

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nut- zenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Riociguat

Vom 16. Oktober 2014

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 16. Oktober 2014 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 18. September 2014 (BAnz AT 04.11.2014 B2), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Riociguat wie folgt ergänzt:**

Beschluss wurde aufgehoben

Riociguat

Beschluss vom: 16. Oktober 2014

In Kraft getreten am: 16. Oktober 2014

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Zugelassene Anwendungsgebiete:

Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH)

Riociguat (Adempas®) ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten der WHO Funktionsklassen (FK) II bis III mit

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

Pulmonal arterielle Hypertonie (PAH)

Riociguat (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.

1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels

Riociguat ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Ausmaß des Zusatznutzens:

a) Erwachsene Patienten mit CTEPH:

gering

b) Erwachsene Patienten mit PAH:

gering

Studienergebnisse nach Endpunkten:a) Erwachsene Patienten mit CTEPH¹

| Interventionsgruppe (Riociguat 1,0 – 2,5 mg) N = 173 ² | | Kontrollgruppe (Placebo) N = 88 ² | | Intervention vs. Kontrolle | | | |
|---|---------------|--|--------------|--|-----------------------|---------------------|---------------------|
| | | | | Effektschätzer [95 %KI] AD ³ | p-Wert | | |
| Mortalität | | | | | | | |
| n | | n | | OR [95% KI] | p-Wert | | |
| 2 (1,2 %) | | 3 (3,4 %) | | 0,331 [0,054; 2,020] | 0,2256 | | |
| Morbidität | | | | | | | |
| Veränderung der Sechs-Minuten-Gehstrecke (6MWD) | | | | | | | |
| Mittelwert in m (SD) | | Mittelwert in m (SD) | | LS-Mittelwertdifferenz ⁴ [95 % KI] AD | p-Wert | | |
| 38,9 (79,3) | | -5,5 (84,3) | | 45,69 [24,74; 66,63] +44,4 | < 0,0001 ⁵ | | |
| Verbesserung um mindestens 40 m ⁶ | | | | | | | |
| n | | n | | OR [95 % KI] AD | p-Wert | | |
| 91 (52,6 %) | | 21 (23,9 %) | | 3,541 [1,995; 6,285] +28,7 % | < 0,0001 | | |
| Änderung der WHO-/NYHA-Funktionsklasse Verbesserung (>); gleichbleibend (=); Verschlechterung (<) | | | | | | | |
| N = 173 | | | N = 87 | | | Effektschätzer | p-Wert |
| > | = | < | > | = | < | | |
| 57 (33 %) | 107 (62 %) | 9 (5 %) | 13 (15 %) | 68 (78 %) | 6 (7 %) | k. A. | 0,0026 ⁵ |
| Klinische Verschlechterung⁷ | | | | | | | |
| n | | n | | Effektschätzer | | p-Wert | |
| 4 (2,3 %) | | 5 (5,7 %) | | k. A. | | 0,2180 ⁸ | |

¹ Daten für die Zielpopulation der Studie CHEST-1 aus der Nutzenbewertung des G-BA. Bis auf den Endpunkt Zeit bis zur klinischen Verschlechterung wurden alle Endpunkte nach 16 Wochen ausgewertet.

² Intention-To-Treat-Population.

³ Angabe nur bei signifikanten Unterschieden.

⁴ Die LS-Mittelwertdifferenz wurde mittels ANCOVA-Modell berechnet.

⁵ Wilcoxon-Test.

⁶ A priori geplante Responderanalyse.

⁷ Folgende Ereignisse sind aufgetreten: Hospitalisierung wegen PH; Initiierung einer neuen PH-Therapie; Verschlechterung der 6MWD; Verschlechterung der Funktionsklasse; Tod.

⁸ Mantel-Haenszel-Test. Die primäre Endpunktanalyse erfolgte durch eine Überlebenszeitanalyse und ergab ebenfalls keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (Logrank-Test mit Kaplan-Meier-Schätzern).

| Interventionsgruppe (Riociguat 1,0 – 2,5 mg) N = 173 ² | | Kontrollgruppe (Placebo) N = 88 ² | | Intervention vs. Kontrolle | |
|---|-----------------|--|-----------------|--|-----------------------|
| | | | | Effektschätzer[95 % KI] AD ³ | p-Wert |
| Veränderung der Dyspnoe und des Ermüdungsempfindens auf der Borg-Skala | | | | | |
| Mittelwert (SD) | | Mittelwert (SD) | | LS-Mittelwertdifferenz ⁴ [95 % KI] AD | p-Wert |
| -0,83 (2,39) | | 0,17 (2,42) | | -1,07 [-1,60; -0,52] -1,0 | 0,0035 ⁵ |
| Verbesserung um mindestens eine Einheit ⁹ | | | | | |
| n | | n | | OR [95 % KI] AD | p-Wert |
| 87 (50,3 %) | | 33 (37,5 %) | | 1,686 [0,998; 2,849] +12,8 % | 0,0491 |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | | | | | |
| Veränderung der Lebensqualität gemäß EQ-5D | | | | | |
| N | Mittelwert (SD) | N | Mittelwert (SD) | LS-Mittelwertdifferenz ⁴ [95 % KI] AD | p-Wert |
| 172 | 0,062 (0,277) | 87 | -0,082 (0,345) | 0,13 [0,06; 0,21] +0,144 | < 0,0001 ⁵ |
| Verbesserung um mindestens 0,074 Punkte im EQ-5D-Score ⁹ | | | | | |
| N | n | N | n | OR [95 % KI] AD | p-Wert |
| 172 | 73 (42,4 %) | 87 | 16 (18,4 %) | 3,272 [1,758; 6,089] +24,0 % | < 0,0001 |
| Veränderung der Lebensqualität gemäß LPH-Fragebogen | | | | | |
| N | Mittelwert (SD) | N | Mittelwert (SD) | LS-Mittelwertdifferenz ⁴ [95 % KI] AD | p-Wert |
| 170 | -6,72 (18,62) | 86 | -2,09 (19,31) | -5,76 [-10,45; -1,06] -4,63 | 0,1220 ⁵ |
| Verbesserung um mindestens 7 Punkte im Summenscore und mindestens 3 Punkte in der emotionalen Domäne ⁹ | | | | | |
| N | n | N | n | OR [95 % KI] AD | p-Wert |
| 170 | 55 (32,4 %) | 86 | 22 (25,6 %) | 1,391 [0,778; 2,488] +6,8 % | 0,2606 |

⁹ Post-hoc-Responderanalyse. Nachgereichte Daten des pharmazeutischen Unternehmers im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.

| Interventionsgruppe (Riociguat 1,0 – 2,5 mg) N = 173 ² | | Kontrollgruppe (Placebo) N = 88 ² | | Intervention vs. Kontrolle | |
|--|-------------|--|-------------|--|--------|
| | | | | Effektschätzer[95 % KI] AD ³ | p-Wert |
| Verbesserung um mindestens 7 Punkte im Summenscore und mindestens 3 Punkte in der physischen Domäne ⁹ | | | | | |
| N | n | N | n | OR [95 % KI] AD | p-Wert |
| 170 | 78 (45,9 %) | 86 | 34 (39,5 %) | 1,297 [0,765; 2,197] +6,4 % | 0,3325 |
| Nebenwirkungen¹⁰ | | | | | |
| n | | n | | OR [95 % KI] | p-Wert |
| UE | | | | | |
| 159 (91,9 %) | | 76 (86,4 %) | | 1,793 [0,791; 4,064] | 0,1661 |
| SUE | | | | | |
| 34 (19,7 %) | | 14 (15,9 %) | | 1,293 [0,653; 2,560] | 0,4562 |
| Schwere UE | | | | | |
| 19 (11,0 %) | | 10 (11,4 %) | | k. A. | k. A. |
| Therapieabbrüche aufgrund UE | | | | | |
| 5 (2,9 %) | | 2 (2,3 %) | | 1,280 [0,243; 6,732] | 0,7673 |
| UE von besonderem Interesse | | | | | |
| Hypotonie | | | | | |
| 16 (9,2 %) | | 3 (3,4 %) | | k. A. | k. A. |
| Hämorrhagie | | | | | |
| 10 (11,4 %) | | 23 (13,3 %) | | k. A. | k. A. |

Verwendete Abkürzungen: 6MWD = 6-Minuten-Gehstrecke; AD = Absolute Differenz; CTEPH = chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; EQ-5D = EuroQol-Fragebogen-5 Dimensionen; k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; LPH = Living with Pulmonary Hypertension; LS = Least Squares; m = Meter; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Gesamtzahl der Patienten mit Daten zu dem entsprechenden Endpunkt; OR = Odds Ratio; PH = pulmonale Hypertonie; SD = Standardabweichung; (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis; WHO-/NYHA-Klasse = World-Health-Organization-/New-York-Heart-Association-Klasse

¹⁰ Angegeben als Anzahl der Patienten mit mindestens einem entsprechenden UE. Auswertung bis 2 Tage nach Beendigung der Behandlung mit der Studienmedikation.

b) Erwachsene Patienten mit PAH¹¹

| Interventionsgruppe (Riociguat 1,0 – 2,5 mg) N = 254 ² | Kontrollgruppe (Placebo) N = 126 ² | Intervention vs. Kontrolle | | | | | |
|---|---|--|-----------------------|----------------------|--------------|--------|---------------------|
| | | Effektschätzer[95 % KI] AD ³ | p-Wert | | | | |
| Mortalität | | | | | | | |
| n | n | OR [95 % KI] | p-Wert | | | | |
| 2 (0,8 %) | 3 (2,4 %) | 0,325 [0,054; 1,972] | 0,2167 | | | | |
| Morbidität | | | | | | | |
| Veränderung der Sechs-Minuten-Gehstrecke (6MWD) | | | | | | | |
| Mittelwert in m (SD) | Mittelwert in m (SD) | LS-Mittelwertdifferenz ⁴ [95 % KI] AD | p-Wert | | | | |
| 29,6 (65,8) | -5,6 (85,5) | 35,78 [20,06; 51,51] +35,2 | < 0,0001 ⁵ | | | | |
| Verbesserung um mindestens 40 m ⁶ | | | | | | | |
| n (%) | n (%) | OR [95% KI] AD | p-Wert | | | | |
| 109 (42,9 %) | 29 (23,0 %) | 2,541 [1,550; 4,078] +19,9 % | < 0,0001 | | | | |
| Änderung der WHO-/NYHA-Klasse | | | | | | | |
| Verbesserung (>); gleichbleibend (=); Verschlechterung (<) | | | | | | | |
| N = 254 | | | Effektschätzer | p-Wert | | | |
| N = 125 | | | | | | | |
| > | = | < | > | = | < | k. A. | 0,0033 ⁵ |
| 53 (21 %) | 192 (76 %) | 9 (4 %) | 18 (14 %) | 89 (71 %) | 18 (14 %) | | |
| Klinische Verschlechterung⁷ | | | | | | | |
| n | | n | | Effektschätzer AD | | p-Wert | |
| 3 (1,2 %) | | 8 (6,3 %) | | k. A. -5,1 % | | | |

¹¹ Daten für die Zielpopulation der Studie PATENT-1 aus der Nutzenbewertung des G-BA. Bis auf den Endpunkt Zeit bis zur klinischen Verschlechterung wurden alle Endpunkte nach 12 Wochen ausgewertet.

¹² Mantel-Haenszel-Test. Die primäre Endpunktanalyse erfolgte durch eine Überlebenszeitanalyse und ergab ebenfalls einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Riociguat (p = 0,0046; Logrank-Test mit Kaplan-Meier-Schätzern).

| Interventionsgruppe (Riociguat 1,0 – 2,5 mg) N = 254 ² | | Kontrollgruppe (Placebo) N = 126 ² | | Intervention vs. Kontrolle | |
|--|-----------------|---|-----------------|--|---------------------|
| | | | | Effektschätzer[95 % KI] AD ³ | p-Wert |
| Veränderung der Dyspnoe und des Ermüdungsempfindens auf der Borg-Skala | | | | | |
| Mittelwert (SD) | | Mittelwert (SD) | | LS-Mittelwertdifferenz ⁴ [95 % KI] AD | p-Wert |
| -0,44 (1,72) | | 0,09 (2,05) | | -0,53 [-0,89; -0,17] -0,53 | 0,0022 ⁵ |
| Verbesserung um mindestens eine Einheit | | | | | |
| n | | n | | OR [95 % KI] AD | p-Wert |
| 111 (43,7 %) | | 35 (27,8 %) | | 2,018 [1,271; 3,202] +15,9 % | 0,0023 |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | | | | | |
| Veränderung der Lebensqualität gemäß EQ-5D | | | | | |
| N | Mittelwert (SD) | N | Mittelwert (SD) | LS-Mittelwertdifferenz ⁴ [95 % KI] AD | p-Wert |
| 253 | 0,033 (0,235) | 124 | -0,032 (0,304) | 0,06 [0,01; 0,11] +0,065 | 0,0663 ⁵ |
| Veränderung der Lebensqualität gemäß LPH-Fragebogen | | | | | |
| N | Mittelwert (SD) | N | Mittelwert (SD) | LS-Mittelwertdifferenz ⁴ [95 % KI] AD | p-Wert |
| 247 | -5,99 (17,76) | 122 | 0,36 (15,15) | -6,17 [-9,79; -2,54] -6,35 | 0,0019 ⁵ |
| Verbesserung um mindestens 7 Punkte im Summenscore und mindestens 3 Punkte in der emotionalen Domäne | | | | | |
| N | n | N | n | OR [95 % KI] AD | p-Wert |
| 246 | 75 (30,5 %) | 122 | 25 (20,5 %) | 1,701 [1,015; 2,852] +10,0 % | 0,0392 |
| Verbesserung um mindestens 7 Punkte im Summenscore und mindestens 3 Punkte in der physischen Domäne | | | | | |
| N | n | N | n | OR [95 % KI] AD | p-Wert |
| 247 | 91 (36,8 %) | 122 | 28 (23,0 %) | 1,958 [1,194; 3,212] +13,8 % | 0,0063 |

| Interventionsgruppe (Riociguat 1,0 – 2,5 mg) N = 254 ² | Kontrollgruppe (Placebo) N = 126 ² | Intervention vs. Kontrolle | |
|---|---|--|--------|
| | | Effektschätzer[95 % KI] AD ³ | p-Wert |
| Nebenwirkungen¹⁰ | | | |
| n | n | OR [95 % KI] | p-Wert |
| UE | | | |
| 227 (89,4 %) | 108 (85,7 %) | 1,401 [0,740; 2,655] | 0,3054 |
| SUE | | | |
| 29 (11,4 %) | 23 (18,3 %) | 0,577 [0,318; 1,046] | 0,0732 |
| Schwere UE | | | |
| 28 (11,0 %) | 19 (15,1 %) | k. A. | k. A. |
| Therapieabbrüche aufgrund UE | | | |
| 8 (3,1 %) | 7 (5,6 %) | 0,533 [0,196; 1,561] | 0,2688 |
| UE von besonderem Interesse | | | |
| Hypotonie | | | |
| 25 (9,8 %) | 3 (2,4 %) | k. A. | k. A. |
| Hämorrhagie | | | |
| 31 (12,2 %) | 13 (10,3 %) | k. A. | k. A. |

Verwendete Abkürzungen: 6MWD = 6-Minuten-Gehstrecke; AD = Absolute Differenz; EQ-5D = EuroQol-Fragebogen-5 Dimensionen; k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; LPH = Living with Pulmonary Hypertension; LS = Least Squares; m = Meter; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Gesamtzahl der Patienten mit Daten zu dem entsprechenden Endpunkt; OR = Odds Ratio; PAH = pulmonal arterielle Hypertonie; PH = pulmonale Hypertonie; SD = Standardabweichung; (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis; WHO-/NYHA-Klasse = World-Health-Organization-/New-York-Heart-Association-Klasse

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

a) Erwachsene Patienten mit CTEPH:

Zielpopulation: ca. 920 bis 5 460 Patienten

b) Erwachsene Patienten mit PAH:

Zielpopulation: ca. 580 bis 7 850 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Riociguat (Adempas®) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 8. September 2014):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002737/WC500165034.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Riociguat sollte nur durch in der Therapie von Patienten mit CTEPH oder PAH erfahrene Fachärzte erfolgen.

Bei PAH wurden Studien mit Riociguat hauptsächlich bei folgenden Formen durchgeführt: idiopathische oder hereditäre PAH und PAH in Assoziation mit Bindegewebskrankheiten. Die Anwendung von Riociguat bei anderen Formen der PAH, die nicht in Studien untersucht wurden, wird nicht empfohlen.

4. Therapiekosten

Behandlungsdauer:

| Bezeichnung der Therapie | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr | Behandlungsdauer je Behandlung (Tage) | Behandlungstage pro Patient pro Jahr |
|--------------------------|---------------------------|--|---------------------------------------|--------------------------------------|
| Riociguat | 3 x täglich ¹³ | kontinuierlich | 365 | 365 |

Verbrauch:

| Bezeichnung der Therapie | Wirkstärke (mg) | Menge pro Packung (Filmtabletten) ¹⁴ | Jahresdurchschnittsverbrauch (Filmtabletten) |
|--------------------------|-----------------|---|--|
| Riociguat | 1 – 2,5 | 84 | 1 095 |

¹³ Die empfohlene Anfangsdosierung laut Fachinformation beträgt dreimal täglich je 1 mg. Die Dosis sollte alle zwei Wochen um 0,5 mg 3 x täglich bis zu maximal 2,5 mg 3 x täglich erhöht werden.

¹⁴ Jeweils größte Packung (84 Filmtabletten).

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

| Bezeichnung der Therapie | Kosten (Apothekenabgabepreis) | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte |
|--------------------------|-------------------------------|--|
| Riociguat | 3 828,80 € | 3 611,61 € [1,80 € ¹⁵ ; 215,39 € ¹⁶] |

Stand Lauer-Taxe: 1. Oktober 2014

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Jahrestherapiekosten:

| Bezeichnung der Therapie | Jahrestherapiekosten pro Patient |
|--------------------------|----------------------------------|
| Riociguat | 47 079,92 € |

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 16. Oktober 2014 in Kraft.

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

Berlin, den 16. Oktober 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

¹⁵ Rabatt nach § 130 SGB V.

¹⁶ Rabatt nach § 130a SGB V.