

Tragende Gründe



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

**zum Beschluss des Gemeinsamen
Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie
(AM-RL):**

**Anlage XII - Beschlüsse über die
Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Riociguat**

Vom 16. Oktober 2014

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	3
3. Bürokratiekosten	11
4. Verfahrensablauf	12

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist nachzuweisen.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V). Die Bewertung des G-BA 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 gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Riociguat ist der 1. Mai 2014. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 25. April 2014 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Riociguat zur Behandlung der chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie (CTEPH) und der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt (IQWiG G14-02). Die Nutzenbewertung wurde am 1. August 2014 zusammen mit der Bewertung des IQWiG 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 seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in 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

a) Erwachsene Patienten mit CTEPH:

Ausmaß des Zusatznutzens

Zur Beantwortung der Fragestellung zum Ausmaß des Zusatznutzens liegen die Ergebnisse der Zulassungsstudie CHEST-1 und der die Zulassung unterstützenden Studien 12166 sowie CHEST-2 vor. Der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Riociguat im Anwendungsgebiet CTEPH wird die Studie CHEST-1 zugrunde gelegt. Bei dieser Studie handelt es sich um eine randomisierte, Placebo-kontrollierte, multizentrische, doppelblinde Studie der Phase III mit einem zweiarmligen Design, in der die Wirksamkeit und Sicherheit

¹ Allgemeine Methoden, Version 4.1 vom 28.11.2013. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

der Behandlung der CTEPH mit dreimal täglich Riociguat in der Dosierung 1,0 bis 2,5 mg gegenüber Placebo über eine 16-wöchige Behandlungsphase – davon 8 Wochen Titrationsphase – untersucht wurde. Die Studie war danach ausgerichtet, eine Verbesserung der körperlichen Belastungsfähigkeit der Patienten anhand der Veränderung der Sechs-Minuten-Gehstrecke (6MWD) nachzuweisen. Die Patienten wurden auf die Behandlungsgruppen Riociguat und Placebo im Verhältnis 2:1 randomisiert. Patienten konnten im Anschluss an die CHEST-1-Studie an der unkontrollierten CHEST-2-Studie zur Langzeitbeobachtung teilnehmen. Insgesamt wurden 262 Patienten randomisiert, 174 davon in der Interventionsgruppe und 88 in der Kontrollgruppe. Begleitende für die pulmonale Hypertonie (PH) spezifische Medikamente (Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA), Prostanoiden, Phosphodiesterase-Inhibitoren) waren nicht erlaubt.

Die Aussagekraft zur Größenordnung und Nachhaltigkeit der Effekte ist durch die kurze Behandlungsdauer von 16 Wochen beeinträchtigt.

Zusammenfassend wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Riociguat wie folgt bewertet:

Für erwachsene Patienten der WHO Funktionsklassen II bis III mit chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie (CTEPH) zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit liegt für Riociguat ein geringer Zusatznutzen vor.

Begründung:

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Riociguat auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als gering ein. Es handelt sich gemäß § 5 Absatz 7 i.V.m. § 2 Absatz 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens, da eine Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen der Erkrankung (Endpunkt „Morbidity“) erreicht wird.

Mortalität

Todesfälle wurden ab der ersten Verabreichung der Studienmedikation bis zum Ende der Behandlung mit der Studienmedikation nach 16 Wochen plus 2 Tage im Zuge der Sicherheitsanalyse erfasst.

Im Riociguat-Arm traten 2 Todesfälle (1,2 %) auf, versus 3 (3,4 %) im Kontrollarm. Die Ergebnisse waren statistisch nicht signifikant.

Morbidity

Veränderung der Sechs-Minuten-Gehstrecke (6MWD)

Der primäre Endpunkt war die absolute Veränderung der Sechs-Minuten-Gehstrecke (6MWD). Die 6MWD ist ein Maß für die körperliche Belastbarkeit und wurde mithilfe des Sechs-Minuten-Gehtests bestimmt. Eine klinisch relevante Veränderung der Sechs-Minuten-Gehstrecke ist patientenrelevant. Zur Bewertung der klinischen Relevanz der beobachteten Effekte wurde eine a priori definierte Responderanalyse durchgeführt. Das prädefinierte Responsekriterium war eine Verbesserung der 6MWD um mindestens 40 m gegenüber dem Ausgangswert. In der Literatur wird bei der 6MWD im Anwendungsgebiet der PAH oder von chronischen Lungenkrankheiten eine minimale klinisch relevante Differenz (MID) bei einer

individuellen Verbesserung von 41 Meter² diskutiert. Für das Anwendungsgebiet der CTEPH liegt keine MID vor.

Der adjustierte Behandlungsunterschied³ zwischen dem Riociguat- und dem Placebo-Arm lag bei ca. 46 m (Verschlechterung um 5,5 m im Placebo-Arm vs. Verbesserung um 38,9 m im Riociguat-Arm) und war statistisch signifikant zugunsten von Riociguat (LS-Mittelwertdifferenz: 45,69; 95 % KI: [24,74; 66,63]; $p < 0,0001$). Im Riociguat-Arm waren statistisch signifikant mehr Responder (52,6 %) als im Placebo-Arm (23,9 %) (OR: 3,541; 95 % KI: [1,994; 6,285]; $p < 0,0001$). Das absolute Ausmaß dieser Verbesserung der körperlichen Belastungsfähigkeit wird als gering bewertet.

Änderung der WHO-/NYHA-Klasse

Das Standardsystem zur Klassifizierung der Schwere der PAH und der CTEPH ist die Einteilung in funktionelle Klassen nach der *World Health Organization* (WHO) bzw. *der New York Heart Association* (NYHA). Die WHO-/NYHA-Klassifizierung umfasst die Symptome Dyspnoe, Erschöpfung, Brustschmerzen und Synkopen und gibt damit Auskunft über die Morbidität. Aufgrund der Subjektivität der funktionalen Klassifikation, die sowohl vom Patienten als auch vom Arzt abhängt, ist der Endpunkt als alleiniger primärer Endpunkt nach Ansicht der EMA ungeeignet. Die WHO-/NYHA-Klasse sei jedoch als Komponente der klinischen Verschlechterung oder als sekundärer Endpunkt vertretbar. Die Analyse der Änderung der Funktionsklassen zeigt einen höheren Anteil an Patienten im Riociguat-Arm mit Verbesserung um mindestens eine WHO-Funktionsklasse als im Placebo-Arm (32,9 % vs. 14,9 %). Der Behandlungsunterschied war statistisch signifikant ($p = 0,0026$) zugunsten von Riociguat. Eine Validierung des Endpunkts als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt liegt nicht vor. Hinsichtlich der Patientenrelevanz dieses Endpunktes bestehen unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon jedoch unberührt.

Klinische Verschlechterung

Der kombinierte Endpunkt „Klinische Verschlechterung“ setzt sich für CTEPH und PAH zusammen aus Tod, eine Herz- oder Lungentransplantation, eine Krankenhauseinweisung wegen anhaltender Verschlechterung der pulmonalen Hypertonie (PH), der Beginn einer PH-spezifischen Therapie, eine anhaltende Verringerung der 6MWD oder eine anhaltende Verschlechterung der WHO-Funktionsklasse. Für das Anwendungsgebiet CTEPH kommt das Ereignis einer pulmonalen Endarteriektomie (PEA) wegen anhaltender Verschlechterung der PH hinzu, für die Indikation PAH eine Atrioseptostomie. Validierungsstudien für diesen kombinierten Endpunkt liegen nicht vor. Die Rationale für die Auswahl der Endpunktkomponenten kann nicht abgeleitet werden. Die Patientenrelevanz des kombinierten Endpunkts lässt sich aufgrund der Zusammensetzung aus unterschiedlichen Endpunktkategorien mit unterschiedlicher Schwere nicht eindeutig ableiten.

Für den Endpunkt Zeit bis zur klinischen Verschlechterung konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt nachgewiesen werden. Auch die Inzidenz klinischer Verschlechterungen bis zum Ende der Intervention war nicht statistisch signifikant

² Gilbert et al. 2009. Estimating a minimally important difference in pulmonary arterial Hypertension following treatment with sildenafil. *Chest* 2009; 135(1): 137-42.

³ Least-Mean-Square Mittelwertdifferenz nach Kovarianzanalyse ANCOVA. p-Werte gemäß Wilcoxon-Test.

unterschiedlich zwischen dem Riociguat- und dem Placebo-Arm. Insgesamt traten nur wenige Fälle bis Woche 16 auf, 5 (5,7 %) im Placebo-Arm und 4 (2,3 %) im Riociguat-Arm.

Zusammengenommen lassen die Ergebnisse zum Endpunkt „Klinische Verschlechterung“ eine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens nicht zu.

Veränderung der Dyspnoe und des Ermüdungsempfindens auf der Borg-Skala

Borg-Skalenwerte wurden nach allen 6MWD-Tests ermittelt. Hierzu wurde die Borg CR10-Skala bzw. die modifizierte Borg-Dyspnoe-Skala verwendet.

Die Borg-Skala ist ein psychophysisches Maß, mithilfe dessen Patienten Symptome berichten können, die mit einer aktuellen körperlichen Aktivität, verbunden sind. Eine Validierung bei Patienten mit CTEPH oder PAH als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt liegt nicht vor. Die Dyspnoe ist jedoch bei Patienten mit PH ein typisches Symptom. Die Erfassung der Dyspnoe bei Patienten mit PH wird daher als grundsätzlich relevant eingeschätzt. Der in der Literatur⁴ als minimal klinisch relevanter Unterschied in der individuellen Veränderung diskutierte Wert beträgt 1 Skalenpunkt.

Der adjustierte Behandlungsunterschied³ war statistisch signifikant zugunsten von Riociguat (LS-Mittelwertdifferenz: -1,07; 95 % KI: [-1,60; -0,52]; p = 0,0035). Zum Ende der Intervention war der Wert auf der Borg-Dyspnoe-Skala für Patienten im Placebo-Arm nahezu identisch zum Ausgangswert (Verschlechterung um 0,17 Punkte), Patienten im Riociguat-Arm hatten sich um 0,83 Punkte verbessert. Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens wurden die Ergebnisse einer post-hoc-Responderanalyse mit einem Responsekriterium einer Verbesserung um eine Einheit auf der Borg-Skala gegenüber dem Ausgangswert nachgereicht. Im Riociguat-Arm war der Anteil von Respondern (50,3 %) gegenüber dem Placebo-Arm (37,5 %) signifikant höher (OR: 1,686; 95 % KI: [0,998; 2,849]; p = 0,0491). Die Veränderung der Dyspnoe und des Ermüdungsempfindens auf der Borg-Skala wird absolut gesehen als gering bewertet.

In Bezug auf die Endpunkte der Kategorie Morbidität ergibt sich insgesamt ein geringer Zusatznutzen hinsichtlich der Veränderung der 6-MWD und der Veränderung der Dyspnoe und des Ermüdungsempfindens auf der Borg-Skala.

Lebensqualität

Der patientenrelevante Endpunkt Lebensqualität wurde mit dem generischen EQ-5D Fragebogen und einem krankheitsspezifischen Instrument, dem Living with Pulmonary Hypertension(LPH)-Fragebogen, erfasst. Der EQ-5D gehört zu den Single-Index-Instrumenten, wobei nicht für jede Lebensqualitäts-Dimension ein Einzelwert bestimmt wird, sondern die 5 Fragen mittels standardisierter Berechnungsvorgaben in einen Indexwert (Nutzwert) umgerechnet werden. Für den EQ-5D wurde auf Basis einer Sekundäranalyse von 8 longitudinalen Studien mit 11 verschiedenen Patientengruppen, eine mittlere MID von 0,074 berechnet⁵. Aufgrund der Mittelung der angegebenen MID von 0,074 aus einem weiten Bereich von -0,011 bis 0,140 für eine Vielfalt von Indikationen (u.a. COPD, aber auch

⁴ Ries AL. Minimally clinically important difference for the UCSD shortness of breath questionnaire, Borg Scale, and visual Analog Scale. J COPD 2005; 2: 115-110.

⁵ Walters SJ, Brazier JE. Comparison of the minimally important difference for two health state utility measures: EQ-5D und SF-6D. Qual Life Res 2005; 14(6):1523-32.

Herzinfarkt, Arthrose oder Reizdarmsyndrom) ist die klinische Relevanz dieser mittleren MID für die Indikationen CTEPH bzw. PAH fraglich.

Der LPH-Fragebogen ist eine Adaptation des Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ), der bereits in PAH-Studien eingesetzt wurde. Die Validität des Fragebogens kann aus der Validierungsstudie nicht eindeutig abgeleitet werden. Einige Symptome und Einschränkungen, die in der qualitativen Befragung der Patienten genannt wurden, wurden möglicherweise nicht ausreichend im Fragebogen erfasst. Es ist zudem nicht sicher, wie gut der Fragebogen geeignet ist, Veränderungen in der Lebensqualität zu messen. Mit den in der Validierungsstudie ausgewählten Instrumenten zum Nachweis der Veränderungssensitivität zeigte sich keine überzeugende Korrelation vor allem bei der Verschlechterung der Lebensqualität. Die Auswahl der Patienten für die psychometrische Validierung ist darüber hinaus nicht nachvollziehbar. Der pharmazeutische Unternehmer gab als MID für den LPH-Gesamtscore 7 Punkte und für die psychische und emotionale Subdomäne des LPH-Fragebogens jeweils 3 Punkte an.

Die Lebensqualität gemessen mit dem EQ-5D verbesserte sich statistisch signifikant im Riociguat-Arm im Vergleich mit dem Placebo-Arm (LS-Mittelwertdifferenz³: 0,13; 95 % KI: [0,06; 0,21]; $p < 0,0001$). Eine post-hoc-Responderanalyse ergab ebenfalls einen signifikanten Behandlungsvorteil für Riociguat: 42,4 % Responder im Riociguat-Arm versus 18,4 % Responder im Kontrollarm (OR: 3,272; 95 % KI: [1,758; 6,089]; $p < 0,0001$). Die Lebensqualität gemessen mit dem LPH-Fragebogen zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Placebo und Riociguat. Durchgeführte post-hoc-Responderanalysen mit Patienten, die eine Verbesserung um mindestens 7 Punkte im Summenscore und mindestens 3 Punkte in der physischen Domäne aufwiesen oder die eine Verbesserung um mindestens 7 Punkte im Summenscore und mindestens 3 Punkte in der emotionalen Domäne aufwiesen, zeigten ebenfalls keinen statistisch signifikanten Behandlungseffekt.

Nebenwirkungen

In der CHEST-1-Studie wurden unerwünschte Ereignisse (UE) lediglich bis 2 Tage nach Beendigung der Behandlung mit der Studienmedikation erfasst. Eine Datenauswertung 28 Tage nach Behandlungsende erfolgte jedoch nicht.

Die Häufigkeit der Patienten mit mindestens einem UE betrug im Riociguat-Arm 91,9 % und 86,4 % im Placebo-Arm. Schwerwiegende UE traten im Riociguat-Arm bei 19,7 % der Patienten gegenüber 15,9 % im Placebo-Arm auf. Im Riociguat-Arm unterbrachen 5 von 173 Patienten (2,9 %) aufgrund UE; im Placebo-Arm 2 Patienten (2,3 %). Ein statistisch signifikanter Unterschied wurde nicht festgestellt. Zu den UE von besonderem Interesse gehören UE im Zusammenhang mit der gefäßerweiternden Wirkung von Riociguat. Hypotonien traten bei 9,2 % der Patienten gegenüber 3,4 % im Riociguat-Arm auf; Hämorrhagien bei ca. 11,4 % im Riociguat-Arm gegenüber 13,3 % im Placebo-Arm. Angaben zur statistischen Signifikanz liegen nicht vor.

Zusammengenommen kann hinsichtlich der Nebenwirkungen aufgrund der vorliegenden Ergebnisse keine Aussage zum Zusatznutzen hergeleitet werden.

In der Gesamtbetrachtung werden die Ergebnisse zur Morbidität (Veränderung der 6MWD und der Veränderung der Dyspnoe und des Ermüdungsempfindens auf der Borg-Skala) als eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens bewertet. Vor diesem Hintergrund ist eine Einstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens als beträchtlich nicht gerechtfertigt.

Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung, sowie der Stellungnahmen, ist der G-BA zu dem Ergebnis gelangt, das Ausmaß des Zusatznutzens von Riociguat als gering einzustufen.

b) Erwachsene Patienten mit PAH:

Ausmaß des Zusatznutzens

Zur Beantwortung der Fragestellung zum Ausmaß des Zusatznutzens liegen die Ergebnisse der Zulassungsstudie PATENT-1 und der die Zulassung unterstützenden Studien 12166 sowie PATENT-2 vor. Der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Riociguat im Anwendungsgebiet PAH wird die Studie PATENT-1 zugrunde gelegt.

Bei dieser Studie handelt es sich um eine randomisierte, Placebo-kontrollierte, multizentrische, doppelblinde-Studie der Phase III mit einem dreiarmligen Design. Patienten mit PAH wurden im Verhältnis 4:1:2 auf zwei Interventionsgruppen (Riociguat 1,0 bis 2,5 mg und Riociguat 1,0 bis 1,5 mg) und eine Kontrollgruppe randomisiert. Die Behandlungsphase umfasste 12 Wochen, davon waren 8 Wochen Titrationsphase. Insgesamt wurden 445 Patienten randomisiert, davon 254 in der Interventionsgruppe mit 1,0 bis 2,5 mg Riociguat, 64 in der Interventionsgruppe mit 1,0 bis 1,5 mg Riociguat sowie 127 in die Kontrollgruppe. Der Studienarm Riociguat 1,0 bis 1,5 mg wird in der Nutzenbewertung nicht betrachtet, da diese Dosierung nicht vollumfänglich der Zulassung entspricht. Die Angaben der Interventionsgruppe beziehen sich entsprechend jeweils auf die Riociguat-Gruppe mit der Dosierung 1,0 bis 2,5 mg der PATENT-1-Studie. Die Studie war danach ausgerichtet, eine Verbesserung der körperlichen Belastungsfähigkeit der Patienten anhand der Veränderung der 6-Minuten-Gehstrecke (6MWD) nachzuweisen. Die Patienten waren entweder nicht vorbehandelt oder stabil vorbehandelt mit einem ERA oder einem Prostanoid (oral, inhalativ oder subkutan). Patienten konnten im Anschluss an die PATENT-1-Studie an der unkontrollierten PATENT-2-Studie zur Langzeitbeobachtung teilnehmen.

Der Placebo-kontrollierte Vergleich stellt eine Limitation der Studie dar. Die Aussagekraft zur Größenordnung der Effekte ist beeinträchtigt, da lediglich ein Vergleich gegenüber Placebo vorliegt. Eine direkt vergleichende Studie gegenüber bereits zahlreichen auf dem Markt zugelassenen Wirkstoffen wäre ebenfalls möglich gewesen. Zudem ist die Aussagekraft zur Größenordnung der Effekte aufgrund der kurzen Studiendauer von 12 Wochen ebenfalls beeinträchtigt.

Zusammenfassend wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Riociguat wie folgt bewertet:

Für erwachsene Patienten der WHO Funktionsklassen II bis III mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit liegt für Riociguat ein geringer Zusatznutzen vor.

Begründung:

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Riociguat auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als gering ein. Es handelt sich gemäß § 5 Absatz 7 i.V.m. § 2 Absatz 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens, da eine Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen der Erkrankung (Endpunkt „Morbidity“) erreicht wird.

Zur Operationalisierung der nachfolgenden Endpunkte siehe Ausführungen im Anwendungsgebiet CTEPH.

Mortalität

Todesfälle wurden ab der ersten Verabreichung der Studienmedikation bis zum Ende der Behandlung mit der Studienmedikation nach 12 Wochen plus 2 Tage im Zuge der Sicherheitsanalyse erfasst.

Im Riociguat-Arm traten 2 Todesfälle (0,8 %) auf, versus 3 (2,4 %) im Kontrollarm. Die Ergebnisse waren statistisch nicht signifikant.

Morbidity

Veränderung der 6MWD

Der adjustierte Behandlungsunterschied³ zwischen dem Riociguat- und dem Placebo-Arm lag bei knapp 36 m (Verschlechterung um 5,6 m im Placebo-Arm vs. Verbesserung um 29,6 m im Riociguat-Arm) und war statistisch signifikant zugunsten von Riociguat (LS-Mittelwertdifferenz: 35,78; 95 % KI: [20,06; 51,51]; $p < 0,0001$). Im Riociguat-Arm waren statistisch signifikant mehr Responder (42,9 %) als im Placebo-Arm (23,0 %) (OR: 2,541; 95 % KI: [1,550; 4,078]; $p < 0,0001$). Das absolute Ausmaß der Verbesserung der körperlichen Belastungsfähigkeit wird als gering bewertet.

Änderung der WHO-/NYHA-Klasse

Die Analyse der Veränderung der Funktionsklassen zeigt einen höheren Anteil an Patienten im Riociguat-Arm mit Verbesserung um mindestens eine WHO-Funktionsklasse als im Placebo-Arm (20,9 % vs. 14,4 %). Der Behandlungsunterschied war statistisch signifikant ($p = 0,0033$) zugunsten von Riociguat. Eine Validierung des Endpunkts als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt liegt nicht vor. Hinsichtlich der Patientenrelevanz dieses Endpunktes bestehen unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon jedoch unberührt.

Klinische Verschlechterung

Der Behandlungseffekt im Endpunkt Zeit bis zur klinischen Verschlechterung war statistisch signifikant zugunsten von Riociguat ($p = 0,0046$). Auch die Inzidenz der Fälle klinischer Verschlechterung bis zum Ende der Behandlung nach 12 Wochen war statistisch signifikant zugunsten von Riociguat ($p = 0,0285$) bei wenigen Fällen in beiden Behandlungsarmen (8 (6,3 %) im Placebo-Arm und 3 (1,2 %) im Riociguat-Arm). Validierungsstudien für diesen

kombinierten Endpunkt liegen nicht vor. Die Rationale für die Auswahl der Endpunktkomponenten kann nicht abgeleitet werden. Die Patientenrelevanz des kombinierten Endpunkts lässt sich aufgrund der Zusammensetzung aus unterschiedlichen Endpunktkategorien mit unterschiedlicher Schwere nicht eindeutig ableiten. Zusammengenommen lassen die Ergebnisse zum Endpunkt „Klinische Verschlechterung“ eine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens nicht zu.

Veränderung der Dyspnoe und des Ermüdungsempfindens auf der Borg-Skala

Der adjustierte Behandlungsunterschied³ war statistisch signifikant zugunsten von Riociguat (LS-Mittelwertdifferenz: -0,53; 95 % KI: [-0,89; -0,17]; $p = 0,0022$). Zum Ende der Intervention war der Wert auf der Borg-Dyspnoe-Skala für Patienten im Placebo-Arm nahezu identisch zum Ausgangswert (Verschlechterung um 0,09 Punkte), wogegen Patienten im Riociguat-Arm sich um 0,44 Punkte verbessert hatten. Post-hoc-Responderanalyse mit einem Responsekriterium einer Verbesserung um eine Einheit auf der Borg-Skala gegenüber dem Ausgangswert durchgeführt. Im Riociguat-Arm waren statistisch signifikant mehr Responder (43,7 %) als im Placebo-Arm (27,8 %) (OR: 2,018; 95 % KI: [1,271; 3,202]; $p = 0,0023$). Die Veränderung der Dyspnoe und des Ermüdungsempfindens auf der Borg-Skala wird absolut gesehen als gering bewertet.

In Bezug auf die Endpunkte der Kategorie Morbidität ergibt sich insgesamt ein geringer Zusatznutzen hinsichtlich der Veränderung der 6MWD und der Veränderung der Dyspnoe und des Ermüdungsempfindens auf der Borg-Skala.

Lebensqualität

Die Lebensqualität gemessen mit dem EQ-5D zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Placebo und Riociguat. Die Lebensqualität gemessen mit dem LPH-Fragebogen verbesserte sich statistisch signifikant bis Woche 12 um durchschnittlich 5,99 Punkte im Riociguat-Arm im Vergleich zu einer Verschlechterung um 0,36 Punkte im Placebo-Arm (LS-Mittelwertdifferenz³: -6,17; 95 % KI: [-9,79; -2,54], $p = 0,0019$). Post-hoc-Responderanalysen mit Patienten, die eine Verbesserung um mindestens 7 Punkte im Summenscore und mindestens 3 Punkte in der physischen Domäne bzw. mindestens 7 Punkte im Summenscore und mindestens 3 Punkte in der emotionalen Domäne aufwiesen, zeigten einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Riociguat (OR: 1,95; 95 % KI: [1,194; 3,212]; $p = 0,0063$) für die physische Domäne; für die emotionale Domäne OR: 1,701; 95 % KI: [1,015; 2,852]; $p = 0,0392$).

Nebenwirkungen

In der PATENT-1-Studie wurden unerwünschte Ereignisse (UE) lediglich bis 2 Tage nach Beendigung der Behandlung mit der Studienmedikation erfasst. Eine Datenauswertung 28 Tage nach Behandlungsende erfolgte jedoch nicht.

Die Häufigkeit der Patienten mit mindestens einem UE betrug im Riociguat-Arm 89,4 % und 85,7 % im Placebo-Arm. Schwerwiegende UE traten im Riociguat-Arm bei 11,4 % der Patienten gegenüber 18,3 % im Placebo-Arm auf. Im Riociguat-Arm unterbrachen 8 von 254 Patienten (3,1 %) aufgrund UE auf; im Placebo-Arm 7 von 126 Patienten (5,6 %). Ein statistisch signifikanter Unterschied wurde nicht festgestellt. Zu den UE von besonderem

Interesse gehören UE im Zusammenhang mit der gefäßerweiternden Wirkung von Riociguat. Hypotonien traten bei 9,8 % der Patienten gegenüber 2,4 % im Riociguat-Arm auf; Hämorrhagien bei ca. 12,2 % im Riociguat-Arm gegenüber 13 % im Placebo-Arm. Angaben zur statistischen Signifikanz liegen nicht vor.

Zusammengenommen kann hinsichtlich der Nebenwirkungen aufgrund der vorliegenden Ergebnisse keine Aussage zum Zusatznutzen hergeleitet werden.

In der Gesamtbetrachtung werden die Ergebnisse zur Morbidität (Veränderung der 6MWD und der Veränderung der Dyspnoe und des Ermüdungsempfindens auf der Borg-Skala) als eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens bewertet. Vor diesem Hintergrund ist eine Einstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens als beträchtlich nicht gerechtfertigt.

Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung, sowie der Stellungnahmen, ist der G-BA zu dem Ergebnis gelangt, das Ausmaß des Zusatznutzens von Riociguat als gering einzustufen.

2.2 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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Der G-BA legt dem Beschluss die in der Bewertung des IQWiG angegebenen Patientenzahlen zugrunde. Die Spannen berücksichtigen Unsicherheiten in der Datenlage und spiegeln die bei der Herleitung der Patientenzahlen erhaltenen minimalen und maximalen Werte wider. Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier und im Stellungnahmeverfahren angegebenen Patientenzahlen auf Basis einer prospektiven Erhebung im Vereinigten Königreich (UK)⁶ liegt innerhalb dieser Spanne. Aufgrund der vorliegenden Unsicherheit der Datengrundlage ist eine präzisere Angabe nicht möglich.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

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

⁶ Health and Social Care Information Centre. National audit of pulmonary hypertension 2013: report for the audit period 2012 [online]. 2013 [Zugriff: 23.09.2014]. URL: <http://www.hscic.gov.uk/catalogue/PUB13318/nati-pulm-hype-audi-2013-rep.pdf>.

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Oktober 2014).

Kosten der Arzneimittel:

Die empfohlene Anfangsdosierung laut Fachinformation beträgt dreimal täglich je 1 mg. Die Dosis sollte alle 2 Wochen um 0,5 mg 3 x täglich bis zu maximal 2,5 mg 3 x täglich erhöht werden. Der Berechnung der Therapiekosten wird eine Erhaltungsdosis von 4,5 bis 7,5 mg täglich zugrunde gelegt.

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich ist.

Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der in der Zulassungsstudie in den Vergleichsarmen angewendeten Therapien entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation keine wesentlichen 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. Regelmäßige Laborleistungen wie z. B. Blutbildbestimmungen oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen, werden nicht berücksichtigt.

3. Bürokratiekosten

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 pharmazeutische Unternehmer hat am 28. März 2014 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß 5. Kapitel § 11 Absatz 2 VerfO eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dokuments vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 25. April 2014 eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO des Wirkstoffs Riociguat ist der 1. Mai 2014.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 1. August 2014 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. August 2014.

Die mündliche Anhörung fand am 8. September 2014 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 7. Oktober 2014 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. Oktober 2014 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	27. Mai 2014	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
Unterausschuss Arzneimittel	22. Juli 2014	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	2. September 2014	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. September 2014	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	16. September 2014 30. September 2014	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. Oktober 2014	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage
Plenum	16. Oktober 2014	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 16. Oktober 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken