
∅: Es liegen keine Daten vor.
n. b.: nicht bewertbar

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Pädiatrische Patientinnen und Patienten ≥ 50 kg bis < 18 Jahre mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH)

ca. 5 – 35 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Adempas (Wirkstoff: Riociguat) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 20. September 2023):

¹Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG sofern nicht anders indiziert.

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/adempas-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Riociguat sollte durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit PAH erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

Es wird auf die Ausführungen im EPAR zu Sicherheitsaspekten bei Kindern verwiesen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Pädiatrische Patientinnen und Patienten \geq 50 kg bis < 18 Jahre mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH)

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Riociguat	18 237,26 € - 18 743,66 €
in Kombination mit (Endothelin-Rezeptorantagonisten)	
Bosentan	21 567,42 € - 136 473,76 €
Gesamt: Riociguat + Bosentan	39 804,69 € - 155 217,42 €
Ambrisentan	21 296,05 € - 21 567,42 €
Gesamt: Riociguat + Ambrisentan ²	39 533,31 € - 40 311,09 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung insbesondere der Vortherapien, des Schweregrades und der Grunderkrankungen unter Auswahl von:	
Monotherapie:	
Endothelinrezeptor-Antagonisten:	
Bosentan	21 567,42 € - 136 473,76 €
Ambrisentan	21 296,05 € - 21 567,42 €
Phosphodiesterase-Hemmer Typ 5:	
Sildenafil	3 151,05 €
Tadalafil	3 115,01 €
Kombinationstherapie:	
Bosentan + Sildenafil	24 718,47 € - 139 624,81 €
Bosentan + Tadalafil	24 682,44 € - 139 588,78 €
Ambrisentan + Sildenafil	24 447,09 € - 24 718,47 €

² Die untere Grenze setzt sich aus der niedrigsten Riociguat-Dosis und der höchsten Ambrisentan-Dosis zusammen, die obere Grenze setzt sich aus der höchsten Riociguat-Dosis und der niedrigsten Ambrisentan-Dosis zusammen.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Ambrisentan + Tadalafil	24 411,06 € - 24 682,44 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Dezember 2023)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

5. Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Riociguat eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Pädiatrische Patientinnen und Patienten \geq 50 kg bis $<$ 18 Jahre mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH)

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 21. Dezember 2023 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 21. Dezember 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Dienstag, 30. Januar 2024

BAnz AT 30.01.2024 B3

<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/start?0>

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 26. Juni 2023 ein Dossier zum Wirkstoff Riociguat eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 2. Oktober 2023 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Riociguat (Neues Anwendungsgebiet: Pulmonal arterielle Hypertonie, < 18 Jahre) - Gemein:



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Riociguat (Neues Anwendungsgebiet: Pulmonal arterielle Hypertonie, < 18 Jahre)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Riociguat
- **Handelsname:** Adempas
- **Therapeutisches Gebiet:** pulmonale Hypertonie (Herz-Kreislauf-Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** MSD SHARP & DOHME GMBH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.07.2023
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.10.2023
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.10.2023
- **Beschlussfassung:** Ende Dezember 2023
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2023-07-01-D-943)

Modul 1

(PDF 391,04 kB)

Modul 2

(PDF 337,59 kB)

Modul 3A

(PDF 911,56 kB)

Modul 4A

(PDF 1,81 MB)

Anhang 4-G zu Modul 4A

(PDF 671,20 kB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 2,13 MB)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Riociguat (Neues Anwendungsgebiet: Pulmonal arterielle Hypertonie, < 18 Jahre) - Gemeinsames Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Riociguat (Adempas)

Adempas, in Kombination mit Endothelin-Rezeptorantagonisten, ist indiziert für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 50 kg mit PAH der WHO-Funktionsklassen (FK) II bis III.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Pädiatrische Patientinnen und Patienten ≥ 50 kg bis < 18 Jahre mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH)

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Riociguat in Kombination mit Endothelinrezeptor-Antagonisten:

- Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung insbesondere der Vortherapien, des Schweregrades und der Grunderkrankungen unter Auswahl von
 - Endothelinrezeptor-Antagonisten: Bosentan, Ambrisentan
 - Phosphodiesterase-Hemmer Typ 5: Sildenafil, Tadalafil

Stand der Information: Mai 2023

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.10.2023 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 552,37 kB)

Benennung Kombinationen - Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 147,68 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.10.2023
 - Mündliche Anhörung: 06.11.2023
- Bitte melden Sie sich bis zum 30.10.2023 per **E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(Word 37,34 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **23.10.2023** elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Riociguat - 2023-07-01-D-943*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 06.11.2023 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 30.10.2023 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Ende Dezember 2023). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Riociguat (Neues Anwendungsgebiet: Pulmonal arterielle Hypertonie, < 18 Jahre) - Gemein:

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.05.2014 \(Verfahren abgeschlossen\) \[aufgehoben\]](#)

[Verfahren vom 15.03.2020 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 15.03.2020 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

Letzte Änderungen | als RSS-Feed ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 6. November 2023 um 15:45 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Riociguat**

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
MSD Sharp & Dohme GmbH	20.10.2023
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	23.10.2023

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Fr. Frénoy	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Worf	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Dr. Nill	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Dr. Rasch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	20.10.2023
Stellungnahme zu	Riociguat (Adempas®)
Stellungnahme von	<i>MSD Sharp & Dohme GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das IQWiG hat am 2. Oktober 2023 eine Nutzenbewertung zu Riociguat (Adempas®) von MSD Sharp & Dohme GmbH (MSD) veröffentlicht. Beim vorliegenden Anwendungsgebiet handelt es sich um Kinder und Jugendliche mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) in der Funktionsklasse II und III unter 18 Jahren und einem Körpergewicht ≥ 50 kg. PAH bei Kindern ist zum Glück eine sehr seltene, jedoch stark progressive Erkrankung, die immer noch häufig zum Tode führt.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung insbesondere der Vortherapien, des Schweregrades und der Grunderkrankungen unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none">• Endothelinrezeptor-Antagonisten: Bosentan, Ambrisentan• Phosphodiesterase-Hemmer Typ 5: Sildenafil, Tadalafil <p>fest. Das IQWiG sieht hier einen Zusatznutzen als nicht belegt an, da keine geeigneten Daten vorgelegt wurden.</p> <p>Für Kinder und Jugendliche mit PAH unter 18 Jahren und ≥ 50 kg Körpergewicht haben wir mit der PATENT-CHILD Studie alle Daten vorgelegt, die uns zur Verfügung standen, auch wenn diese limitiert sind, was auf die Seltenheit der Erkrankung zurückzuführen ist.</p> <p>Aufgrund der Fallzahl von $N = 24$ war es uns leider nicht möglich separate Analysen für die aktuelle Zielpopulation – Kinder unter 18 Jahren und ≥ 50 kg Körpergewicht ($n = 7$) – darzustellen. Die Studie PATENT-CHILD</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>erfüllt alle Anforderungen der EMA an die Durchführung eines <i>Standard paediatric investigation plans</i> (PIPs) in dieser Indikation, was durch die Zulassung bestätigt wurde. Der hohe Bedarf einer zugelassenen Behandlungsoption der neuen Generation ist insbesondere bei der PAH im Kindesalter evident.</p> <p>Mit Riociguat steht diese nun für die betroffenen Kinder und Jugendlichen unter 18 Jahren und ≥ 50 kg Körpergewicht zur Verfügung. Riociguat konnte in der PATENT-CHILD Studie sowohl eine Verbesserung in der Morbidität aber eben auch in der Lebensqualität zeigen. Was aus Sicht von MSD einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen rechtfertigt.</p> <p>Es wäre wünschenswert, wenn der G-BA in seiner Entscheidung die Besonderheiten bei der Studiendurchführung von Kinderarzneimitteln – insbesondere bei seltenen Erkrankungen – berücksichtigen würde.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

5.2 Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	23.10.2023
Stellungnahme zu	Riociguat (Adempas)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. Oktober 2023 eine Nutzenbewertung zu Riociguat (Adempas) von MSD SHARP & DOHME GMBH veröffentlicht.</p> <p>Riociguat im neuen Anwendungsgebiet ist zugelassen in Kombination mit Endothelin-Rezeptorantagonisten für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 50 kg mit PAH der WHO-Funktionsklassen (FK) II bis III. Das IQWiG sieht in seiner Bewertung einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Die einarmige Zulassungsstudie wurde als nicht verwertbar eingestuft. Der Hersteller beansprucht hingegen einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der Verfo: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im</p>	<p>Wird zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.	

Literatur:

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Riociguat

Sitzung/Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 6. November 2023

von 15.45 Uhr bis 15.56 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH**:

Frau Frénoy

Frau Worf

Frau Dr. Nill

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 15:45 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschusses Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Jetzt haben wir die mündliche Anhörung zu Riociguat, pulmonal arterielle Hypertonie von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren und einem Körpergewicht ≥ 50 Kilogramm. Wir haben als Basis der heutigen Anhörung die Dossierbewertung des IQWiG vom 13. September 2023, zu der der pharmazeutische Unternehmer MSD Sharp & Dohme und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller Stellung genommen haben.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer MSD Sharp & Dohme müssten anwesend sein Frau Frénoy, Frau Worf und Frau Dr. Nill und für den vfa Herr Bussilliat. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, einzuführen. Wir haben keine direkt vergleichende Studie, die bewertet werden konnte. Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer? – Frau Frénoy, bitte.

Frau Frénoy (MSD Sharp & Dohme): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank, dass wir die Möglichkeit haben, unsere Sicht der Dinge darstellen zu dürfen. Ich möchte Ihnen zunächst meine Kolleginnen vorstellen: Das ist zum einen Frau Worf, HTA, die für die Erstellung des Dossiers verantwortlich war, und Frau Nill, unsere Kollegin von Medical. Mein Name ist Edith Frénoy. Ich koordiniere bei MSD den Bereich Nutzenbewertung.

Riociguat ist nun auch, Sie haben es eingangs erwähnt, zugelassen in Kombination mit Endothelin-Rezeptor-Antagonisten für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren und einem Körpergewicht von über 50 Kilogramm mit pulmonal-arterieller Hypertonie, kurz PAH, der WHO-Funktionsklassen 2 bis 3. PAH ist eine chronisch-progressive, unheilbare Erkrankung, die schlussendlich zu Rechtsherzinsuffizienz und Tod führen kann. Bei einer geschätzten Prävalenz von etwa zwei Fällen pro einer Million Kinder gilt PAH als seltene Erkrankung. Die zulassungsbe gründende Studie für das vorliegende Anwendungsgebiet ist die Studie PATENT-CHILD.

Bei der Studie PATENT-CHILD handelt es sich um eine internationale, multizentrische, einarmige, offene Phase-III-Dosis-Findungsstudie, die alle Anforderungen der EMA an die Durchführung des pädiatrischen Prüfkonzepts erfüllt und die Wirksamkeit und Sicherheit von Riociguat auch bei Kindern und Jugendlichen unter Beweis stellt. So wurde nach 24 Wochen eine Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit erzielt. Die mittlere Verbesserung der 6-Minuten-Gehstrecke betrug 23 Meter. Entscheidend für diese Kinder und Jugendlichen ist jedoch, Riociguat konnte bei diesen Patientinnen und Patienten gerade bei der Lebensqualität punkten. Die Lebensqualität der betroffenen Kinder und Jugendlichen verbesserte sich unter Riociguat sowohl physisch wie auch emotional und sozial und bei der schulischen Funktion.

Diese Ergebnisse belegen den hohen medizinischen Nutzen von Riociguat in Kombination mit Endothelin-Rezeptorantagonisten in der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren. Diese Ergebnisse sind deshalb besonders wichtig, weil es bis heute nur eingeschränkt zugelassene Behandlungsmöglichkeiten für Kinder mit PAH gibt.

Pädiatrische Studien in der frühen Nutzenbewertung stellen eine besondere Herausforderung dar, und so war das auch hier. Mit der PATENT-CHILD-Studie haben wir alle Daten vorgelegt, die uns zur Verfügung stehen, auch wenn diese, dessen sind wir uns bewusst, limitiert sind.

Dies ist auf die Seltenheit der Erkrankung zurückzuführen. Entscheidend ist für uns jedoch, dass mit Riociguat eine zugelassene Behandlungsoption der neuen Generation für diese betroffenen Kinder und Jugendlichen zur Verfügung steht, die sowohl eine Verbesserung in der Mobilität, aber auch in der Lebensqualität gezeigt hat und daher aus Sicht von MSD einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen rechtfertigt. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Frénoy, für diese Einführung. Wir haben keine Kliniker, obwohl wir nachgefragt haben. Wir hätten gerne welche gehabt. Deshalb kann ich auch keine Fragen an die Kliniker stellen. Ich schaue in die Runde. Wer hat Fragen bezogen auf das Dossier, die Dossierbewertung oder das, was Frau Frénoy gerade vorgetragen hat? – Herr Telschow, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

Herr Telschow: Vielen Dank. Ich habe eine Frage zur Zulassung. Sie haben die Zulassung für die Erwachsenen schon seit einiger Zeit für die Mono- und die Kombitherapie. Jetzt haben Sie das Studiendesign in Kombination mit Endothelin-Rezeptorantagonisten gewählt und dafür die entsprechende Zulassung bekommen. Das macht es ungleich schwerer, die Wirksamkeit zu beurteilen. Warum haben Sie das Design so gewählt? Ist noch etwas geplant? Ich vermute, eher nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Wer möchte das beantworten? – Frau Worf, bitte.

Frau Worf (MSD Sharp & Dohme): Ich würde die Frage gern aufnehmen. Wir haben das Studiendesign so gewählt, weil es eine sehr seltene Erkrankung bei Erwachsenen ist und bei Kindern noch viel seltener. Das hat die Durchführung der Head-to-Head-Studie aufgrund der geringen Patientenzahlen nahezu unmöglich gemacht. Wir haben primär gesehen, dass wir durch die Zulassung von der EMA bestätigt bekommen haben, dass dieses Studiendesign adäquat ist.

Zu zweiten Teil Ihrer Frage, ob noch etwas geplant ist: Aktuell ist für Riociguat keine weitere Studie geplant.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Herr Telschow, das nehmen wir zur Kenntnis.

Herr Telschow: Das nehmen wir zur Kenntnis.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Gibt es weitere Fragen? Keine? – Okay, das hätte mich auch gewundert. Dann sind wir schon durch. Es gibt keine weiteren Fragen. PU, möchten Sie noch etwas anmerken, zusammenfassen, was Sie einleitend gesagt haben? Frau Frénoy, nehmen Sie Bezug auf Ihre Einleitung?

Frau Frénoy (MSD Sharp & Dohme): Ich kann schließen. Ich werde nichts zusammenfassen, weil wir nicht diskutiert haben. Aber wir wollten nichtsdestotrotz aufgrund der Frage, die gerade gestellt wurde, ein Schlussstatement abgeben. Es ist allgemein bekannt, dass es aufgrund der Seltenheit einer Erkrankung nicht immer möglich ist, statistisch aussagekräftige klinische Studien bei Kindern durchzuführen, die den Anforderungen der frühen Nutzbewertung genügen. Das gilt insbesondere bei PAH, die schon bei Erwachsenen als seltene Erkrankung gilt und bei Kindern eine noch geringere Inzidenz aufweist.

Andererseits wird zurecht von Unternehmen erwartet und verlangt, dass pädiatrische Studien durchgeführt werden, um den Kindern sichere, wirksame und für sie zugelassene Therapien zur Verfügung zu stellen. Als MSD stehen wir zu unserer ethischen Verantwortung gegenüber den jungen Patienten. Wir hoffen auf einen Weg für pädiatrische Indikationen im AMNOG, der den medizinischen Fortschritt für junge Patienten mit seltenen Erkrankungen anerkennt. Wir stehen für einen offenen Dialog bereit und hoffen, dass der G-BA in seiner Entscheidung diese Besonderheiten bei der Studiendurchführung für die Kinderarzneimittel berücksichtigen wird. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. Das war kurz, ist aber klar. Es gibt keine vergleichenden Daten und keine Kliniker, vor diesem Hintergrund war es logisch, dass man

wenig Fragen stellen konnte. Danke, dass Sie uns gleichwohl zur Verfügung standen und Ihre Sicht der Dinge dargetan haben. Damit beende ich diese Anhörung. Wir werden das selbstverständlich zu würdigen haben. Ich unterbreche die Sitzung bis 16:15 Uhr. Dann geht es weiter mit den DPP-4-Inhibitoren Gruppe 1, in Stufe 2 Festbetragsgruppenbildung. Danke schön und bis gleich.

Schluss der Anhörung: 15:56 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2023-B-127z Riociguat

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Riociguat

zur Behandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH), $\geq 50\text{kg}$ bis <18 Jahre

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	<i>Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.</i>
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	Als nicht-medikamentöse Behandlungen kommen grundsätzlich infrage: <ul style="list-style-type: none">• Lungen- oder Herz-Lungen-Transplantation• physiotherapeutische Maßnahmen i.S. der Heilmittel-RL (Physikalische Therapie z.B. Krankengymnastik, Übungsbehandlung, Atemtherapie)
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	keine
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche.</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu prüfendes Arzneimittel:	
Riociguat C02KX05 Adempas®	<p>(bereits zugelassen: "Adempas, als Monotherapie oder in Kombination mit Endothelin-Rezeptorantagonisten, ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklassen (FK) II bis III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Die Wirksamkeit wurde in einer PAH-Population einschließlich Ätiologien einer idiopathischen oder hereditären PAH oder einer mit einer Bindegewebserkrankung assoziierten PAH nachgewiesen")</p> <p><u>Anwendungsgebiet laut Positive Opinion:</u> Adempas is indicated for the treatment of PAH in paediatric patients aged less than 18 years of age and body weight \geq 50 kg with WHO Functional Class (FC) II to III in combination with endothelin receptor antagonists"</p>
Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA):	
Bosentan C02KX01 Bosentan Heumann®	<p>Behandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) zur Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und Symptomen bei Patienten mit der funktionellen WHO-/NYHA-Klasse III. Die Wirksamkeit wurde nachgewiesen bei:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Primärer (idiopathischer und erblicher) pulmonal arterieller Hypertonie – Sekundärer pulmonal arterieller Hypertonie in Assoziation mit Sklerodermie ohne signifikante interstitielle Lungenerkrankung – Pulmonal arterieller Hypertonie in Assoziation mit kongenitalen Herzfehlern und Eisenmenger-Physiologie. <p>Verbesserungen des Krankheitsbildes wurden ebenso bei Patienten mit PAH der funktionellen WHO-Funktionsklasse II gezeigt. (FI Bosentan Heumann® Mai 2020)</p>
Ambrisentan C02KX02 Volibris®	<p><u>Erwachsene</u> Volibris ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklassen II und III indiziert, einschließlich der Anwendung in der Kombinationstherapie (siehe Abschnitt 5.1). Die Wirksamkeit wurde bei idiopathischer PAH (IPAH) und PAH assoziiert mit einer Bindegewebserkrankung nachgewiesen.</p> <p><u>Kinder und Jugendliche</u> Volibris ist zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen (im Alter von 8 bis unter 18 Jahren) mit PAH der WHO-Funktionsklassen II und III indiziert, einschließlich der Anwendung in der Kombinationstherapie. Die Wirksamkeit wurde bei IPAH, familiärer und korrigierter kongenitaler PAH und PAH assoziiert mit einer Bindegewebserkrankung nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.1).</p>

Phosphodiesterase-Typ-5 (PDE5)-Inhibitoren:	
Sildenafil G04BE03 Revatio®	<p><u>Erwachsene</u> Behandlung von erwachsenen Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklassen II und III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Die Wirksamkeit konnte nachgewiesen werden bei primärer PAH und bei pulmonaler Hypertonie in Verbindung mit einer Bindegewebskrankheit.</p> <p><u>Kinder und Jugendliche</u> Behandlung von pädiatrischen Patienten im Alter von 1 bis 17 Jahren mit pulmonaler arterieller Hypertonie. Die Wirksamkeit konnte anhand der Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit oder der pulmonalen Hämodynamik nachgewiesen werden bei primärer pulmonaler arterieller Hypertonie und bei pulmonaler Hypertonie in Verbindung mit angeborenen Herzerkrankungen (FI Revatio® Juni 2020)</p>
Tadalafil G04BE08 Adcirca®	<p><u>Erwachsene</u> ADCIRCA ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklasse II und III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit (siehe Abschnitt 5.1). Die Wirksamkeit wurde gezeigt bei idiopathischer PAH (IPAH) und bei PAH aufgrund einer Kollagenose.</p> <p><u>Kinder und Jugendliche</u> ADCIRCA ist angezeigt zur Behandlung von Kindern ab 2 Jahren mit pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklasse II und III.</p>
Prostazyklin-Analoga:	
Treprostinil B01AC21 Remodulin®	Behandlung von idiopathischer oder familiärer pulmonal-arterieller Hypertonie (PAH) zur Verbesserung der Belastbarkeit und zur Milderung der Krankheitssymptome bei Patienten mit New York Heart Association(NYHA)-Funktionsklasse III. (FI Remodulin® Januar 2019)
Epoprostenol B01AC09 Epoprostenol-Rotexmedica®	Epoprostenol-Rotexmedica® ist indiziert zur Behandlung pulmonaler arterielle Hypertonie (PAH) (idiopathische oder vererbte PAH und mit Bindegeweberkrankungen assoziierte PAH) bei Patienten mit Symptomen der WHO Funktionsklasse III – IV zur Verbesserung der körperlichen Belastungsfähigkeit (siehe Abschnitt 5.1). (FI Epoprostenol-Rotexmedica® März 2018)

Quellen: AMLce-Datenbank, Fachinformationen (Stand Mai 2023)

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2020-B-388 (Riociguat)

Auftrag von: Abteilung Arzneimittel
Bearbeitet von: Abteilung Fachberatung Medizin
Datum: 27. Januar 2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	6
2 Systematische Recherche.....	6
3 Ergebnisse.....	7
3.1 G-BA-Beschlüsse/IQWiG-Berichte.....	7
3.2 Cochrane Reviews.....	8
3.3 Systematische Reviews.....	9
3.4 Leitlinien.....	10
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	29
Referenzen.....	31
Anhang.....	32

Abkürzungsverzeichnis

6MWD	6-Minute-Gehstrecke
AAD	Adaptive Aerosol Delivery
AEPC	Association for European Paediatric and Congenital Cardiology
AHA	American Heart Association
ALT	Alanin-Aminotransferase
AS	Atriale Septostomie
ASA	Acetylsalicylsäure
ASD	Atriumseptumdefekt
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATS	American Thoracic Society
AVSD	Atrioventrikulärer Septumdefekt
AVT	Testung der akuten pulmonal-vaskulären Gefäßreagibilität
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CCB	Kalziumkanalblocker
CI	Cardiac Index
CLD	Chronische Lungenerkrankung
CHD	Congenital Heart Disease
COR	Class of Recommendation
CPET	Cardiopulmonary Exercise Testing
CTEPH	Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie
d	Tag
DAO	Descending Aorta
ECRI	ECRI Guidelines Trust
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur
EPPVDN	European Pediatric Pulmonary Vascular Disease Network
ERA	Endothelin-Rezeptor-Antagonisten
ES	Eisenmenger-Syndrom
ESC	European Society of Cardiology
ESPR	European Society for Pediatric Research
ET	Endothelin
FC	Funktionsklasse
FDA	U.S. Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GC	Guanylatcyclase

GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
h	Stunde
HFpEF	Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion
HHT	Hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie
HPAH	Hereditäre pulmonal arterielle Hypertonie
ICU	Intensive Care Unit
iNO	Inhalatives Stickstoffmonoxid
IPAH	Idiopathische pulmonal arterielle Hypertonie
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISHLT	International Society of Heart and Lung Transplantation
IV	intravenös
kg	Kilogramm
LFT	Liver Function Test
LoE	Level of Evidence
LPA	Linke Pulmonalarterie
LV	Linker Ventrikel
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
mg	Milligramm
mm Hg	Millimeter Quecksilbersäule
mPAP	mittlerer pulmonal-arterieller Druck
MR	Mineralokortikoidrezeptor
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OP	Operation
PAH	Pulmonal arterielle Hypertonie
PAP	Pulmonal-arterieller Druck
PCA	Prostazyklin-Analoga
PCH	Pulmonale kapilläre Hämangiomatose
PDA	Persistierender Ductus Arteriosus
PDE	Phosphodiesterase
PDE-5i	Phosphodiesterase-5-Inhibitoren
PGI ₂	Prostazyklin
PH	Pulmonale Hypertonie
PHVD	Pulmonal-hypertensive Gefäßerkrankung
PO	per os

PPHN	Persistierende pulmonale Hypertonie bei Neugeborenen
PPHTN	Portopulmonale Hypertonie
PVD	Pulmonale Gefäßerkrankung
PVOD	Pulmonale Venenverschlusskrankheit
PVR	Pulmonal-vaskulärer Widerstand
PVRi	Index des pulmonal-vaskulären Widerstands
Qp	Pulmonary Flow
Qs	Systemic Flow
RA	Rechtes Atrium
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RV	Rechter Ventrikel
SC	subkutan
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SVR	Systemischer Gefäßwiderstand
TRIP	Turn Research into Practice Database
VSD	Ventrikelseptumdefekt
WHO	World Health Organization
WSPH	World Symposium on Pulmonary Hypertension
WU	Wood Unit

1 Indikation

Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie (PAH) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis unter 18 Jahren.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *pulmonale arterielle Hypertonie (PAH)* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 18.09.2020 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 719 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 3 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA-Beschlüsse/IQWiG-Berichte

Es wurden keine relevanten G-BA-Beschlüsse/IQWiG-Berichte identifiziert.

3.2 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

3.3 Systematische Reviews

Es wurden keine relevanten systematischen Reviews identifiziert.

3.4 Leitlinien

Hansmann G et al., 2019 [3].

The European Pediatric Pulmonary Vascular Disease Network (EPPVDN)

2019 updated consensus statement on the diagnosis and treatment of pediatric pulmonary hypertension: The European Pediatric Pulmonary Vascular Disease Network (EPPVDN), endorsed by AEPC, ESPR and ISHLT

Zielsetzungen

1. To briefly discuss the most recent changes to the classification and definition of PH and its subtypes [...];
2. To outline clinical study results and their limitations;
3. To provide graded, evidence-based, and expert-based recommendations for optimal diagnosis and treatment of infants, children, and young adults with PH (including CHD/Eisenmenger and single ventricle physiology/Fontan), according to the grading system provided by the American Heart Association and ESC;
4. To address features of the disease and its management that are specific to pediatric PH;
5. To define the multiple gaps in our knowledge on pediatric PH; and
6. To briefly discuss emerging PH therapies (safety and efficacy).

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Multidisziplinäre Leitliniengruppe, keine Einbeziehung von Patientenvertretungen;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematik der Suche dargelegt, Angaben zur systematischen Auswahl und Bewertung der Evidenz fehlen;
- Konsensfindung erwähnt, aber nicht detailliert beschrieben, externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Weder Gültigkeit noch Verfahren zur Überwachung und Aktualisierung beschrieben.

Recherche/Suchzeitraum:

Searches of the PubMed/MEDLINE bibliographic database were conducted for the time period 1990 – 2018. [...] The primary focus of this manuscript is on group 1 PH, according to the WSPH in Nice, 2018.

LoE

Tabelle 1: LOE as currently proposed by the ESC and the AHA

Level of evidence	
Level of evidence A	Data derived from multiple randomized clinical trials or meta-analyses.
Level of evidence B	Data derived from a single randomized clinical trial or large non-randomized studies.
Level of evidence C	Consensus of opinion of the experts and/or small studies, retrospective studies, registries.

GoR

Tabelle 2: COR as currently proposed by the ESC and the AHA

Class of recommendation	Definition	Suggested wording to use
Class I	Evidence and/or general agreement that a given treatment or procedure is beneficial, useful, effective.	Is recommended Is indicated
Class II	Conflicting evidence and/or a divergence opinion about the usefulness/efficacy of the given treatment or procedure.	
Class IIa	Weight of evidence/opinion is in favor of usefulness/efficacy.	Should be considered
Class IIb	Usefulness/efficacy is less well established by evidence/opinion.	May be considered
Class III	Evidence or general agreement that the given treatment or procedure is not useful/effective, and in some cases may be harmful.	Is not recommended.

Sonstige methodische Hinweise

Both a new definition and an expanded classification of PH were developed at the World Symposium on PH (WSPH, Nice, 2018)^{11,12} [...]. (⇒ Anhang Tabelle 1)

11. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019;53(1):1801913.

12. Rosenzweig EB, Abman SH, Adatia I, Beghetti M, Bonnet D, Haworth S, et al. Paediatric pulmonary arterial hypertension: updates on definition, classification, diagnostics and management. *Eur Respir J* 2019;53:1801916.

Empfehlungen

Recommendations on the diagnostics, monitoring, and outpatient care in children with PH

Recommendations	COR	LOE
Children with suspected or confirmed PH should be evaluated and treated in specialized pediatric centers.	I	C
In children with end-stage PH, timely referral to a transplant center is beneficial, if lung transplantation represents an option for the individual patient. (S3-21)	I	C
Female adolescents with PH should undergo timely counseling regarding the significant maternal and fetal pregnancy risks and options for secure contraception. (S3-23, S3-24)	I	B
Children with PH in the higher-risk category should not participate in competitive sports. Participation in light exercise is beneficial but should only be undertaken after medical consultation and detailed serial assessment including exercise testing.	I	C
Children with mild to moderate PH should engage in regular light-to-moderate aerobic activity. They should be allowed to self-limit their activities as required but avoid strenuous and isometric exercise, dehydration, and exercise at moderate (1500-2500 meters) or high (> 2500 meters) altitude.	I	C

Referenzen

- S3-21 Sweet SC. Pediatric lung transplantation. *Respir Care* 2017;62:776-798.
- S3-23 Bedarf E, Dimopoulos K, Gatzoulis MA. Has there been any progress made on pregnancy outcomes among women with pulmonary arterial hypertension? *Eur Heart J* 2009;30:256-265.
- S3-24 Brida M, Gatzoulis MA. Pulmonary arterial hypertension in adult congenital heart disease. *Heart* 2018;104:1568-1574.

Recommendations on the management of PH in children and young adults with CHD (PAH-CHD, PHVD-CHD) (⇒ Anhang Abbildung 1)

Recommendations	COR	LOE
All patients with relevant PAH-CHD should receive and benefit from tertiary care. (S8-1, S8-2)	I	C
Surgery or interventional closure for CHD with simple post-tricuspid shunts (VSD, PDA) and significant left-to-right shunting should be ideally be performed within the first 6 months of life. (S8-12, S8-13)	I	C
Interventional or surgical closure of simple pre-tricuspid shunts (ASD, sinus venosus defect) and significant left-to-right shunting (Qp:QS > 1.5) is semi-elective, requires individual decision-making, and is usually pursued at pre-school or school age (5 years and older). (S8-12, S8-13)	IIa	C
Patients with moderate to large pre- or post-tricuspid shunt lesions and evidence of low-volume left-to-right shunting (i.e., PH out of proportion to the magnitude of cardiovascular shunting), must be considered to have PVD (elevated PVR), and thus should undergo right and left heart catheterization before any intervention/surgery. (S8-3, S8-12, S8-13)	I	C
Children with PAH-CHD and significant left-to-right shunting, congestive heart failure (pulmonary congestion), failure to thrive, and SpO ₂ > 95% (lower extremities) can be considered operable for shunt closure in infancy; however, peri-operative PH crisis may occur. (S8-13)	IIa	C
Children with CHD and simple shunt defects (VSD, PDA) beyond the typical timing of surgery (> 6 months old), or those not fulfilling the above criteria (heart failure/pulmonary congestion, failure to thrive, and SpO ₂ > 95% at lower extremities), that is, particularly those with shunt(s) and cyanosis, should undergo comprehensive right and left heart catheterization before any intervention/surgery. (S8-13, S8-15, S8-16)	I	C
Children with PAH-CHD, with or without significant left-to-right shunting and uncertainties regarding abnormalities in PVR and/or ventricular compliance, are recommended to undergo comprehensive right and left heart catheterization regardless of the patient's age [...]. (S8-1, S8-13 – S8-16)	I	C
Children with PVRi < 6 WU x m ² and a PVR/SVR ratio < 0.3, in the absence of additional risk factors, are eligible for standard management/ surgical shunt closure/percutaneous interventional device closure. (S8-13)	I	C
Children with PVRi ≥ 6 WU x m ² and a PVR/SVR ratio ≥ 0.3 should be evaluated by AVT. (S8-13, S8-17)	I	C
Individual patient assessment in tertiary pediatric PH centers is particularly needed when PVRi is between 6 and 8 WU x m ² (gray zone). (S8-13)	I	C
A treat-to-close (treat-and-repair) approach (defined as PAH-targeted pharmacotherapy with 1-2 medications followed by partial or complete defect closure) might be considered in highly selected patients with pre- or post-tricuspid shunt (ASD, VSD, PDA) from the gray zone (PVRi 6-8 x m ²), and potentially even in children with PAH with PVRi > 8 WU x m ² , with the goal to decrease PVRi < 8 WU x m ² . After (complete or partial) closure, such patients must stay under long-term tertiary follow-up and be reassessed by cardiac catheterization, in addition to non-invasive measures, to assess for PVR after shunt closure. (S8-13, S8-18)	IIb	C
A partial defect closure (fenestrated patch or device) may be considered in selected patients with PAH-CHD from the gray zone (PVRi 6-8 WU x m ²), with or without preceding treat-to-close (treat-and-repair) approach. The impact of PVR numbers	IIb	C



alone for clinical decision making differs between patients at different ages (e.g., infants with VSD vs young adults with ASD). (S8-18 – S8-20)		
Alternatively, PA banding may be considered in selected patients with PAH-CHD with a large post-tricuspid shunt [...] as an alternative to partial defect closure, especially when there is complex cardiac anatomy (e.g., straddling AV-valve) in infancy or significant comorbidity (e.g., genetic syndrome).	I Ib	C
When a high-risk patient from the gray zone (PVRi 6-8 WU x m ²) with an intracardiac shunt (AVSD), and additional small PDA undergoes complete closure of the intracardiac defect, it may be considered to leave the PDA open for optional future RV-decompressing interventions (PDA balloon dilation/stenting). (S8-18)	I Ib	C
A cardiovascular shunt defect (ASD, VSD, PDA) generally must not be closed when PVRi > 8 WU x m ² in children (PVR > 4.6 WU in adults). (S8-13, S8-21, S8-22)	III harm	C
Patients with Eisenmenger syndrome are usually inoperable irrespective of age with the exception of transplantation. Targeted PAH pharmacotherapy as single drug (ERA or PDE-5i) or combination therapy (sequential or upfront) is safe and can be offered to all patients with established Eisenmenger syndrome, aiming for best possible functional class. If monotherapy is chosen, the currently available data suggests the use of bosentan (ERA) as first-line therapy (COR B for adolescents and young adults). (S8-21 – S8-23, S8-27 – S8-31)	IIa	B
Patients with Eisenmenger syndrome should be routinely screened for iron deficiency and be given supplementary iron (per os, IV) if needed. (S8-23 – S8-34)	I	C
In patients with Eisenmenger syndrome, supplemental oxygen may be considered to reduce symptoms, after careful examination (when PaO ₂ < 60 mm Hg). (S8-18, S8-35, S8-36)	I Ib	C
In patients with Eisenmenger syndrome and neurological symptoms (minor stroke, stroke), phlebotomy may be considered in severe hyperviscosity syndrome (hematocrit ≥ 70%). (S8-18, S8-24, S8-25) However, iron deficiency from frequent phlebotomies must be avoided. (S8-24)	IIa	C
Phlebotomy should be limited to relieving hyperviscosity symptoms in patients with compensated erythrocytosis. Phlebotomy should not be used to maintain the hematocrit at an arbitrary threshold.	III harm	C
In patients with Eisenmenger syndrome, anti-coagulation may be considered on an individual basis, balancing the risks of thrombosis vs bleeding. Usually only in cases of documented thrombosis, embolism, or atrial fibrillation/atrial flutter is oral-coagulation initiated in this age group. (S8-18, S8-29, S8-30, S8-37, S8-38)	I Ib	C

Referenzen

- S8-1 Hansmann G. Pulmonary hypertension in infants, children, and young adults. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2551-2569.
- S8-2 Frank BS, Ivy DD. Diagnosis, evaluation and treatment of pulmonary arterial hypertension in children. *Children (Basel)* 2018;5(4):44.
- S8-3 Koestenberger M, Apitz C, Abdul-Khaliq H, Hansmann G. Transthoracic echocardiography for the evaluation of children and adolescents with suspected or confirmed pulmonary hypertension. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart* 2016;102(suppl 2):ii14-22.
- S8-12 Lopes AA, Barst RJ, Haworth SG, Rabinovitch M, Al Dabbagh M, Del Cerro MJ, et al. Repair of congenital heart disease with associated pulmonary hypertension in children: what are the minimal investigative procedures? Consensus statement from the Congenital Heart Disease and Paediatric Task Forces, Pulmonary Vascular Research Institute (PVRI). *Pulm Circ* 2014;4:330-341.
- S8-13 Kozlik-Feldmann R, Hansmann G, Bonnet D, Schranz D, Apitz C, Michel-Behnke I. Pulmonary hypertension in children and adolescents with congenital heart disease (PAH-CHD, PPHVD-CHD). Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of pediatric pulmonary hypertension – The European Pediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart* 2016;102:42-48.
- S8-15 Rosenzweig EB, Barst RJ. Congenital heart disease and pulmonary hypertension: pharmacology and feasibility of late surgery. *Prog Cardiovasc Dis* 2012;55:128-133.
- S8-16 Latus H, Wagner I, Ostermayer S, Kerst G, Kreuder J, Schranz D, et al. Hemodynamic evaluation of children with persistent or recurrent pulmonary arterial hypertension following complete repair of congenital heart disease. *Pediatr Cardiol* 2017;38:1342-1349.
- S8-17 Sharma A, Obiagwu C, Mezue K, Garg A, Mukherjee D, Haythe J, et al. Role of vasodilator testing in pulmonary hypertension. *Prog Cardiovasc Dis* 2016;58:425-433.
- S8-18 Rosenzweig EB, Abman SH, Adatia I, Beghetti M, Bonnet D, Haworth S, et al. Paediatric pulmonary arterial hypertension: updates on definition, classification, diagnostics and management. *Eur Respir J* 2019;53:1801916.

- S8-19 Myers PO, Tissot C, Beghetti M. Assessment of operability of patients with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Circ J* 2014;78:4-11.
- S8-20 Talwar S, Keshri VK, Choudhary SK, Gupta SK, Ramakrishnan S, Juneja R, et al. Surgical strategies for patients with congenital heart disease and severe pulmonary hypertension in low/middle-income countries. *Heart Asia* 2015;7:31-37.
- S8-21 Galiè N, Beghetti M, Gatzoulis MA, Granton J, Berger RM, Lauer A, et al. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation* 2006;114:48-54.
- S8-22 Brida M, Gatzoulis MA. Pulmonary arterial hypertension in adult congenital heart disease. *Heart* 2018;104:1568-1574.
- S8-23 Kempny A, Hjortshøj CS, Gu H, Li W, Opatowsky AR, Landzberg MJ, et al. Predictors of death in contemporary adult patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter study. *Circulation* 2017;135(15):1432-1440.
- S8-24 Ammash N, Warnes CA. Cerebrovascular events in adult patients with cyanotic congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:768-772.
- S8-25 Perloff JK, Marelli AJ, Miner PD. Risk of stroke in adults with cyanotic congenital heart disease. *Circulation* 1993;87: 1954-1959.
- S8-26 Broberg CS, Bax BE, Okonko DO, Rampling MW, Bayne S, Harries C, et al. Blood viscosity and its relationship to iron deficiency, symptoms, and exercise capacity in adults with cyanotic congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2006;48: 356-365.
- S8-27 Oechslin E, Mebus S, Schulze-Neick I, Niwa K, Trindade PT, Eicken A, et al. The adult patient with Eisenmenger syndrome: a medical update after Dana point part III: specific management and surgical aspects. *Curr Cardiol Rev* 2010;6: 363-372.
- S8-28 Dimopoulos K, Inuzuka R, Goletto S, Giannakoulas G, Swan L, Wort SJ, et al. Improved survival among patients with Eisenmenger syndrome receiving advanced therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2010;121:20-25.
- S8-29 Diller GP, Korten MA, Bauer UM, Miera O, Tutarel O, Kaemmerer H, et al. Current therapy and outcomes of Eisenmenger syndrome: data of the German National Register for congenital heart defects. *Eur Heart J* 2016;37:1449-1455.
- S8-30 Hjortshøj CMS, Kempny A, Jensen AS, Sørensen K, Nagy E, Dellborg M, et al. Past and current cause-specific mortality in Eisenmenger syndrome. *Eur Heart J* 2017;38:2060-2067.
- S8-31 Condliffe R, Clift P, Dimopoulos K, Tulloh RM. Management dilemmas in pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Pulm Circ* 2018;8: 2045894018792501.
- S8-32 Diller GP, Alonso-Gonzalez R, Dimopoulos K, Alvarez-Barredo M, Koo C, Kempny A, et al. Disease targeting therapies in patients with Eisenmenger syndrome: response to treatment and long-term efficiency. *Int J Cardiol* 2013;167:840-847.
- S8-33 Blanche C, Alonso-Gonzalez R, Uribarri A, Kempny A, Swan L, Price L, et al. Use of intravenous iron in cyanotic patients with congenital heart disease and/or pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2018;267:79-83.
- S8-34 Van De Bruaene A, Delcroix M, Pasquet A, De Backer J, De Pauw M, Naeije R, et al. Iron deficiency is associated with adverse outcome in Eisenmenger patients. *Eur Heart J* 2011;32:2790-2799.
- S8-35 Gonzaga LR, Matos-Garcia BC, Rocco I, Begot I, Bolzan D, Tatani S, et al. Effects of acute oxygen supplementation on functional capacity and heart rate recovery in Eisenmenger syndrome. *Int J Cardiol* 2017;231:110-114.
- S8-36 Sandoval J, Aguirre JS, Pulido T, Martinez-Guerra ML, Santos E, Alvarado P, et al. Nocturnal oxygen therapy in patients with the Eisenmenger syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1682-1687.
- S8-37 Sandoval J, Santos LE, Córdova J, Pulido T, Gutiérrez G, Bautista E, et al. Does anticoagulation in Eisenmenger syndrome impact long-term survival? *Congenit Heart Dis* 2012;7:268-276.
- S8-38 Broberg CS, Ujita M, Prasad S, Li W, Rubens M, Bax BE, et al. Pulmonary arterial thrombosis in Eisenmenger syndrome is associated with biventricular dysfunction and decreased pulmonary flow velocity. *J Am Coll Cardiol* 2007;50: 643-642.

Recommendations on the therapy of acute PH in pediatric ICU – pharmacotherapy and mechanical circulatory support

Recommendations	COR	LOE
Oxygen should be given when the transcutaneous oxygen saturation is < 95% in children with PH and normal cardiac anatomy.	I	C
Intravenous prostanoids should be considered to treat children with severe PH. (S10-1, S10-2)	IIa	B
iNO may be considered for treatment of post-operative PH in mechanically ventilated patients to improve oxygenation and reduce the risk of pulmonary hypertensive crisis. (S10-3, S10-4)	IIb	B
Concomitant sildenafil should be administered to prevent rebound PH in patients who have signs of increased PAP on withdrawal of iNO and require restart of iNO despite preceding gradual weaning of iNO. (S10-5 – S10-8)	I	B
Oral tadalafil can be considered as a therapeutic alternative to oral sildenafil in infants and children with signs of increased PAP. (S10-9)	IIb	B
Intravenous sildenafil may be considered for treatment of PH in critically ill patients, especially in those with an unsatisfactory response to iNO. (S10-8)	IIb	C
Intravenous sildenafil reduced PAP and shortened time to extubation and ICU stay in children with post-operative PH. (S10-8)		
Inhaled iloprost may be as effective as iNO in children with post-operative PH. (S10-10 – S10-12)	IIb	B

In children who develop signs of low cardiac output or profound pulmonary failure despite optimal medical therapy, extracorporeal life support may be considered as bridge to transplantation or recovery. (S10-13)	I Ib	C
---	------	---

Referenzen

- S10-1 Barst RJ, Maislin G, Fishman AP. Vasodilator therapy for primary pulmonary hypertension in children. *Circulation* 1999;99:1197-1208.
- S10-2 Rosenzweig EB, Kerstein D, Barst RJ. Long-term prostacyclin for pulmonary hypertension with associated congenital heart defects. *Circulation* 1999;99:1858-1865.
- S10-3 Bizzarro M, Gross I, Barbosa FT. Inhaled nitric oxide for the postoperative management of pulmonary hypertension in infants and children with congenital heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;7:CD005055.
- S10-4 Miller OI, Tang SE, Keech A, Pigott NB, Beller E, Celermajer DS. Inhaled nitric oxide and prevention of pulmonary hypertension after congenital heart surgery: a randomised double-blind study. *Lancet* 2000;356:1464-1469.
- S10-5 Lee JF, Hillier SC, Knoderer CA. Use of sildenafil to facilitate weaning from inhaled nitric oxide in children with pulmonary hypertension in following surgery for congenital heart disease. *J Intensive Care Med* 2008;23:329-334.
- S10-6 Schulze-Neick I, Hartenstein P, Li J, Stiller B, Nagdyman N, Hübler M, et al. Intravenous sildenafil is a potent pulmonary vasodilator in children with congenital heart disease. *Circulation* 2003;108(suppl 1):II167-II173.
- S10-7 Fraisse A, Butrous G, Taylor MB, Oakes M, Dilleen M, Wessel DL. Intravenous sildenafil for postoperative pulmonary hypertension in children with congenital heart disease. *Intensive Care Med* 2011;37:502-509.
- S10-8 Kelly LE, Ohlsson A, Shah PS. Sildenafil for pulmonary hypertension in neonates. *Cochrane Database of Syst Rev* 2017;8:CD005494.
- S10-9 Sabri MR, Bigdelian H, Hosseinzadeh M, Ahmadi A, Ghaderian M, Shoja M. Comparison of the therapeutic effects and side effects of tadalafil and sildenafil after surgery in young infants with pulmonary arterial hypertension due to systemic-to-pulmonary shunts. *Cardiol Young* 2017;27:1686-1693.
- S10-10 Kirbas A, Yalcin Y, Tanrikulu N, Gürer O, Isik O. Comparison of inhaled nitric oxide and aerosolized iloprost in pulmonary hypertension in children with congenital heart surgery. *Cardiol J* 2012;19:387-394.
- S10-11 Limsuwan A, Wanitkul S, Khosithset A, Attanavanich S, Samankatiwat P. Aerosolized iloprost for postoperative pulmonary hypertensive crisis in children with congenital heart disease. *Int J Cardiol* 2008;129:333-338.
- S10-12 Mulligan C, Beghetti M. Inhaled iloprost for the control of acute pulmonary hypertension in children: a systematic review. *Pediatr Crit Care Med* 2012;13:472-480.
- S10-13 Rosenzweig EB, Brodie D, Abrams DC, Agerstrand CL, Bacchetta M. Extracorporeal membrane oxygenation as a novel bridging strategy for acute right heart failure in group 1 pulmonary arterial hypertension. *ASAIO J* 2014;60:129-133.

Treatment of pediatric PH (⇔ Anhang Abbildung 2)

PHVD and associated heart failure is complex, and the selection of appropriate therapies remains difficult in children and young adults. The so-called PHA-specific medications currently approved for therapy of adults with PAH target 3 major pathways (endothelin, nitric oxide, and prostacyclin). Moreover, some PH centers may use off-label drugs for compassionate use in selected cases. Pediatric PAH therapy is largely based on expert experience and trial data from adult studies [...].

Pulmonary veno-occlusive disease/pulmonary capillary hemangiomatosis (PVOD/PCH) is now considered within the spectrum of PAH, characterized by very pronounced venous/capillary involvement, and as such is a condition that is associated with a particularly poor prognosis, very limited response to PAH therapy, and the risk of pulmonary edema with vasodilator therapy [...].

Recommendations	COR	LOE
Oxygen therapy is reasonable in hypoxemic PH patients who consistently have oxygen saturations < 92% or PaO ₂ < 60 mm Hg (S11-1)	I Ia	C
Oxygen can be particularly useful for children with PH and an element of parenchymal/interstitial lung disease (e.g., bronchopulmonary dysplasia/neonatal CLD). (S11-2)	I Ia	B
Oxygen may be useful for patients with an intrapulmonary shunt and important for PH patients while at altitude or during air travel.	I Ib	C
Based on PAH and heart failure studies in adults, mineralcorticoid receptor blockade with spironolactone or eplerenone may be beneficial in PAH patients by improving RV and LV diastolic function. No data or significant experience on eplerenone in children with PAH are available. (S11-3 – S11-5)	I Ib	C



Diuretic therapy may be considered for selected pediatric patients with PH, that is, those with confirmed fluid overload and/or significant left-to-right shunt.	I Ib	C
Diuretic therapy should be initiated cautiously because patients with PH and high PVR often are pre-load dependent to maintain an optimal cardiac output. (S11-4)	I	C
The benefit of chronic anticoagulation (warfarin, phenprocoumon) in children with PAH is unclear (so far not studied in children).	I Ib	C
Chronic anti-coagulation can be useful in patients with progressive IPAH/HPAH (empirical goal Rs 2.0-INR 2.5), patients with CTEPH, patients in low cardiac output, and those with hypercoagulable states.	IIa	C
Indication for anti-coagulation should be critically reviewed, especially in small children prone to hemorrhagic complications. In these cases, anti-platelet therapy (e.g., ASA) may be an alternative.	I Ib	C
Anti-coagulation, but also anti-platelet therapy (e.g., ASA), should be very critically reviewed in those children prone to hemorrhagic complications because of platelet dysfunction, such as congenital or acquired von Willebrand syndrome (flow/shear stressed induced hemostatic defects), or concomitant PCA therapy (IV/SC treprostinil or IV epoprostenol), as anti-coagulation or anti-platelet therapy may cause harm in these settings. (S11-6)	III harm	C
Before starting PAH-targeted therapy for chronic PH, vasodilator responsiveness should be determined by cardiac catheterization; particularly, anatomical obstruction from pulmonary venous disease or from left-sided heart disease should be excluded in this setting (S11-4, S11-7)	I	C
Treatment with CCB (either as monotherapy or in combination with other PAH drugs) should be considered in those patients who have previously been shown to be acutely reactive to iNO ± oxygen during AVT (AVT responders). (S11-7)	IIa	C
For children with a negative acute vasoreactivity response, or in those with a failed or non-sustained response to CCBs, risk stratification should probably determine additional PAH-targeted therapy. (S11-7, S11-8)	IIa	C
CCBs are contraindicated in children who have not undergone AVT, in proven non-responders to acute vasodilator testing, and in those with right heart failure, regardless of AVT response. (S11-7, S11-9 – S11-11)	III harm	C
Children with PAH and a significant intracardiac left-to-right shunt, and those with Eisenmenger syndrome (i.e., suprasystemic PVR and right-to-left shunt), most likely do not benefit from CCB therapy, regardless of acute vasodilatory response or severity of PHVD, and thus, CCBs are not useful in this setting. (S-11-7, S11-9, S11-10).	III no benefit	C
Most children with severe PAH are non-responsive to AVT (iNO ± oxygen) and should receive targeted therapy other than CCBs. (S11-8, S11-9)	I	C
In the child with mild to moderate chronic PH and lower risk, initiation of oral goal-targeted therapy is recommended, regardless of a negative acute vasoreactivity response, and should begin with either a PDE-5i or an ERA, or a combination of PDE-5i and ERA (⇒ Anhang Tabelle 2). (S11-9, S11-12)	I	C
Oral sildenafil can be useful in the setting of iNO weaning in post-operative PH, or in the presence of PH related to parenchymal/interstitial lung disease. (S11-13, S11-14)	IIa	B
High dose oral sildenafil treatment (defined in the STARTS-1/-2 trials), either as monotherapy or add-on drug, was associated with a higher mortality rate in children (>8 kg, >1 year old) with PAH/PHVD, including potentially increased mortality. (S11-9, S11-14, S11-15)	III harm	B
IV sildenafil may be considered in children with CHD and post-operative PAH/intermittent pulmonary hypertensive crisis, on or off iNO. (S11-9, S11-18)	IIa	B
Early combination therapy with two oral PAH-targeted drugs in newly diagnosed (treatment-naïve) children with PAH in WHO functional class II-III is reasonable. (S11-9)	IIa	C
In severe (WHO functional class IV) and/or rapidly progressive PAH (diagnosed by cardiac catheterization and non-invasive imaging), continuous IV PCA therapy (i.e.,	I	C



epoprostenol or treprostinil) should be started without delay (start with prostanoid monotherapy or dual/triple combination therapy including PCAs). (S11-9, S11-19 – S11-21)		
Start of PCA therapy with IV treprostinil or IV iloprost instead of epoprostenol can be considered in certain circumstances. (S11-9, S11-22, S11-23)	IIa	C
SC PCA therapy (SC treprostinil) may be beneficial in children with severe PAH. (S11-24)	IIa	B
Combination of IV (e.g., epoprostenol or treprostinil) or SC PCAs (treprostinil) with 1 or 2 oral PAH-targeted drugs (e.g., sildenafil, bosentan) may result in better long-term survival in patients with severe PAH.	IIb	C
iNO is mainly used in the ICU setting and useful in patients with acute pulmonary vascular crisis and/or acute exacerbation of PH in the setting of an underlying parenchymal lung disease and/or PPHN. (S11-9, S11-25 – S11-27)	I	B
During the weaning phase of iNO, PH rebound may occur that can be prevented through concomitant use of oral or IV sildenafil administration. (S11-28)	I	B
Atrial septostomy (AS), with or without device implantation, preferably resulting in a restrictive interatrial communication, may be considered in patients in functional class III and IV and recurrent syncope under combined medical therapy and as palliative bridge to transplant, increasing the chance for survival while waiting for a donor organ. (S11-29 – S11-32)	IIb	C
Based on the risk factors found in an international (adult) study with high procedure-related mortality, contraindications for AS include (1) a mean right atrial pressure of >20 mm Hg, (2) resting arterial oxygen saturation <90%, (3) severe RV failure, and (4) patients with impending death. (S11-33)	III harm	C
Based on a small series of children with end-stage PAH, a surgical or interventional anastomosis between LPA and DAO (reverse Potts shunt) may be considered as a valuable alternative (destination therapy), or bridge to bilateral lung transplantation, in selected cases. (S11-34 – S11-39)	IIb	C

Referenzen

- S11-1 Weitzenblum E, Sautegeau A, Ehrhart M, Mammosser M, Pelletier A. Long-term oxygen therapy can reserve the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1985;131: 493-498.
- S11-2 Castillo A, Sola A, Baquero H, Neira F, Alvis R, Deulofeut R, et al. Pulse oxygen saturation levels and arterial oxygen tension values in newborns receiving oxygen therapy in the neonatal intensive care unit: is 85% to 93% an acceptable range? *Pediatrics* 2008;121:882-889.
- S11-3 Maron BA, Opatowsky AR, Landzberg MJ, Loscalzo J, Waxman AB, Leopold JA. Plasma aldosterone levels are elevated in patients with pulmonary arterial hypertension in the absence of left ventricular heart failure: a pilot study. *Eur J Heart Fail* 2013;15:277-283.
- S11-4 Hansmann G. Pulmonary hypertension in infants, children, and young adults. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2551-2569.
- S11-5 Calvier L, Miana M, Reboul P, Cachofeiro V, Martinez-Martinez E, de Boer RA, et al. Galectin-3 mediates aldosterone-induced vascular fibrosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013;33:67-75.
- S11-6 Pelland-Marcotte MC, Humpl T, James PD, Rand ML, Bouskill V, Reyes JT, et al. Idiopathic pulmonary arterial hypertension – a unrecognized cause of high-shear high-flow haemostatic defects (otherwise referred to as acquired von Willebrand syndrome) in children. *Br J Haematol* 2018;183:267-275.
- S11-7 Apitz C, Hansmann G, Schranz D. Hemodynamic assessment and acute pulmonary vasoreactivity testing in the evaluation of children with pulmonary vascular disease. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart* 2016;102(suppl 2):ii23-29.
- S11-8 Douwes JM, Humpl T, Bonnet D, Beghetti M, Ivy DD, Berger RM. Acute vasodilator response in pediatric pulmonary arterial hypertension: current clinical practice from the TOPP registry. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:1312-1323.
- S11-9 Hansmann G, Apitz C. Treatment of children with pulmonary hypertension. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart* 2016;102(suppl 2):ii67-85.
- S11-10 Abman SH, Hansmann G, Archer SL, Ivy DD, Adatia I, Chung WK, et al. Pediatric pulmonary hypertension. Guidelines from the American Heart Association and American Thoracic Society. *Circulation* 2015;132:2037-2099.
- S11-11 Montani D, Savale L, Natali D, Jais X, Herve P, Garcia G, et al. Long-term response to calcium-channel blockers in non-idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2010;31:1898-1907.
- S11-12 Douwes JM, Roofthoof MT, Van Loon RL, Ploegstra MJ, Bartelds B, Hillege HL, et al. Sildenafil add-on therapy in paediatric pulmonary arterial hypertension, experiences of a national referral centre. *Heart* 2014;100:224-230.
- S11-13 Mourani PM, Sontag MK, Ivy DD, Abman SH. Effects of long-term sildenafil treatment for pulmonary hypertension in infants with chronic lung disease. *J Pediatr* 2009;154:379-384.

- S11-14 Barst RJ, Ivy DD, Gaitan G, Szatmari A, Rudzinski A, Garcia AE, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of oral sildenafil citrate in treatment-naïve children with pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2012;125:324-334.
- S11-15 Barst RJ, Beghetti M, Pulido T, Layton G, Konourina I, Zhang M, et al. STARTS-2: long-term survival with oral sildenafil monotherapy in treatment-naïve pediatric pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2014;129:1914-1923.
- S11-18 Sharma VK, Joshi S, Joshi A, Kumar G, Arora H, Garg A. Does intravenous sildenafil clinically ameliorate pulmonary hypertension during perioperative management of congenital heart diseases in children? – a prospective randomized study. *Ann Card Anaesth* 2015;18:510-516.
- S11-19 Lammers AE, Hislop AA, Flynn Y, Haworth SG. Epoprostenol treatment in children with severe pulmonary hypertension. *Heart* 2007;93:739-743.
- S11-20 Rosenzweig EB, Kerstein D, Barst RJ. Long-term prostacyclin for pulmonary hypertension with associated congenital heart defects. *Circulation* 1999;99:1858-1865.
- S11-21 Barst RJ, Maislin G, Fishman AP. Vasodilator therapy for primary pulmonary hypertension in children. *Circulation* 1999;99:1197-1208.
- S11-22 Krishnan U, Takatsuki S, Ivy DD, Kerstein J, Calderbank M, Coleman E, et al. Effectiveness and safety of inhaled- treprostinil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in children. *Am J Cardiol* 2012;110:1704-1709.
- S11-23 Ivy DD, Claussen L, Doran A. Transition of stable pediatric patients with pulmonary arterial hypertension from intravenous epoprostenol to intravenous treprostinil. *Am J Cardiol* 2007;99:696-698.
- S11-24 Levy M, Del Cerro MJ, Nadaud S, Vadlamudi K, Colgazier E, Fineman J, et al. Safety, efficacy and management of subcutaneous treprostinil infusions in the treatment of severe pediatric pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2018;264:153-157.
- S11-25 Kirbas A, Yalcin Y, Tanrikulu N, Güner O, Isik O. Comparison of inhaled nitric oxide and aerosolized iloprost in pulmonary hypertension in children with congenital heart surgery. *Cardiol J* 2012;19:387-394.
- S11-26 Limsuwan A, Vanitkul S, Khosithset A, Attavanich S, Samankatiwat P. Aerosolized iloprost for postoperative pulmonary hypertensive crisis in children with congenital heart disease. *Int J Cardiol* 2008;129:333-338.
- S11-27 Mulligan C, Beghetti M. Inhaled iloprost for the control of acute pulmonary hypertension in children: a systematic review. *Pediatr Crit Care Med* 2012;13:472-480.
- S11-28 Lee JW, Hillier SC, Knoderer CA. Use of sildenafil to facilitate weaning from inhaled nitric oxide in children with pulmonary hypertension following surgery for congenital heart disease. *J Intensive Care Med* 2008;23:329-334.
- S11-29 Bauer A, Khalil M, Schmidt D, Bauer J, Esmaeili A, Apitz C, et al. Creation of a restrictive atrial communication in pulmonary arterial hypertension (PAH): effective palliation of syncope and end-stage heart failure. *Pulm Circ* 2018;8: 2045894018776518.
- S11-30 Sandoval J, Gaspar J, Pena J, Santos LE, Cordova J, del Valle K, et al. Effect of atrial septostomy on the survival of patients with severe pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2011;38:1343-1348.
- S11-31 Chiu JS, Zuckerman WA, Turner ME, Richmond ME, Kerstein D, Krishnan U, et al. Balloon atrial septostomy in pulmonary arterial hypertension: effect on survival and associated outcomes. *J Heart Lung Transplant* 2015;34:376-380.
- S11-32 Law MA, Grifka RG, Mullins CE, Nihill MR. Atrial septostomy improves survival in select patients with pulmonary hypertension. *Am Heart J* 2007;153:779-784.
- S11-33 Keogh AM, Mayer E, Benza RL, Corris P, Dartevelle PG, Frost AE, et al. Interventional and surgical modalities of treatment in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:S67-77.
- S11-34 Baruteau AE, Belli E, Boudjemline Y, Laux D, Levy M, Simonneau G, et al. Palliative Potts shunt for the treatment of children with drug-refractory pulmonary arterial hypertension: updated data from the first 24 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015;47:e105-e110.
- S11-35 Esch JJ, Shah PB, Cockrill BA, Farber HW, Landzberg MJ, Mehra MR, et al. Transcatheter Potts shunt creation in patients with severe pulmonary arterial hypertension: initial clinical experience. *J Heart Lung Transplant* 2013;32:381-387.
- S11-36 Latus H, Apitz C, Moysich A, Kerst G, Jux C, Bauer J, Schranz D. Creation of a functional Potts shunt by stenting the persistent arterial duct in newborns and infants with suprasystemic pulmonary hypertension of various etiologies. *J Heart Lung Transplant* 2014;33:542-546.
- S11-37 Gorbachevsky SV, Shmalts AA, Barishnikova IY, Zaets SB. Potts shunt in children with pulmonary arterial hypertension: institutional experience. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2017;25:595-599.
- S11-38 Schranz D, Kerst G, Menges T, Akintürk H, van Alversleben I, Ostermayer S, et al. Transcatheter creation of a reverse Potts shunt in a patient with severe pulmonary arterial hypertension associated with Moyamoya syndrome. *EuroIntervention* 2015;11:121.
- S11-39 Delhaas T, Koeken Y, Latus H, Apitz C, Schranz D. Potts shunt to be preferred above atrial septostomy in pediatric pulmonary arterial hypertension patients: a modeling study. *Front Physiol* 2018;9:1252.

Abman SH et al., 2015 [1].

The American Heart Association (AHA), The American Thoracic Society (ATS)

Pediatric pulmonary hypertension

siehe auch: Abman SH et al., 2016 [2].

Zielsetzungen

These guidelines are intended to assist healthcare providers in clinical decision making by describing generally acceptable approaches to the diagnosis and management of children with PAH.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Multidisziplinäre Leitliniengruppe, keine Einbeziehung von Patientenvertretungen;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematik der Suche dargelegt, Angaben zur systematischen Auswahl und Bewertung der Evidenz fehlen;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig, die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist indirekt über den Hintergrundtext zu den Empfehlungen möglich;
- Weder Gültigkeit noch Verfahren zur Überwachung und Aktualisierung beschrieben.

Recherche/Suchzeitraum:

Comprehensive literature reviews were performed with PubMed and Ovid Medline [...] [Supplement: 10 May 2011]. Additional searches to supplement the primary data review were performed periodically, at least annually, over the time of the project by individual task forces and by the writing group.

LoE/GoR ⇒ Anhang Abbildung 3

Empfehlungen

Pharmacotherapy (⇒ Anhang Abbildung 4)

1. Supportive care with digitalis and diuretic therapy is reasonable with signs of right heart failure but should be initiated cautiously (Class IIb, Level of Evidence C).
2. Recommendations for long-term anticoagulation with warfarin include the following:
 - a. Warfarin may be considered in patients with IPAH/HPAH, patients with low cardiac output, those with a long-term indwelling catheter, and those with hypercoagulable states (Class IIb, Level of Evidence C).
 - b. Targeting the therapeutic range for an international normalized ratio between 1.5 and 2.0 is recommended for young children with PAH (Class I, Level of Evidence C).
 - c. Anticoagulation should not be used in young children with PAH because of concerns about harm from hemorrhagic complications (Class III, Level of Evidence C).
3. Oxygen therapy is reasonable for hypoxemic PAH patients who have oxygen saturations < 92%, especially with associated respiratory disease (Class IIa, Level of Evidence B).
4. Recommendations for calcium channel blockers (CCBs) include the following:
 - a. CCBs should be given only to those patients who are reactive as assessed by AVT and > 1 year of age (Class I, Level of Evidence C).
 - b. CCBs are contraindicated in children who have not undergone or are nonresponsive to AVT and in patients with right-sided heart dysfunction owing to the potential for negative inotropic effects of CCB therapy (Class III, Level of Evidence C).
5. Oral PAH-targeted therapy in children with lower-risk PAH is recommended and should include either a phosphodiesterase type 5 (PDE5) inhibitor or an endothelin (ET) receptor antagonist (ERA) (Class I, Level of Evidence B).
6. A goal-targeted therapy approach in which PAH-specific drugs are added progressively to achieve specified therapeutic targets can be useful (Class IIa, Level of Evidence C).

7. Intravenous and subcutaneous PGI₂ or its analogs should be initiated without delay for patients with higher-risk PAH (Class I, Level of Evidence B).
8. Recommendations for the transition from parenteral to oral or inhaled therapy include the following:
 - a. This transition may be considered in asymptomatic children with PAH who have demonstrated sustained, near-normal pulmonary hemodynamics (Class IIb, Level of Evidence C).
 - b. The transition requires close monitoring in an experienced pediatric PH center (Class I, Level of Evidence B).

Hintergrund

Conventional therapy

[...] Diuretic therapy should be initiated cautiously because patients with PAH are often preload dependent to maintain an optimal cardiac output. Digitalis may be beneficial in patients with overt right-sided cardiac dysfunction and clinical failure, but data are lacking.²⁹⁷ The benefit of long-term anticoagulation has not been studied in children with PAH, but its use is recommended in patients with IPAH/HPAH, patients in low cardiac output, those with hypercoagulable states, and those with a long-term indwelling intravenous catheter. Even in adults with group 1 PAH, the benefits of warfarin are largely inferred from retrospective analyses in IPAH/HAPH and anorexigen-induced PAH patients, and there are no RCTs. However, retrospective data in adults dying of IPAH/HPAH provide biological plausibility because 57% had thromboemboli.²⁹⁸ [...] the use of other anticoagulant drugs such as aspirin has not been well studied. The risk-to-benefit ratio for anticoagulation should be wisely weighed, especially in small children prone to hemorrhagic complications, and anticoagulation should not be used in those with HHT or PPHTN. In IPAH and HPAH, the aim is to maintain an international normalized ratio between 1.5 and 2.0, although this is an empirical therapeutic target. The use of anticoagulation in patients with Eisenmenger syndrome (ES) is controversial, and the potential risks and benefits of anticoagulation in this setting must be carefully considered because there is a significant risk of pulmonary hemorrhage.³⁰¹

Calcium Channel Blockers

The use of CCBs to evaluate vasoreactivity has significant potential risks because these drugs can cause a decrease in cardiac output or a marked drop in systemic blood pressure.³⁰² Consequently, elevated RA pressure and low cardiac output are contraindications to short- or long-term CCB. An acute trial of CCB therapy should be performed only in those patients who have previously been shown to be acutely reactive to either iNO or intravenous epoprostenol. Likewise, patients who do not have an acute vasodilator response to short-acting agents and who are then placed on CCB are unlikely to benefit long term and, more important, are at risk of a fatal outcome.³⁰²

An adaptation of the conventional pediatric definition of a response to AVT for determination of suitability for CCB therapy is a 20% decrease in mPAP, an increase or lack of a decrease in cardiac output, and no change or a decrease in the PVR/SVR ratio.³⁰² For acute responders with IPAH treated with CCB, survival was 97%, 97%, and 81% at 1, 5 and 10 years, respectively, and sustained treatment success was 84%, 68%, and 47%, respectively.²⁹⁶ However, inappropriate use of CCB therapy results in a very poor outcome. IPAH children who were not reactive during AVT but were still treated with CCB had survival rates of 45%, 34%, 29%, and 29% at 1, 2, 3, and 4 years. CCBs are contraindicated in children who have not undergone AVT, are nonresponders, or have RV

failure (ie, WHO functional class IV), regardless of acute response. The last prohibition reflects the potential negative inotropic effect of CCBs, especially in patients with low cardiac output.³⁰² [...] Unfortunately, the majority of children with severe PAH are nonresponsive to AVT, and therapy other than a CCB is usually required.

Long-term CCB therapies recommended for use in acute responders include nifedipine (2-5 mg·kg⁻¹·d⁻¹), diltiazem (3-5 mg·kg⁻¹·d⁻¹), and amlodipine 2.5-10 mg/d). These agents, particularly diltiazem, may lower heart rate, and diltiazem is used more frequently in young children with higher heart rates [...].

PGI₂ Analogs

Long-term use of intravenous epoprostenol improves survival and quality of life in adults and children with IPAH.^{302,304-308} Improved survival has been shown in children who were treated with long-term intravenous epoprostenol, with a 4-year survival rate of 94% for treated children³⁰² and a 10-year treatment success rate (freedom from death, transplantation, or AS) of 37%.²⁹⁶ A study from the United Kingdom reported IPAH survival rates of 86%, 80%, and 72% at 1, 3, and 5 years, respectively, compared with a survival time of <1 year in historical untreated controls, but this in adults.³⁰⁹ A combination of intravenous epoprostenol with oral bosentan, oral sildenafil, or both may result in a better survival, but this was reported only in an observational cohort, not a randomized trial.^{104,105}

Patients with severe PAH and CHD may also respond favorably to intravenous epoprostenol.³¹⁰ [...] Complications such as sepsis, local site infection, and catheter dislodgement are common and can be responsible for life-threatening sepsis or rebound PH.^{312,313} Recently, the use of specific closed-hub systems has been described in children to decrease the risk of catheter-related infection.³¹⁴ Some children have an exceptional clinical response to intravenous epoprostenol, which includes near normalization of PAP. This subset of children may eventually be transitioned from intravenous to oral therapy with close monitoring.^{315,316} However, this should be considered only in a pediatric PH center with significant experience in treating children with PAH owing to the potential for significant adverse response in some children who may not be candidates for weaning from intravenous epoprostenol to oral/inhaled drugs. Inhaled epoprostenol has been used in the critical care setting.³¹⁷

[...] Subcutaneous treprostinil allows patients to remain free of central venous catheters, and recent data have shown long-term efficacy in adults with PAH.³¹⁹ In its subcutaneous form, discomfort at the infusion site is common and represents a limitation of this route of administration. However, a recent study of subcutaneous treprostinil in young children showed promise with tolerable side effects.³²⁰ Treprostinil in the intravenous form requires central venous access and continuous infusion [...]. An increase in catheter-related and Gram-negative bloodstream infections among patients with PAH treated with intravenous treprostinil has been noted, but this risk may be mitigated by using watertight seals throughout the delivery system, using closed-hub systems, and changing the diluent of treprostinil to epoprostenol diluent.^{313,314,321,322} Intravenous treprostinil may have fewer side effects than intravenous epoprostenol, but no studies have directly compared both agents.³²³ Treprostinil has also been given in an inhaled form,³²⁴ and studies have recently been published in children.³²⁵

An increase in airway reactivity has been noted in some children receiving inhaled iloprost.²⁸⁴ The advantage of an inhaled PGI₂ is that it can cause pulmonary vasodilation with minimal effect on systemic blood pressure.^{327,328} Inhaled iloprost has also been

studied in combination with bosentan and sildenafil, among others, but definitive studies of efficacy in children are lacking.³²⁹⁻³³¹ [...]

ET Receptor Antagonists

Bosentan, a dual ERA, lowers PAP and PVR and improves exercise capacity in adults with PAH,²⁸⁶ and similar results have been reported in children.^{315,340-346} Bosentan lowers PAP and PVR and is well tolerated in children with IPAH or PAH associated with CHD.^{343,344,347} Elevated hepatic aminotransferase levels occur in \approx 11% of adults and 3% of children treated with bosentan. In a 12-week study, bosentan was well tolerated and lowered the PAP and PVR [in] children with IPAH or PAH related to CHD.³⁴³ A retrospective study of 86 children on bosentan for a median exposure of 14 months, with and without concomitant therapy, reported that bosentan caused sustained clinical and hemodynamic improvement and was well tolerated, with 2-year survival estimates of 91%.³⁴² Follow-up of these patients at 4 years revealed that the Kaplan-Meier estimate of disease progression in patients on bosentan was high (54%), with a survival estimate of 82%.³⁴⁸ Bosentan therapy provided short-term improvement in WHO functional class and 6MWD test in children and adults with PAH and systemic-to-pulmonary shunt.³⁴⁹ This beneficial response progressively declined after 1 year, with a more rapid decline observed in children, who tended to have more severe disease at baseline than adults.³⁴⁹

The safety of bosentan therapy in children with PAH has recently been reviewed.³⁵⁰ Elevated transaminase levels were reported in 2.7% of children compared with 7.8% of patients \geq 12 years of age, and the overall discontinuation rate from bosentan was 14% in children compared with 28% in patients \geq 12 years of age. Importantly, bosentan pharmacokinetics were not altered by concurrent sildenafil therapy.³⁴⁶ Bosentan has been studied in adult patients with ES in a placebo-controlled trial, showing few adverse events and improved exercise capacity and hemodynamics.²⁸⁸ Other studies have further demonstrated beneficial effects of bosentan in patients with ES.^{351,352}

[...] Adults had improvements in 6MWD and delays in clinical worsening on ambrisentan.³⁵⁴ The incidence of elevated liver function tests was 2.8%, which was similar to that of the placebo group.²⁹⁰ Short-term use of ambrisentan improved 6MWD in 17 patients with ES.³⁵⁵ In a retrospective study, 38 pediatric PAH patients were treated with ambrisentan as add-on therapy or as replacement therapy for bosentan.³⁵⁶ In both groups, mPAP and functional class improved during the follow-up, but 1 patients required an AS because of disease progression.³⁵⁶ [...].

PDE Inhibitors

[...] Early evaluation of sildenafil in 14 children with PAH showed an increase in 6MWD from 278 ± 114 to 443 ± 107 m over 6 months ($P=0.02$); at 12 months, the distance walked was 432 ± 156 m ($P=0.005$) and was associated with a decrease in mPAP and PVR.³⁶⁴ In several small studies of children with PPHN, IPAH, and PH associated with CHD, sildenafil has been shown to improve exercise capacity and hemodynamics.^{105,113,215,257,258,362,363,365-368} [...] In a 16-week randomized, double-blind, placebo-controlled study of treatment naïve children [STARTS-1], the effects of oral sildenafil in pediatric PAH were studied.²⁹² Children ($n=235$) with IPAH or PAH associated with CHD (age, 1-17 years; weight \geq 8 kg) received low-, medium-, or high-dose sildenafil or placebo 3 times daily. [...] The percentage change in peak oxygen consumption for the treatment group versus the placebo group was $7.7 \pm 4.0\%$ (95% confidence interval, -0.2 to 15.6; $P=0.056$). Peak oxygen consumption, functional capacity, mPAP, and PVR improved with the medium- and high-dose groups compared with placebo, whereas the low dose was ineffective.

The dose-extension study [STARTS-2] was blinded until all patients completed STARTS-1. After study patients completed 3 years of treatment, an increased risk of mortality was found in patients who were originally randomized to high dose at the beginning of the 16-week study or former placebo patients who were later randomized to the high dose at the beginning of the extension study. After 3 years, the incidence of mortality was 9% (5 of 55), 14% (10 of 74), and 20% (20 of 100) in the groups receiving low-, medium-, and high-dose sildenafil, respectively. Overall, the risk for mortality was greatest in older patients with IPAH who had higher mPAP and PVRI at enrolment. Children weighing < 20 kg and those with PAH associated with CHD did not have the same mortality risk as other subgroups in the study. Although the causality of this observed increased mortality at 3 years is not known, high-dose sildenafil carries an unfavorable risk-to-benefit ratio when used as monotherapy.²⁹² [...] A recent study showed that intravenous sildenafil improves oxygenation index in PPHN in patients treated with or without iNO.²¹⁵ However, sildenafil infusion can increase intrapulmonary shunting and worsen hypoxemia in the postoperative CHD patient.^{114,374}

[...] A placebo-controlled study demonstrated that tadalafil improved exercise capacity, time to clinical worsening, and health-related quality of life in adult patients with IPAH or associated PAH.²⁸⁹ Open-label use of tadalafil has suggested benefit in ES and in combination with PGI₂.^{289,375-378} A recent retrospective study demonstrated the safety and potential efficacy of tadalafil therapy in 33 pediatric patients with PAH.³⁷⁸ In this study, 29 of 33 patients were switched from sildenafil to tadalafil. [...] In 14 of 29 children transitioned from sildenafil to tadalafil, repeat cardiac catheterization showed significant improvements in mPAP and PVRI.

Combination therapy

[...] few studies have been performed that specifically examined combination therapies [...]. A therapeutic approach using the combination of bosentan, sildenafil, and inhaled iloprost may improve survival and reduce the need for lung transplantation in adult patients with severe PAH.³⁸¹ Whether combination therapy should be used as a first step through concurrent initiation of ≥ 2 drugs or as add-on therapy is still not known, and more studies are clearly needed.

Referenzen

104. Moledina S, Hislop AA, Foster H, Schulze-Neick I, Haworth SG. Childhood idiopathic pulmonary arterial hypertension: a national cohort study. *Heart* 2010;96(17):1401-1406.
105. Haworth SG, Hislop A. Treatment and survival in children with pulmonary arterial hypertension: the UK Pulmonary Hypertension Service for Children 2001-2006. *Heart* 2009;95(4):312-317.
113. Apitz C, Reyes JT, Holtby H, Humpl T, Redington AN. Pharmacokinetic and hemodynamic responses to oral sildenafil during invasive testing in children with pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(14):1456-1462.
114. Schulze-Neick I, Hartenstein P, Li J, Stiller B, Nagdyman N, Hubler M, et al. Intravenous sildenafil is a potent pulmonary vasodilator in children with congenital heart disease. *Circulation* 2003;108(suppl 1):II167-II173.
215. Steinhorn RH, Kinsella JP, Pierce C, Butrous G, Dilleen M, Oakes M, et al. Intravenous sildenafil in the treatment of neonates with persistent pulmonary hypertension. *J Pediatr* 2009;155(6):841-847.e1.
257. Mourani PM, Sontag MK, Ivy DD, Abman SH. Effects of long-term sildenafil treatment for pulmonary hypertension in infants with chronic lung disease. *J Pediatr* 2009;154(3):379-384.
258. Noori S, Friedlich P, Wong P, Garingo A, Seri I. Cardiovascular effects of sildenafil in neonates and infants with congenital diaphragmatic hernia and pulmonary hypertension. *Neonatology* 2007;91(2):92-100.
286. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galiè N, Black CM, Keogh A, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002;346:896-903.
288. Galiè N, Beghetti M, Gatzoulis MA, Granton J, Berger RM, Lauer A, et al. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation* 2006;114(1):48-54.
289. Galiè N, Brundage BH, Ghofrani HA, Oudiz RJ, Simonneau G, Safdar Z, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2009;119(22):2894-2903.
290. Galiè N, Badesch D, Oudiz R, Simonneau G, McGoon MD, Keogh AM, et al. Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2005;46(3):529-535.

292. Barst RJ, Ivy DD, Gaitan G, Szatmari A, Rudzinski A, Garcia AE, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of oral sildenafil citrate in treatment-naïve children with pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2012; 125(2):324-334.
296. Yung D, Widlitz AC, Rosenzweig EB, Kerstein D, Maislin G, Barst RJ. Outcomes in children with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2004;110:660-665.
297. Rich S, Seidlitz M, Dodin E, Osimani D, Judd D, Genthner D, et al. The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. *Chest* 1998;114(3):787-792.
298. Fuster V, Steele PM, Edwards WD, Gersh BJ, McGoon MD, Frye RL. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation* 1984;70(4):580-587.
301. Sandoval J, Santos LE, Córdova J, Pulito T, Gutiérrez G, Bautista E, et al. Does anticoagulation in Eisenmenger syndrome impact long-term survival? *Congenit Heart Dis* 2012;7(3):268-276.
302. Barst RJ, Maislin G, Fishman AP. Vasodilator therapy for primary pulmonary hypertension in children. *Circulation* 1999; 99:1197-1208.
304. Tuder RM, Cool CD, Geraci MW, Wang J, Abman SH, Wright L, et al. Prostacyclin synthase expression is decreased in lungs from patients with severe pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(6):1925-1932.
305. Lock JE, Olley PM, Coceani F, Swyer RR, Rowe RD. Use of prostacyclin in persistent fetal circulation. *Lancet* 1979;1: 1343.
306. Barst RJ, Rubin LJ, McGoon MD, Caldwell EJ, Long WA, Levy PS. Survival in primary pulmonary hypertension with long-term continuous intravenous prostacyclin. *Ann Intern Med* 1994;121(6):409-415.
307. Nakayama T, Shimada H, Takatsuki S, Hoshida H, Ishikita T, Matsuura H, et al. Efficacy and limitations of continuous intravenous epoprostenol therapy for idiopathic pulmonary arterial hypertension in Japanese children. *Circ J* 2007;71(11): 1785-1790.
308. Saji T, Nakayama T, Ishikita T, Matsuura H. Current status and future prospect of prostacyclin therapy for pulmonary hypertension: intravenous, subcutaneous, inhaled and oral PGI₂ derivatives [in Japanese]. *Nihon Rinsho* 2001;59:1132-1138.
309. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension: results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991;115:343-349.
310. Rosenzweig EB, Kerstein D, Barst RJ. Long-term prostacyclin for pulmonary hypertension with associated congenital heart defects. *Circulation* 1999;99(14):1858-1865.
312. Doran A, Harris S, Goetz B. Advances in prostanoid infusion therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Infus Nurs* 2008;31(6):336-345.
313. Doran AK, Ivy DD, Barst RJ, Hill N, Murali S, Benza RL. Guidelines for the prevention of central venous catheter-related blood stream infections with prostanoid therapy for pulmonary arterial hypertension. *Int J Clin Pract Suppl* 2008;160:5-9.
314. Ivy DD, Calderbank M, Wagner BD, Dolan S, Nyquist AC, Wade M, et al. Closed-hub systems with protected connections and the reduction of risk of catheter-related bloodstream infection in pediatric patients receiving intravenous prostanoid therapy for pulmonary hypertension. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009;30(9):823-829.
315. Ivy DD, Doran A, Claussen L, Bingaman D, Yetman A. Weaning and discontinuation of epoprostenol in children with idiopathic pulmonary arterial hypertension receiving concomitant bosentan. *Am J Cardiol* 2004;93(7):943-946.
316. Melnick L, Barst RJ, Rowan CA, Kerstein D, Rosenzweig EB. Effectiveness of transition from intravenous epoprostenol to oral/inhaled targeted pulmonary arterial hypertension therapy in pediatric idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol* 2010;105(10):1485-1489.
317. Ivy DD. Prostacyclin in the intensive care setting. *Pediatr Crit Care Med* 2010;11(suppl 2):S41-S45.
319. Barst RJ, Galiè N, Naeije R, Simonneau G, Jeffs R, Arneson C, et al. Long-term outcome in pulmonary arterial hypertension patients treated with subcutaneous treprostinil. *Eur Respir J* 2006;28(6):1195-1203.
320. Levy M, Celermajer DS, Bourges-Petit E, Del Cerro MJ, Bajolle F, Bonnet D. Add-on therapy with subcutaneous treprostinil for refractory pediatric pulmonary hypertension. *J Pediatr* 2011;158(4):584-588.
321. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Bloodstream infections among patients treated with intravenous epoprostenol or intravenous treprostinil for pulmonary arterial hypertension: seven sites, United States, 2003-2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007;56(8):170-172.
322. Rich JD, Glassner C, Wade M, Coslet S, Arneson C, Doran A, et al. The effect of diluent pH on bloodstream infection rates in patients receiving intravenous treprostinil for pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2012;141(1):36-42.
323. Ivy DD, Claussen L, Doran A. Transition of stable pediatric patients with pulmonary arterial hypertension from intravenous epoprostenol to intravenous treprostinil. *Am J Cardiol* 2007;99(5):696-698.
324. Voswinckel R, Enke B, Reichenberger F, Kohstall M, Kreckel A, Krick S, et al. Favorable effects of inhaled treprostinil in severe pulmonary hypertension: results from randomized controlled pilot studies. *J Am Coll Cardiol* 2006;48(8):1672-1681.
325. Krishnan U, Ivy DD, Takatsuki S, Kerstein J, Calderbank M, Rosenzweig EB. Effectiveness and safety of inhaled treprostinil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in children. *Am J Cardiol* 2012;110:1704-1709.
327. Beghetti M, Berner M, Rimensberger PC. Long term inhalation of iloprost in a child with primary pulmonary hypertension: an alternative to continuous infusion. *Heart* 2001;86(3):E10.
328. Halliöglu O, Dilber E, Celiker A. Comparison of acute hemodynamic effects of aerosolized and intravenous iloprost in secondary pulmonary hypertension in children with congenital heart disease. *Am J Cardiol* 2003;92(8):1007-1009.
329. McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, Tapson VF, Murali S, Channick RN, et al. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174(11):1257-1263.
330. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, Schermuly RT, Olschewski H, Weissmann N, et al. Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360(9337):895-900.
331. Ghofrani HA, Rose F, Schermuly RT, Olschewski H, Wiedemann R, Kreckel A, et al. Oral sildenafil as long-term adjunct therapy to inhaled iloprost in severe pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003;42(1):158-164.
340. Beghetti M. Current treatment options in children with pulmonary arterial hypertension and experiences with oral bosentan. *Eur J Clin Invest* 2006;36(suppl 3):16-24.

341. Simpson CM, Penny DJ, Cochrane AD, Davis AM, Rose ML, Wilson SE, et al. Preliminary experience with bosentan as initial therapy in childhood idiopathic pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:469-473.
342. Rosenzweig EB, Ivy DD, Widlitz A, Doran A, Claussen LR, Yung D, et al. Effects of long-term bosentan in children with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2005;46(4):697-704.
343. Barst RJ, Ivy D, Dingemans J, Widlitz A, Schmitt K, Doran A, et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of bosentan in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 2003;73(4):372-382.
344. Maiya S, Hislop AA, Flynn Y, Haworth SG. Response to bosentan in children with pulmonary hypertension. *Heart* 2006; 92(5):664-670.
345. Hislop AA, Moledina S, Foster H, Schulze-Neick I, Haworth SG. Long-term efficacy of bosentan in treatment of pulmonary arterial hypertension in children. *Eur Respir J* 2011;38:70-77.
346. Taguchi M, Ichida F, Hirono K, Miyawaki T, Yoshimura N, Nakamura T, et al. Pharmacokinetics of bosentan in routinely treated Japanese pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. *Drug Metab Pharmacokinet* 2011;26(3):280-287.
347. Sitbon O, Beghetti M, Petit J, Iserin L, Humbert M, Gressin V, et al. Bosentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart defects. *Eur J Clin Invest* 2006;36(suppl 3):25-31.
348. Ivy DD, Rosenzweig EB, Lemarié JC, Brand M, Rosenberg D, Barst BJ. Long-term outcomes in children with pulmonary arterial hypertension treated with bosentan in real-world clinical settings. *Am J Cardiol* 2010;106(9):1332-1338.
349. van Loon RL, Hoendermis ES, Duffels MG, Vonk-Noordegraaf A, Mulder BJM, Hillege HL, et al. Long-term effect of bosentan in adults versus children with pulmonary arterial hypertension associated with systemic-to-pulmonary shunt: does the beneficial effect persist? *Am Heart J* 2007;154(4):776-782.
350. Beghetti M, Hoepfer MM, Kiely DG, Carlsen J, Schwierin B, Segal ES, et al. Safety experience with bosentan in 146 children 2-11 years old with pulmonary arterial hypertension: results from the European Postmarketing Surveillance program. *Pediatr Res* 2008;64(2):200-204.
351. Diller GP, Dimopoulos K, Kaya MG, Harries C, Uebing A, Li W, et al. Long-term safety, tolerability and efficacy of bosentan in adults with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Heart* 2007;93(8):974-976.
352. Gatzoulis MA, Rogers P, Li W, Harries C, Cramer D, Ward S, et al. Safety and tolerability of bosentan in adults with Eisenmenger physiology. *Int J Cardiol* 2005;98:147-151.
354. Galiè N, Olschewski H, Oudiz RJ, Torres F, Frost A, Ghofrani HA, et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the Ambrisentan in Pulmonary Arterial Hypertension, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation* 2008;117(23):3010-3019.
355. Zuckerman WA, Leaderer D, Rowan CA, Mituniewicz JD, Rosenzweig EB. Ambrisentan for pulmonary arterial hypertension due to congenital heart disease. *Am J Cardiol* 2011;107(9):1381-1385.
356. Takatsuki S, Rosenzweig EB, Zuckerman W, Brady D, Calderbank M, Ivy DD. Clinical safety, pharmacokinetics, and efficacy of ambrisentan therapy in children with pulmonary arterial hypertension. *Pediatr Pulmonol* 2012;48(1):27-34.
362. Abrams D, Schulze-Neick I, Magee AG. Sildenafil as a selective pulmonary vasodilator in childhood primary pulmonary hypertension. *Heart* 2000;84(2):E4.
363. Karatza AA, Bush A, Magee AG. Safety and efficacy of sildenafil therapy in children with pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2005;100:267-273.
364. Humpl T, Reyes JT, Holtby H, Stephens D, Adatia I. Beneficial effect of oral sildenafil therapy on childhood pulmonary arterial hypertension: Twelve-month clinical trial of a single-drug, open-label, pilot study. *Circulation* 2005;111:3274-3280.
365. Giardini A, Balducci A, Specchia S, Gargiulo G, Bonvicini M, Picchio FM. Effect of sildenafil on haemodynamic response to exercise and exercise capacity in Fontan patients. *Eur Heart J* 2008;29(13):1681-1687.
366. Goldberg DJ, French B, McBride MG, Marino BS, Mirarchi N, Hanna BD, et al. Impact of oral sildenafil on exercise performance in children and young adults after the Fontan operation: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Circulation* 2011;123(11):1185-1193.
367. Humpl T, Reyes JT, Erickson S, Armano R, Holtby H, Adatia I. Sildenafil therapy for neonatal and childhood pulmonary hypertensive vascular disease. *Cardiol Young* 2011;21(2):187-193.
368. Raja SG, Danton MD, MacArthur KJ, Pollock JC. Effects of escalating doses of sildenafil on hemodynamics and gas exchange in children with pulmonary hypertension and congenital cardiac defects. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2007;21:203-207.
374. Stocker C, Penny DJ, Brizard CP, Cochrane AD, Soto R, Shekerdemian LS. Intravenous sildenafil and inhaled nitric oxide: a randomised trial in infants after cardiac surgery. *Intensive Care Med* 2003;29(11):1996-2003.
375. Bendayan D, Shritit D, Kramer MR. Combination therapy with prostacyclin and tadalafil for severe pulmonary arterial hypertension: a pilot study. *Respirology* 2008;13(6):916-918.
376. Mukhopadhyay S, Sharma M, Ramakrishnan S, Yusuf J, Gupta MD, Bhamri N, et al. Phosphodiesterase-5 inhibitor in Eisenmenger syndrome: a preliminary observational study. *Circulation* 2006;114(17):1807-1810.
377. Rosenzweig EB. Tadalafil for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11(1): 127-132.
378. Barst RJ, Oudiz RJ, Beardsworth A, Brundage BH, Simonneau G, Ghofrani HA, et al. Tadalafil monotherapy as add-on to background bosentan in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2011;30(6):632-643.
381. Hoepfer MM, Markevych I, Spiekerkoetter E, Welte T, Niedermeyer J. Goal-oriented treatment and combination therapy for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2005;26(5):858-863.

Isolated PAH

1. Lung biopsy may be considered for children with PAH suspected of having PVOD, pulmonary capillary hemangiomatosis, or vasculitis (Class IIb, Level of Evidence C).
2. Referral to lung transplantation centers for evaluation is recommended for patients who are in World Health Organization (WHO) (functional class III or IV on optimized medical therapy or who have rapidly progressive disease (Class I, Level of Evidence A).
3. Referral to a lung transplantation center for evaluation is recommended for patients who have confirmed pulmonary capillary hemangiomatosis or PVOD (Class I, Level of Evidence B).

Hintergrund

Isolated PAH includes IPAH and HPAH [...]. These diseases are included in the group 1 WHO classification of PAH.⁵ Isolated PAH is characterized by progressive obliteration of the pulmonary vascular bed, leading to right-sided heart failure and death if left untreated. [...]. PAH resulting from PVOD and pulmonary capillary hemangiomatosis is also included in this classification.

PVOD is a rare disorder that is often initially misdiagnosed as IPAH [...]. When the patient fails to respond or worsens in response to targeted PAH therapies, the diagnosis is often uncovered. [...] The only definitive way to make this diagnosis is by lung biopsy, which is not without risk for this patient population. [...] The only long-term treatment for PVOD is lung transplantation, and early referral to an experienced transplantation center is critical for long-term survival.

[...] The pathogenesis of pulmonary capillary hemangiomatosis is unknown, and there are no effective medical therapies. Lung transplantation is curative, however, because of the lack of awareness and the difficulty in making this diagnosis, the majority of reported cases have been discovered postmortem.³⁸⁶ If pulmonary capillary hemangiomatosis is suspected by radiographic imaging or failure to respond to targeted PAH therapy, one should consider performing a lung biopsy because the only definitive treatment is lung transplantation.^{387,388} Novel treatments, including interferon- α 2a, may be considered while bridging to transplantation.³⁸⁹

Referenzen

5. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(suppl 1):S43-S54.

386. Langleben D, Heneghan JM, Batten AP, Wang NS, Fitch N, Schlesinger RD, et al. Familial pulmonary capillary hemangiomatosis resulting in primary pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 1988;109(2):106-109.

387. Lippert JL, White CS, Cameron EW, Sun CC, Liang X, Rubin LJ. Pulmonary capillary hemangiomatosis: radiographic appearance. *J Thorac Imaging* 1998;13(1):49-61.

388. Dufour B, Maître S, Humbert M, Capron F, Simonneau G, Musset D. High-resolution CT of the chest in four patients with pulmonary capillary hemangiomatosis or pulmonary venoocclusive disease. *AJR Am J Roentgenol* 1998;171(5):1321-1324.

389. White CW, Sondheimer HM, Crouch EC, Wilson H, Fan LL. Treatment of pulmonary hemangiomatosis with recombinant interferon alfa-2a. *N Engl J Med* 1989;320(18):1197-1200.

Pediatric Heart Disease (⇒ Anhang Abbildung 5)

1. In children with significant structural heart disease (ie, atrial septal defect [ASD], ventricular septal defect [VSD], and patent ductus arteriosus [PDA]) who have not undergone early repair (as generally defined as by 1 to 2 years of age, depending on the lesions and overall clinical status), the following are recommend:
 - a. Cardiac catheterization should be considered to measure PVR index (PVRI) and to determine operability (Class II, Level of Evidence B).

- b. Repair should be considered if PVRI is $< 6 \text{ Wood units (WU)} \cdot \text{m}^2$ or PVR/SVR < 0.3 at baseline (Class I, Level of Evidence B).
2. In children with evidence of right-to-left shunting and cardiac catheterization revealing a PVRI $\geq 6 \text{ WU} \cdot \text{m}^2$ or PVR/SVR ≥ 0.3 , repair can be beneficial if AVT reveals reversibility of PAH (absolute PVRI $< 6 \text{ WU} \cdot \text{m}^2$ and PVR/SVR < 0.3 (Class IIa, Level of Evidence C).
3. If cardiac catheterization reveals a PVRI $\geq 6 \text{ WU} \cdot \text{m}^2$ or PVR/SVR ≥ 0.3 and minimal responsiveness to AVT, the following are recommended:
 - a. Repair is not indicated (Class III, Level of Evidence A).
 - b. It is reasonable to implement PAH-targeted therapy followed by repeat catheterization with AVT after 4 to 6 months and to consider repair if the PVRI is $< 6 \text{ WU}$ (Class IIb, Level of Evidence C).

Hintergrund

In the child with CHD and PVD, determination of baseline hemodynamics and reactivity to vasodilators is crucial for selecting surgical candidates who will likely have successful short-term and long-term outcome.^{84,117,411} One of the most important factors in long-term survival and freedom from PVD is the age at which surgery is performed.⁴¹²

[...] In general, surgery in the child with CHD is recommended before 2 years of age,^{393,414} but most centers will perform complete repair of lesions within the first months of life.

Cardiac catheterization provides an assessment of PVR, PVR-to-SVR ratio, and pulmonary-to-systemic blood flow. [...] The first Natural History Study of VSD concluded that no child repaired before 2 years of age, regardless of the initial PVR-to-SVR-ratio, had an elevated PVR-to-SVR ratio 4 to 8 years after surgery.⁴¹⁴ [...] Children with PVR $> 6 \text{ WU} \cdot \text{m}^2$ have a poor prognosis regardless of their lung morphology [...].¹¹⁶ Studies of children and young adults with VSD reported successful surgical outcomes in patients with preoperative PVR $< 8 \text{ WU} \cdot \text{m}^2$.^{108,417} A positive AVT response with short-term exposure to iNO in children with higher baseline PVR may predict beneficial outcomes after surgery.^{111,418} Six of 7 children with CHD and baseline PVR $> 6 \text{ WU} \cdot \text{m}^2$ and PVR-to-SVR ratio > 0.3 who responded to brief iNO inhalation with a decrease in PVR and PVR-to-SVR ratio $> 10\%$ and an absolute PVR-to-SVR ratio < 0.3 survived surgical intervention.⁴¹⁸ Several studies suggest that a PVRI < 7 to $8 \text{ WU} \cdot \text{m}^2$ in response to vasodilator challenge predicts a good outcome,^{108,411,417,419} although good surgical outcomes can occur with higher PVR in some settings.

Referenzen

84. Morris K, Beghetti M, Petros A, Adatia I, Bohn D. Comparison of hyperventilation and inhaled nitric oxide for pulmonary hypertension after repair of congenital heart disease. *Crit Care Med* 2000;28(8):2974-2978.

108. Neutze JM, Ishikawa T, Clarkson PM, Calder AL, Barrat-Boyes BG, Kerr AR. Assessment and follow-up of patients with ventricular septal defect and elevated pulmonary vascular resistance. *Am J Cardiol* 1989;63(5):327-331.

111. Atz AM, Adatia I, Lock JE, Wessel DL. Combined effects of nitric oxide and oxygen during acute pulmonary vasodilator testing. *J Am Coll Cardiol* 1999;33(3):813-819.

116. Lock JE, Einzig S, Bass JL, Moller JH. The pulmonary vascular response to oxygen and its influence on operative results in children with ventricular septal defect. *Pediatr Cardiol* 1982;3(1):41-46.

117. Viswanathan S, Kumar RK. Assessment of operability of congenital cardiac shunts with increased pulmonary vascular resistance. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008;71(5):665-670.

393. Blackstone EH, Kirklin JW, Bradley EL, DuShane JW, Appelbaum A. Optimal age and results in repair of large ventricular septal defects. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1976;72(5):661-679.

411. Giglia TM, Humpl T. Preoperative pulmonary hemodynamics and assessment of operability: is there a pulmonary vascular resistance that precludes cardiac operation? *Pediatr Crit Care Med* 2012;11(suppl 2):S57-S69.

412. Rabinovitch M, Keane JF, Norwood WI, Castaneda AR, Reid L. Vascular structure in lung tissue obtained at biopsy correlated with pulmonary hemodynamic findings after repair of congenital heart defects. *Circulation* 1984;69(4):655-667.

414. Haneda K, Sato N, Togo T, Miura M, Hata M, Mohri H. Late results after correction of ventricular septal defect with severe pulmonary hypertension. *Tohoku J Exp Med* 1994;174(1):41-48.
417. Moller JH, Patton C, Varco RL, Lillehei CW. Late results (30 to 35 years) after operative closure of isolated ventricular septal defect from 1954 to 1960. *Am J Cardiol* 1991;68(15):1491-1497.
418. Berner M, Beghetti M, Spahr-Schopfer I, Oberhansli I, Firedli B. Inhaled nitric oxide to test the vasodilator capacity of the pulmonary vascular bed in children with long-standing pulmonary hypertension and congenital heart disease. *Am J Cardiol* 1996;77(7):532-535.
419. Bush A, Busst CM, Haworth SG, Hislop AA, Knight WB, Corrin B, et al. Correlations of lung morphology, pulmonary vascular resistance, and outcome in children with congenital heart disease. *Br Heart J* 1988;59(4):480-485.

Outpatient Care of Children with PH

1. Children should be evaluated and treated in comprehensive, multidisciplinary clinics at specialized pediatric centers (Class I, Level of Evidence C) [...].
6. As a result of significant maternal and fetal mortality associated with pregnancy in patients with PH, it is recommended that female adolescents with PH be provided with age-appropriate counseling about pregnancy risks and options for contraception (Class I, Level of Evidence C).
7. Because of the risks of syncope or sudden death with exertion, it is recommended that a thorough evaluation, including cardiopulmonary exercise testing (CPET) and treatment, be performed before the patient engages in athletic (symptom-limited) activities (Class I, Level of Evidence C).
8. Pediatric patients with severe PH (WHO functional class III or IV) or recent history of syncope should not participate in competitive sports (Class III, Level of Evidence C).
9. During exercise, it is recommended that pediatric patients with PH engage in light to moderate aerobic activity, avoid strenuous and isometric exertion, remain well hydrated, and be allowed to self-limit as required (Class I, Level of Evidence C) [...].

Hintergrund

Many aspects of care that affect the long-term course of children with PH involve clinical issues beyond PAH-specific diagnostics and therapies alone. [...] improving outcomes of the child with PH requires establishing experienced, knowledgeable, and multidisciplinary pediatric PH programs [...]. Recommendations concerning the potential harm of pregnancy in young women with PH,⁶³³ [and] caution with intense exercise^{134,634} [...] are also highlighted.

Referenzen

134. Yetman AT, Taylor AL, Doran A, Ivy DD. Utility of cardiopulmonary stress testing in assessing disease severity in children with pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol* 2005;95(5):697-699.
633. Pieper PG, Lameijer H, Hoendermis ES. Pregnancy and pulmonary hypertension. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2014;28(4): 579-591.
634. Smith G, Reyes JT, Russell JL, Humpl T. Safety of maximal cardiopulmonary exercise testing in pediatric patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2009;135(5):1209-1214.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 9 of 12, September 2020) am 15.09.2020

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Pulmonary Arterial Hypertension] explode all trees
2	MeSH descriptor: [Hypertension, Pulmonary] this term only
3	(pulmonary NEAR/6 hypertension):ti,ab,kw
4	#1 OR #2 OR #3
5	#4 with Cochrane Library publication date from Sep 2015 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 15.09.2020

#	Suchfrage
1	"pulmonary arterial hypertension"[MeSH Terms]
2	"hypertension, pulmonary"[MeSH Terms:noexp]
3	"pulmonary hypertension"[Title/Abstract] OR "pulmonary arterial hypertension"[Title/Abstract]
4	#1 OR #2 OR #3
5	(#4) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw] OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR

#	Suchfrage
	treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab]) OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab]) AND based[tiab]))))))))
6	(#5) AND ("2015/09/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
7	(#6) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
8	(#7) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 15.09.2020

#	Suchfrage
1	"pulmonary arterial hypertension"[MeSH Terms]
2	"hypertension, pulmonary"[MeSH Terms:noexp]
3	"pulmonary hypertension"[Title/Abstract] OR "pulmonary arterial hypertension"[Title/Abstract]
4	#1 OR #2 OR #3
5	(#4) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
6	(#5) AND ("2015/09/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
7	(#6) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Referenzen

1. **Abman SH, Hansmann G, Archer SL, Ivy DD, Adatia I, Chung WK, et al.** Pediatric pulmonary hypertension: guidelines from the American Heart Association and American Thoracic Society. *Circulation* 2015;132(21):2037-2099.
2. **Abman SH, Ivy DD, Archer SL, Wilson K.** Executive summary of the American Heart Association and American Thoracic Society joint guidelines for pediatric pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194(7):898-906.
3. **Hansmann G, Koestenberger M, Alastalo TP, Apitz C, Austin ED, Bonnet D, et al.** 2019 updated consensus statement on the diagnosis and treatment of pediatric pulmonary hypertension: The European Pediatric Pulmonary Vascular Disease Network (EPPVDN), endorsed by AEPC, ESPR and ISHLT. *J Heart Lung Transplant* 2019;38(9):879-901.

Anhang

Tabelle 1: Classification of Pulmonary Hypertension (6th World Symposium on Pulmonary Hypertension, Nice 2018) (Hansmann G et al., 2019 [3].)

1 Pulmonary arterial hypertension (PAH)
1.1 Idiopathic PAH
1.2 Heritable PAH
1.2.1 BMPR2
1.2.2 ALK1, ENG, SMAD9, CAV1, KCNK3
1.2.3 Unknown
1.3 Drug- and toxin-induced PAH
1.4 PAH associated with:
1.4.1 Connective tissue disease
1.4.2 HIV infection
1.4.3 Portal hypertension
1.4.4 Congenital heart disease (CHD)
1.4.5 Schistosomiasis
1.5 PAH long-term responders to calcium channel blockers
1.6 PAH with overt features of venous/capillary (PVOD/PCH) involvement
1.7 Persistent PH of the newborn syndrome
2 PH due to left heart disease
2.1 PH due to heart failure with preserved LVEF
2.2 PH due to heart failure with reduced LVEF
2.3 Valvular heart disease
2.4 Congenital/acquired cardiovascular conditions leading to post-capillary PH
3 PH due to lung diseases and/or hypoxia
3.1 Obstructive lung disease
3.2 Restrictive lung disease
3.3 Other lung disease with mixed restrictive/obstructive pattern
3.4 Hypoxia without lung disease
3.5 Developmental lung disorders
4 PH due to pulmonary artery obstructions
4.1 Chronic thromboembolic PH
4.2 Other pulmonary artery obstructions
5 PH with unclear and/or multifactorial mechanisms
5.1 Haematological disorders
5.2 Systemic and metabolic disorders
5.3 Others
5.4 Complex congenital heart disease

Abbildung 1: Algorithm for the management of patients with CHD associated with PAH/PHVD and congenital shunt lesions (Hansmann G et al., 2019 [3].)

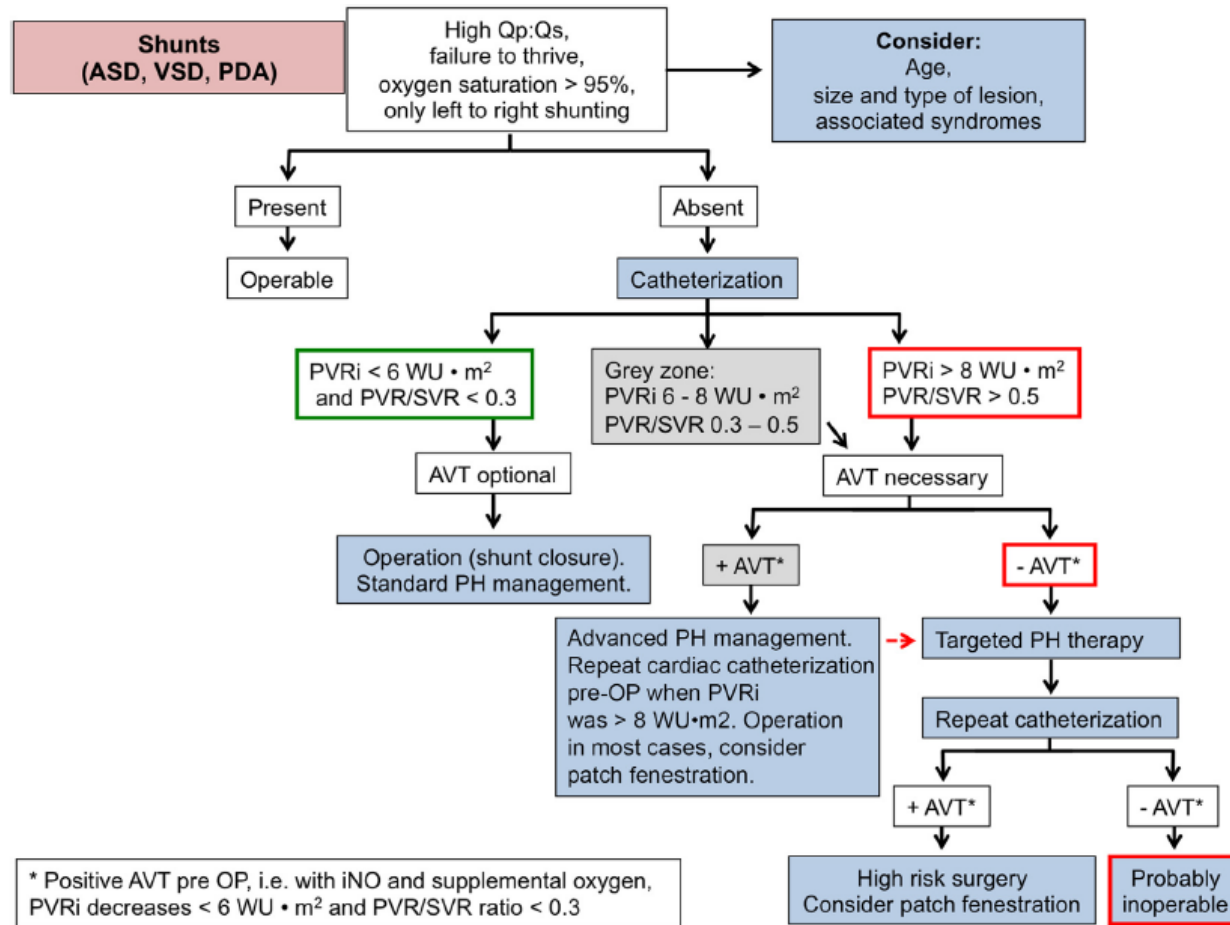


Abbildung 2: Treatment algorithm for pediatric PAH (Hansmann G et al., 2019 [3].)

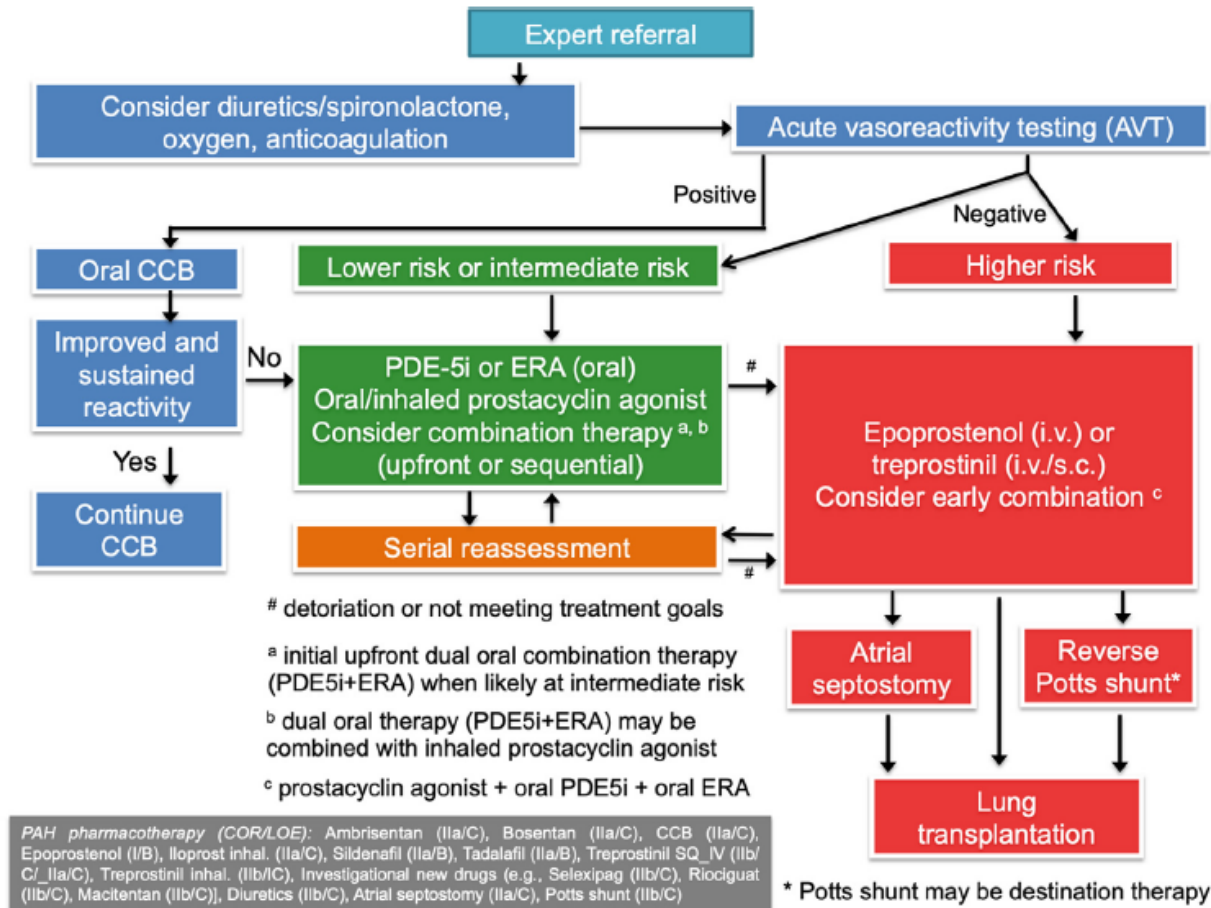


Tabelle 2: Oral and parenteral pharmacotherapy for pediatric pulmonary arterial hypertension (Hansmann G et al., 2019 [3].) (modifiziert)

Agent	Indication	Expected benefit	Possible side effects	COR/LOE Comments
Calcium Channel Blockers				
Amlodipine	<ul style="list-style-type: none"> • Only if reactive to vasodilator testing. • Do not use in patients with high right atrial pressure or low cardiac output. 	Decrease in PVR	<ul style="list-style-type: none"> • Bradycardia • Decreased cardiac output • Peripheral edema • Rash • Gum hyperplasia • Constipation 	COR IIa / LOE C <ul style="list-style-type: none"> • Duration of benefit may be limited even with initial favorable response. • Efficacy in Eisenmenger syndrome is rare.
Nidedipine	<ul style="list-style-type: none"> • Only if reactive to vasodilator testing. • Do not use in patients with high right atrial pressure or low cardiac output. 	Decrease in PVR	<ul style="list-style-type: none"> • Bradycardia • Decreased cardiac output • Peripheral edema • Rash • Gum hyperplasia • Constipation 	COR IIa / LOE C <ul style="list-style-type: none"> • Duration of benefit may be limited even with initial favorable response. • Efficacy in Eisenmenger syndrome is rare.
Phosphodiesterase type 5 Inhibitors				
Sildenafil	<ul style="list-style-type: none"> • Approved for adult PH Group 1 • EMA approved for pediatric PH Group 1 (age > 1 year). • FDA warning (2012) and subsequent clarification (2014) 	<ul style="list-style-type: none"> • Duration of benefit may be limited even with initial favorable response. • Efficacy in Eisenmenger syndrome is rare. 	<ul style="list-style-type: none"> • Flushing • Agitation • Hypotension • Vision and hearing loss are concerning findings in premature infants • Priapism 	COR IIa / LOE B COR III / LOE B for high dose <ul style="list-style-type: none"> • One pediatric RCT (STARTS-1/-2) • A greater mortality was noted in the STARTS-2 extension study in treatment-naïve children treated with high dose sildenafil monotherapy. • STARTS-1/-2 medium dosing regimen with best effect on VO₂ max was: (a) 8-20 kg, >1 year old: 10 mg/dose three times daily PO, (b) 20,1-45 kg: 20 mg/dose three times daily PO and (c) > 45 kg: 40 mg/dose PO three times daily • FDA warning (2012) and subsequent clarification (2014) of chronic use in children aged 1 – 17 years • Concomitant use of CYP3A4 inhibitors decreases clearance of sildenafil. • Co-administration of bosentan leads to decreased sildenafil concentrations and

				<p>increased bosentan concentrations (clinical relevance is unclear though).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Use in premature neonates not well studied.
Tadalafil	Approved for adult PH Group 1 by EMA and FDA in 2009.	<ul style="list-style-type: none"> • Increase in CI • Decrease in PVR 	<ul style="list-style-type: none"> • Side effects similar to sildenafil • Probably no significant effect on vision. 	<p>COR IIa / LOE C</p> <ul style="list-style-type: none"> • Once a day dosing • Safety and efficacy data in children are limited.
Guanylate Cyclase (GC) Stimulators				
Riociguat	Approved by EMA and FDA for adult PH Group 1 in 2014: (IPAH/HPAH only) and Group 4 PH (CTEPH) for monotherapy or combination therapy with ERA.	<ul style="list-style-type: none"> • Increase in CI • Decrease in PVR 	<ul style="list-style-type: none"> • Systemic arterial hypotension • Headache, dizziness and dyspepsia • Not to use together with PDE5-inhibitors (sildenafil, tadalafil). 	<p>COR IIb / LOE C</p> <ul style="list-style-type: none"> • Safety and efficacy data in children not available in 2018. • COR I / LOE A for adult PH group 1 and 4
Endothelin receptor antagonists (ERA)				
Bosentan (dual ET _A and ET _B receptor antagonist)	<ul style="list-style-type: none"> • Approved by EMA and FDA for adult PH Group 1. • Approved by FDA and EMA for use in children > 1 years old. • For patients > 12 years old, a benefit also shown for FC II. 	<ul style="list-style-type: none"> • Increase in CI • Decrease in PVR 	<ul style="list-style-type: none"> • Abdominal pain, vomiting, extremity pain, fatigue, flushing, headache, edema, nasal congestion, anemia • Not recommended in patients with moderate or severe hepatic impairment. • Monthly LFTs required. • Incidence of AST/ALT elevation is less in children (3.5%) compared with adults. • Teratogenicity and male infertility are risks. 	<p>COR IIa / LOE C COR IIa / LOE B Eisenmenger</p> <ul style="list-style-type: none"> • Data have been published on efficacy in Eisenmenger PH. • Caution in concomitant use of CYP3A4 inducers and inhibitors.
Macitentan (dual ET _{1A} and ET _{1B} receptor antagonist)	Approved by EMA and FDA for adult PH Group 1 (IPAH/HPAH only).	<ul style="list-style-type: none"> • Increase in CI • Decrease in PVR 	<ul style="list-style-type: none"> • Class specific side effects are similar to bosentan. • Headache, nasopharyngitis, anemia • Not recommended in patients with moderate or severe hepatic impairment. • Dependent edema may limit usefulness. • Teratogenicity and male infertility are risks (decreases in sperm count have been observed). 	<p>COR IIb / LOE C</p> <ul style="list-style-type: none"> • RCTs in adults (SERAPHIN 2013) • Safety and efficacy data in children not available in 2018. • Caution in concomitant use of CYP3A4 inducers and inhibitors.
Ambrisentan		<ul style="list-style-type: none"> • Increase in CI 		COR IIa / LOE C

(selective ET _{1A} receptor antagonist)	<ul style="list-style-type: none"> • Approved for adult PH Group 1 by FDA and EMA. • Use in pediatrics has not been extensively evaluated. • In children > 12 years old with intolerance to bosentan, there may be a benefit. 	<ul style="list-style-type: none"> • Decrease in PVR 	<ul style="list-style-type: none"> • Class specific side effects are similar to bosentan. • Incidence of serum aminotransferase elevation is low. • May decrease effectiveness of birth control. • Dependent edema may limit usefulness. • Teratogenicity and male infertility are risks. • No drug-drug interactions between ambrisentan and sildenafil or tadalafil observed. 	<ul style="list-style-type: none"> • Safety and efficacy data in children are limited. • Caution in concomitant use of CYP3A4 inducers and inhibitors.
Prostacyclin Analogues (Prostanoids)				
Epoprostenol	Approved by EMA and FDA for adult PH Group 1.	<ul style="list-style-type: none"> • Increase in CI • Decrease in PVR • Increased survival 	<ul style="list-style-type: none"> • Flushing, jaw, foot and bone pain, headaches, nausea and diarrhea • Systemic hypotension is possible. • The half-life is short (2 – 5 min), so PH crisis occur rapidly if the infusion is stopped. • Ice pack cooling and remixing every 24 h needed for epoprostenol GM. • Epoprostenol AM does not need ice packs but cassettes need to be changed every 7 days at the latest. • Central line complications (infection, occlusion, extravasation) occur. 	<p>COR I / LOE B / LOE C</p> <ul style="list-style-type: none"> • Standard therapy for severe PH (WHO FC class IV). • A temperature stable formulation is now available. <p>Epoprostenol sodium with arginine-mannitol excipients (epoprostenol AM) and epoprostenol sodium with glycine-mannitol excipients (epoprostenol GM) are intravenous treatments for pulmonary arterial hypertension (PAH). Epoprostenol AM contains different inactive excipients, resulting in greater stability at room temperature compared with epoprostenol GM.</p>
Treprostinil	Approved by EMA and FDA for adult PH Group 1.	<ul style="list-style-type: none"> • Increase in CI • Decrease in PVR • Improved or unchanged 1-year functional class • Less severe side effects than epoprostenol 	<ul style="list-style-type: none"> • Flushing, jaw, foot and bone pain, headaches, nausea and diarrhea are common side effects that reoccur after each dose increase. 	<p>COR IIa / LOE C (IV) COR IIb / LOE B (SC)</p> <p>Safety and efficacy data in children are limited.</p> <p>COR IIb / LOE C (intermittent inhalation)</p>

			<ul style="list-style-type: none"> • The frequency and severity of side effects are less than with epoprostenol. • Elimination half-life is 4.5 h with distribution half-life of 40 minutes. • The drug is stable at room temperature, so it does not require cooling. • Central line complications (infection, occlusion, extravasation) can occur. • Subcutaneously implanted pumps connected to a central intravenous catheter are available for long-term i.v. use. • Inhaled drug can worsen reactive airway symptoms. 	The nebulizer requires patient activation and controlled inhalation limited by age and development.
Iloprost	Approved for adult PH Group 1.	<ul style="list-style-type: none"> • Improved CI • Improved PVR 	<ul style="list-style-type: none"> • Intravenous infusion (rarely used): similar to epoprostenol and trepostinil. • For inhalation: jaw pain, wheezing, especially at the initiation of therapy. • A new chip for the adaptive aerosol delivery (AAD) systems allows now to reduce the duration of inhalations from 10 – 15 down to 4 – 5 minutes. 	<p>COR IIb / LOE C (intravenous infusion)</p> <p>In pediatrics, the dosing frequency is not established.</p> <p>COR IIa / LOE C (for intermittend inhalation)</p> <ul style="list-style-type: none"> • In pediatrics, the dosing frequency and lack of compliance may limit its use. • Many experts recommend q3h inhalations during the day time for better compliance that can be recorded and monitored with a chip within the inhaler.
Selexipag (oral use)	Prostacyclin IP receptor agonist, pending approval for adult PH group 1 (PAH), limited pediatric data.	<ul style="list-style-type: none"> • Reduction of morbidity/mortality event • Improved CI • Improved PVR 	To be determined (RCT and post marketing surveillance pending)	<p>COR IIb / LOE C</p> <p>GRIPHON trial (1,156 PAH patients): Significant risk reduction of morbidity/mortality events.</p>
Mineralcorticoid receptor (MR) antagonists				
Spironolactone	<ul style="list-style-type: none"> • Improves hepatic congestion and edema. • Inhibits mineralcorticoid receptors and may improve RV and LV diastolic dysfunction. 	Decreased signs of right heart failure	Hyperkalemia	<p>COR IIb / LOE C</p> <ul style="list-style-type: none"> • Better outcome of adult PAH patients in post hoc analysis with add-on spironolactone to ambrisentan (ARIES-1/-2). • Better outcome in adult patients with LV diastolic dysfunction/HFpEF, a similar

				benefit was noted for the oral MR antagonist eplerenone in HFpEF.
Diuretics				
Furosemide (loop diuretic)	May improve hepatic congestion and edema.	<ul style="list-style-type: none"> • Decreased signs of right heart failure • May be overused in PAH 	Caution: Moderate to excessive diuresis can reduce the preload of the failing RV, and worsen clinical status.	COR IIb / LOE C
Hydrochlorothiazide (thiazide)	Improves hepatic congestion and edema.	Decreased signs of right heart failure	Care is needed, as over diuresis can reduce the preload of the failing RV.	COR IIb / LOE C
Inhalative therapies other than prostanoids				
Oxygen	Helpful for cyanotic patients with an element of CLD or intrapulmonary shunt.	Improved sense of well-being	Too high a flow rate can dry the nares and cause epistaxis or rhinitis.	COR I / COR IIa / LOE C <ul style="list-style-type: none"> • Oxygen is not usually prescribed for children with PH unless day time saturations are low (< 92%). • Polysomnography helpful in delineating need for O₂ therapy at night. • Oxygen with exertion for patients with clinically significant desaturation with exertion.
Nitric Oxide (continuous inhalation)	<ul style="list-style-type: none"> • PPHN • Acute exacerbation of PAH, including PH crisis • Acute PH in respiratory distress syndrome 	Selective fall in PVR	<ul style="list-style-type: none"> • Methemoglobin and NO₂ at higher doses • Rebound PH on weaning off iNO (risk can be reduced by concomitant use of sildenafil). 	COR I / LOE B Not approved by EMA or FDA for post-operative CHD.
Anticoagulative and Antiplatelet Agents				
Warfarin (Coumadin®) Phenprocoumon (Marcumar®, Falthrom®) (Vitamin K antagonists)	<ul style="list-style-type: none"> • No definitive studies in children. • Oral anticoagulation in patients with a history of thrombosis, hypercoagulation or central lines. • Some PH centers use coumadin or warfarin in pediatric IPAH or HPAH. 	Prevention of thrombosis and thromboembolic events	<ul style="list-style-type: none"> • The risk of anticoagulation in pediatrics must be balanced with the hypothetical benefits. • Teratogenic effects 	COR IIb / LOE C COR III (harm) in children prone to hemorrhagic complications. Use of Coumadin® in children prior to walking well may add risk.
Acetylsalicylic acid (ASA, Aspirin)	Alternative to oral anticoagulation (warfarin, coumadin) in pediatric IPAH/HPAH, especially in small/active children.	Inhibition of platelet aggregation, thrombosis, and thromboembolic events	<ul style="list-style-type: none"> • Usual risks for ASA: bleeding, Reye syndrome, asthma • Combination with clopidogrel or Vitamin K antagonist carries moderate to high bleeding risk 	COR IIb / LOE C COR III (harm) in children prone to hemorrhagic complications.
Contraceptives				COR I / LOE B

	<ul style="list-style-type: none"> • Pregnancy in women with moderate to severe PH bears a high risk of maternal and fetal death. • Endothelin receptor antagonists are teratogenic. • Bosentan use requires two separate methods of contraception. 	Prevention of pregnancy and associated morbidity/mortality		
COR and LOE grading (higher than COR IIb and LOE C) is based on pediatric study data, adult RCTs that included > 10% children, and studies on adults on congenital heart disease (ACHD).				

Abbildung 3: Applying Classification of Recommendations and Level of Evidence (Abman SH et al., 2015 [1].)

		SIZE OF TREATMENT EFFECT												
		CLASS I <i>Benefit >>> Risk</i> Procedure/Treatment SHOULD be performed/administered	CLASS IIa <i>Benefit >> Risk</i> Additional studies with <i>focused objectives</i> needed IT IS REASONABLE to perform procedure/administer treatment	CLASS IIb <i>Benefit ≥ Risk</i> Additional studies with <i>broad objectives</i> needed; additional registry data would be helpful Procedure/Treatment MAY BE CONSIDERED	CLASS III No Benefit or CLASS III Harm									
					<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Procedure/ Test</th> <th>Treatment</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>COR III: No benefit</td> <td>Not Helpful</td> <td>No Proven Benefit</td> </tr> <tr> <td>COR III: Harm</td> <td>Excess Cost w/o Benefit or Harmful</td> <td>Harmful to Patients</td> </tr> </tbody> </table>		Procedure/ Test	Treatment	COR III: No benefit	Not Helpful	No Proven Benefit	COR III: Harm	Excess Cost w/o Benefit or Harmful	Harmful to Patients
	Procedure/ Test	Treatment												
COR III: No benefit	Not Helpful	No Proven Benefit												
COR III: Harm	Excess Cost w/o Benefit or Harmful	Harmful to Patients												
ESTIMATE OF CERTAINTY (PRECISION) OF TREATMENT EFFECT	LEVEL A Multiple populations evaluated* Data derived from multiple randomized clinical trials or meta-analyses	<ul style="list-style-type: none"> Recommendation that procedure or treatment is useful/effective Sufficient evidence from multiple randomized trials or meta-analyses 	<ul style="list-style-type: none"> Recommendation in favor of treatment or procedure being useful/effective Some conflicting evidence from multiple randomized trials or meta-analyses 	<ul style="list-style-type: none"> Recommendation's usefulness/efficacy less well established Greater conflicting evidence from multiple randomized trials or meta-analyses 	<ul style="list-style-type: none"> Recommendation that procedure or treatment is not useful/effective and may be harmful Sufficient evidence from multiple randomized trials or meta-analyses 									
	LEVEL B Limited populations evaluated* Data derived from a single randomized trial or nonrandomized studies	<ul style="list-style-type: none"> Recommendation that procedure or treatment is useful/effective Evidence from single randomized trial or nonrandomized studies 	<ul style="list-style-type: none"> Recommendation in favor of treatment or procedure being useful/effective Some conflicting evidence from single randomized trial or nonrandomized studies 	<ul style="list-style-type: none"> Recommendation's usefulness/efficacy less well established Greater conflicting evidence from single randomized trial or nonrandomized studies 	<ul style="list-style-type: none"> Recommendation that procedure or treatment is not useful/effective and may be harmful Evidence from single randomized trial or nonrandomized studies 									
	LEVEL C Very limited populations evaluated* Only consensus opinion of experts, case studies, or standard of care	<ul style="list-style-type: none"> Recommendation that procedure or treatment is useful/effective Only expert opinion, case studies, or standard of care 	<ul style="list-style-type: none"> Recommendation in favor of treatment or procedure being useful/effective Only diverging expert opinion, case studies, or standard of care 	<ul style="list-style-type: none"> Recommendation's usefulness/efficacy less well established Only diverging expert opinion, case studies, or standard of care 	<ul style="list-style-type: none"> Recommendation that procedure or treatment is not useful/effective and may be harmful Only expert opinion, case studies, or standard of care 									
Suggested phrases for writing recommendations	should is recommended is indicated is useful/effective/beneficial	is reasonable can be useful/effective/beneficial is probably recommended or indicated	may/might be considered may/might be reasonable usefulness/effectiveness is unknown/unclear/uncertain or not well established	COR III: No Benefit is not recommended is not indicated should not be performed/administered/other is not useful/beneficial/effective	COR III: Harm potentially harmful causes harm associated with excess morbidity/mortality should not be performed/administered/other									
Comparative effectiveness phrases*	treatment/strategy A is recommended/indicated in preference to treatment B treatment A should be chosen over treatment B	treatment/strategy A is probably recommended/indicated in preference to treatment B it is reasonable to choose treatment A over treatment B												

Abbildung 4: AHA/ATS Consensus Pediatric PAH Treatment Algorithm (Abman SH et al., 2015 [1].)

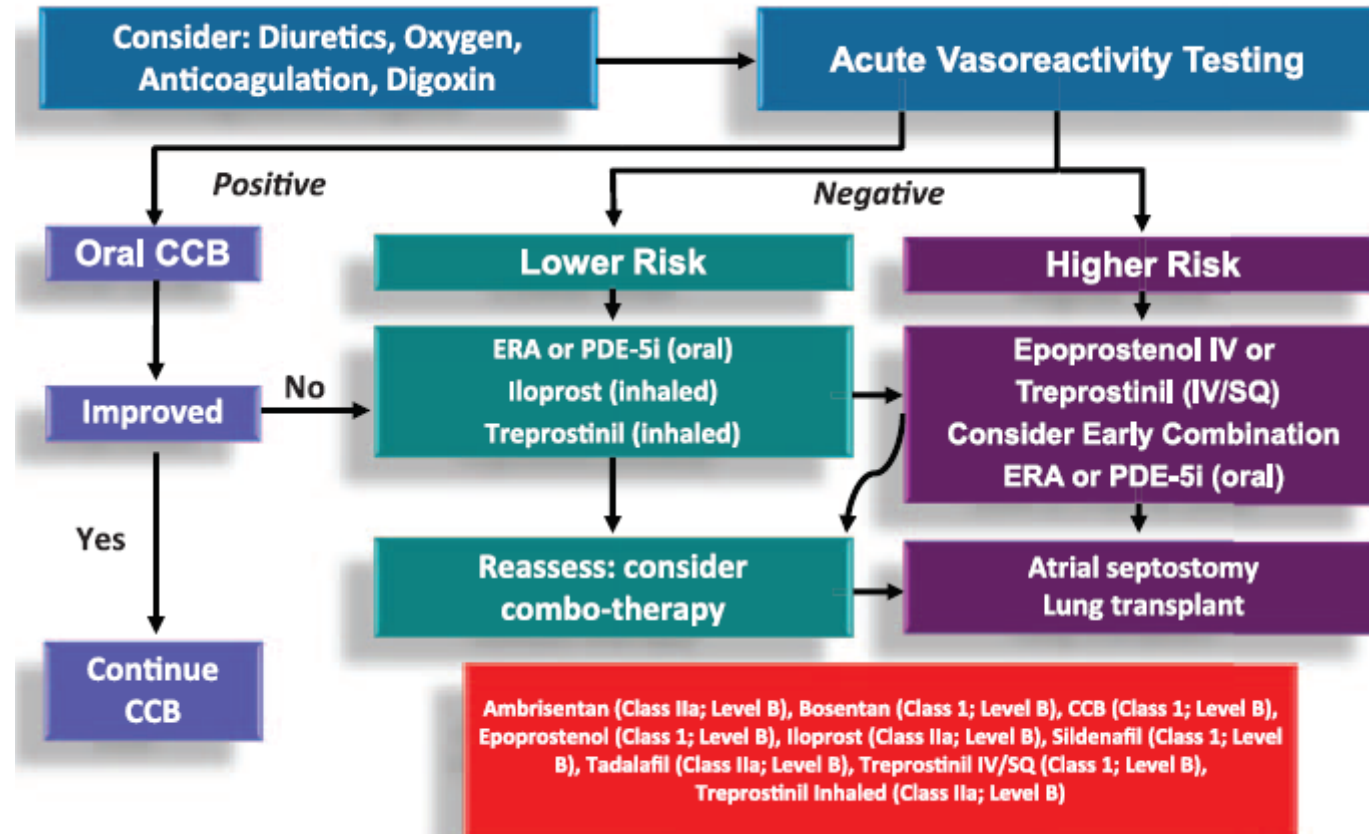
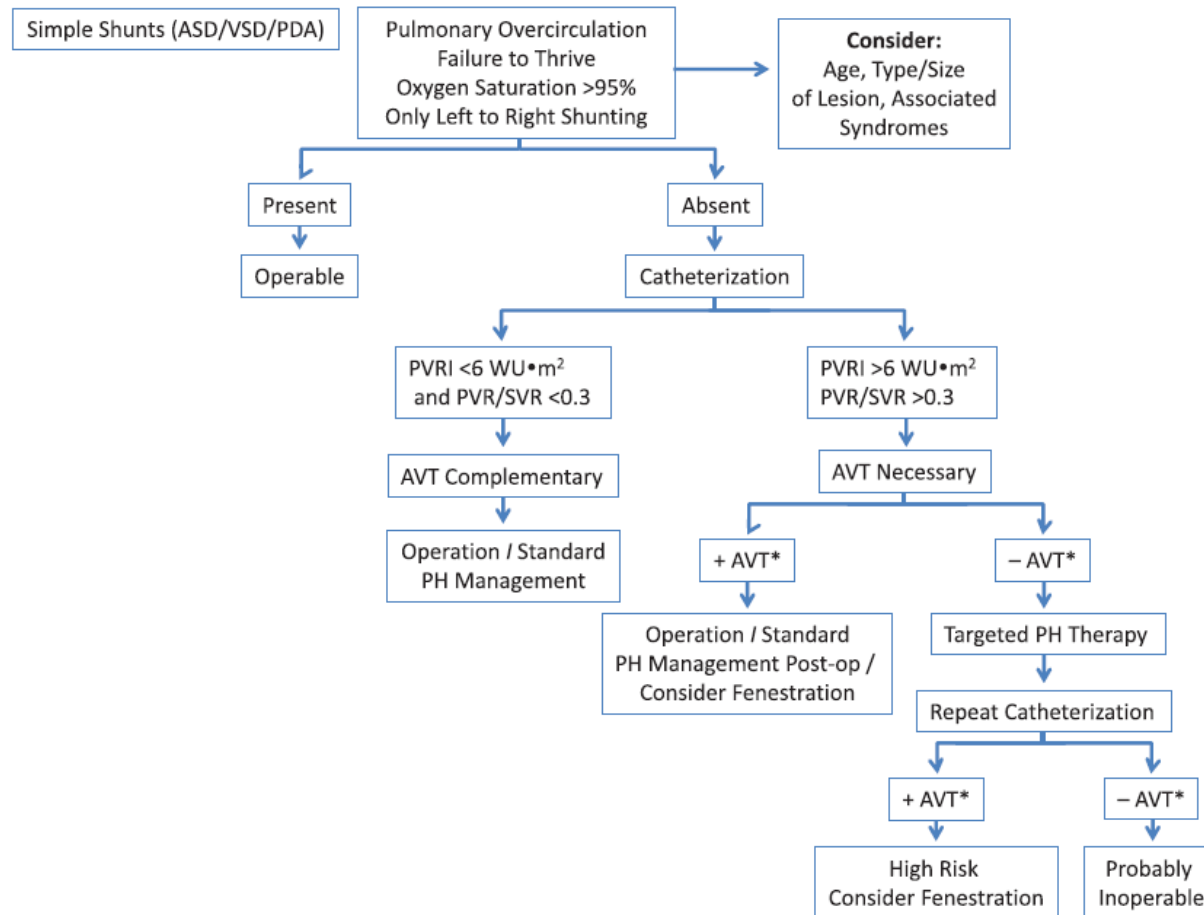


Abbildung 5: Assessment of operability for shunt lesions in patients with congenital heart disease and pulmonary hypertension (PH)
(Abman SH et al., 2015 [1].)



**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerFO 5.
Kapitel § 7 Abs. 6**

2020-B-388

Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und Angeborene Herzfehler (DGPK)

Indikation gemäß Beratungsantrag

... ist indiziert für die Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie (PAH) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis unter 18 Jahren.

Was ist der Behandlungsstandard unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz “für die Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie (PAH) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis unter 18 Jahren“? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Die einzig mögliche Behandlung ist eine medikamentöse Therapie, die sich am Schweregrad der PAH und damit der resultierenden kardialen Beeinträchtigung richtet. Es gibt nur wenige zugelassene Medikamente für das Kindes- und Jugendalter, aber erfreulicherweise effektive, neuere Medikamente aus neuen Medikationsklassen, die aber für das Kindes- und Jugendalter keine Zulassungsstudien durchlaufen haben.

Da die pulmonale Hypertonie im Einzelfall eine voranschreitende und lebenslimitierende Erkrankung ist, konzentriert sich die federführende Behandlung dieser schwerkranken Kinder mit schlechter Prognose dann auf wenige kinder-kardiologische Zentren, in denen dann aus der ärztlichen Erfahrung heraus medizinisch-fachlich begründet individuelle Therapieversuche mit nicht zugelassenen Medikamenten – häufig als Kombinationstherapie aus 2 oder 3 Medikamenten - unternommen werden müssen. Diese Medikamente müssen dann natürlich auch im ambulanten Rahmen weiter verabreicht werden, da die Patienten durch eine Beendigung der Therapie aufgrund von Nichtverfügbarkeit oder Nichtverschreiben vital bedroht sind.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung „der pulmonalen arteriellen Hypertonie (PAH) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis unter 18 Jahren“ die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Die Kriterien für die Behandlungsentscheidungen orientieren sich am Schweregrad der kardialen Belastung und dem Effekt einer medikamentösen Behandlung. Häufig ist dieser Effekt passager, d.h im Verlauf ist eine Intensivierung der medikamentösen Therapie notwendig. Diese besteht

anhand der Empfehlungen in der Fachliteratur und in der gängigen Praxis der Expertenzentren überwiegend aus einer Kombination von Medikamenten aus verschiedenen Wirkstoffklassen.(2,3,4)

Bei fortschreitender therapierefraktärer Erkrankung ist die Lungentransplantation für einige wenige Patienten die einzig ursächliche Behandlungsoption mit einer allerdings sehr begrenzter Verfügbarkeit, die das Leben der Patienten zumindest für einige Jahre sichern kann.

Literaturverweise (s. Anlagen)

1. Stellungnahme des Präsidenten der DGPK (federführende Fachgesellschaft) 2020
2. Leitlinie der DGPK (2020)
3. Expertenkonsens DACH 2020
4. Europäischer Expertenkonsens 2019