



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**

<b>A. Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>3</b>
1. Rechtsgrundlage .....	3
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	4
3. Bürokratiekosten .....	13
4. Verfahrensablauf .....	13
5. Beschluss .....	15
6. Anhang .....	25
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger .....	25
<b>B. Bewertungsverfahren .....</b>	<b>32</b>
1. Bewertungsgrundlagen .....	32
2. Bewertungsentscheidung .....	32
2.1 Nutzenbewertung .....	32
<b>C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens .....</b>	<b>34</b>
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens .....	35
2. Ablauf der mündlichen Anhörung .....	39
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....	40
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung .....	40
4.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung .....	40
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens .....	42
5.1 Stellungnahme der Bayer Vital GmbH .....	42
5.2 Stellungnahme der CSL Behring GmbH .....	64
5.3 Stellungnahme der Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH .....	74

5.4	Stellungnahme der Medac GmbH .....	86
5.5	Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG .....	93
5.6	Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V. ....	102
<b>D.</b>	<b>Anlagen.....</b>	<b>112</b>
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	112

## 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.

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](http://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 Methoden<sup>1</sup> 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 An-

---

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

wendungsgebiet 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 zweiarmigen Design, in der die Wirksamkeit und Sicherheit 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 Meter<sup>2</sup> diskutiert. Für das Anwendungsgebiet der CTEPH liegt keine MID vor.

Der adjustierte Behandlungsunterschied<sup>3</sup> 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 Verschlechterun-

---

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

<sup>3</sup> Least-Mean-Square Mittelwertdifferenz nach Kovarianzanalyse ANCOVA. p-Werte gemäß Wilcoxon-Test.

gen bis zum Ende der Intervention war nicht statistisch signifikant 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 Literatur<sup>4</sup> als minimal klinisch relevanter Unterschied in der individuellen Veränderung diskutierte Wert beträgt 1 Skalenpunkt.

Der adjustierte Behandlungsunterschied<sup>3</sup> 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 berechnet<sup>5</sup>. 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 Herzinfarkt, Arthrose oder

---

<sup>4</sup> 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.

<sup>5</sup> 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.

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-Mittelwertdifferenz<sup>3</sup>: 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 therapie-relevanten 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 Behandlungsunterschied<sup>3</sup> 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 Behandlungsunterschied<sup>3</sup> 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-Mittelwertdifferenz<sup>3</sup>: -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 gefäßweiternden Wirkung von Riociguat. Hypoto-

nien 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 therapie-relevanten 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)<sup>6</sup> 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 Anwendung von Riociguat bei anderen Formen der PAH, die nicht in Studien untersucht wurden, wird nicht empfohlen.

---

<sup>6</sup> 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>.

## 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](http://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**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
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

## 5. Beschluss



### **Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): - Be- schlüsse über die Nutzenbewertung 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 17.11.2014 B4), wie folgt zu ändern:

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

## Riociguat

Beschluss vom: 16. Oktober 2014  
In Kraft getreten am: 16. Oktober 2014  
BAnz AT 26.11.2014 B3

### 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 CTEPH<sup>1</sup>

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

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> Intention-To-Treat-Population.

<sup>3</sup> Angabe nur bei signifikanten Unterschieden.

<sup>4</sup> Die LS-Mittelwertdifferenz wurde mittels ANCOVA-Modell berechnet.

<sup>5</sup> Wilcoxon-Test.

<sup>6</sup> A priori geplante Responderanalyse.

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

<sup>8</sup> 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 <sup>2</sup>		Kontrollgruppe (Placebo) N = 88 <sup>2</sup>		Intervention vs. Kontrolle	
				Effektschätzer[95 % KI] AD <sup>3</sup>	p-Wert
<b>Veränderung der Dyspnoe und des Ermüdungsempfindens auf der Borg-Skala</b>					
Mittelwert (SD)		Mittelwert (SD)		LS-Mittelwertdifferenz <sup>4</sup> [95 % KI] AD	p-Wert
-0,83 (2,39)		0,17 (2,42)		-1,07 [-1,60; -0,52] -1,0	0,0035 <sup>5</sup>
Verbesserung um mindestens eine Einheit <sup>9</sup>					
n		n		OR [95 % KI] AD	p-Wert
87 (50,3 %)		33 (37,5 %)		1,686 [0,998; 2,849] +12,8 %	0,0491
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
<b>Veränderung der Lebensqualität gemäß EQ-5D</b>					
N	Mittelwert (SD)	N	Mittelwert (SD)	LS-Mittelwertdifferenz <sup>4</sup> [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 <sup>5</sup>
Verbesserung um mindestens 0,074 Punkte im EQ-5D-Score <sup>9</sup>					
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
<b>Veränderung der Lebensqualität gemäß LPH-Fragebogen</b>					
N	Mittelwert (SD)	N	Mittelwert (SD)	LS-Mittelwertdifferenz <sup>4</sup> [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 <sup>5</sup>
Verbesserung um mindestens 7 Punkte im Summenscore und mindestens 3 Punkte in der emotionalen Domäne <sup>9</sup>					
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

<sup>9</sup> Post-hoc-Responderanalyse. Nachgereichte Daten des pharmazeutischen Unternehmers im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.

Interventionsgruppe (Riociguat 1,0 – 2,5 mg) N = 173 <sup>2</sup>		Kontrollgruppe (Placebo) N = 88 <sup>2</sup>		Intervention vs. Kontrolle	
				Effektschätzer[95 % KI] AD <sup>3</sup>	p-Wert
Verbesserung um mindestens 7 Punkte im Summenscore und mindestens 3 Punkte in der physischen Domäne <sup>9</sup>					
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
<b>Nebenwirkungen<sup>10</sup></b>					
n		n		OR [95 % KI]	p-Wert
<b>UE</b>					
159 (91,9 %)		76 (86,4 %)		1,793 [0,791; 4,064]	0,1661
<b>SUE</b>					
34 (19,7 %)		14 (15,9 %)		1,293 [0,653; 2,560]	0,4562
<b>Schwere UE</b>					
19 (11,0 %)		10 (11,4 %)		k. A.	k. A.
<b>Therapieabbrüche aufgrund UE</b>					
5 (2,9 %)		2 (2,3 %)		1,280 [0,243; 6,732]	0,7673
<b>UE von besonderem Interesse</b>					
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

<sup>10</sup> 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 PAH<sup>11</sup>

Interventionsgruppe (Riociguat 1,0 – 2,5 mg) N = 254 <sup>2</sup>	Kontrollgruppe (Placebo) N = 126 <sup>2</sup>	Intervention vs. Kontrolle					
		Effektschätzer[95 % KI] AD <sup>3</sup>	p-Wert				
<b>Mortalität</b>							
n	n	OR [95 % KI]	p-Wert				
2 (0,8 %)	3 (2,4 %)	0,325 [0,054; 1,972]	0,2167				
<b>Morbidität</b>							
<b>Veränderung der Sechs-Minuten-Gehstrecke (6MWD)</b>							
Mittelwert in m (SD)	Mittelwert in m (SD)	LS-Mittelwertdifferenz <sup>4</sup> [95 % KI] AD	p-Wert				
29,6 (65,8)	-5,6 (85,5)	35,78 [20,06; 51,51] +35,2	< 0,0001 <sup>5</sup>				
Verbesserung um mindestens 40 m <sup>6</sup>							
n (%)	n (%)	OR [95% KI] AD	p-Wert				
109 (42,9 %)	29 (23,0 %)	2,541 [1,550; 4,078] +19,9 %	< 0,0001				
<b>Änderung der WHO-/NYHA-Klasse</b>							
Verbesserung (>); gleichbleibend (=); Verschlechterung (<)							
N = 254			Effektschätzer	p-Wert			
N = 125							
>	=	<	>	=	<	k. A.	0,0033 <sup>5</sup>
53 (21 %)	192 (76 %)	9 (4 %)	18 (14 %)	89 (71 %)	18 (14 %)		
<b>Klinische Verschlechterung<sup>7</sup></b>							
n	n	Effektschätzer AD	p-Wert				
3 (1,2 %)	8 (6,3 %)	k. A. -5,1 %	0,0285 <sup>12</sup>				

<sup>11</sup> 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.

<sup>12</sup> 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 <sup>2</sup>		Kontrollgruppe (Placebo) N = 126 <sup>2</sup>		Intervention vs. Kontrolle	
				Effektschätzer[95 % KI] AD <sup>3</sup>	p-Wert
<b>Veränderung der Dyspnoe und des Ermüdungsempfindens auf der Borg-Skala</b>					
Mittelwert (SD)		Mittelwert (SD)		LS-Mittelwertdifferenz <sup>4</sup> [95 % KI] AD	p-Wert
-0,44 (1,72)		0,09 (2,05)		-0,53 [-0,89; -0,17] -0,53	0,0022 <sup>5</sup>
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
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
<b>Veränderung der Lebensqualität gemäß EQ-5D</b>					
N	Mittelwert (SD)	N	Mittelwert (SD)	LS-Mittelwertdifferenz <sup>4</sup> [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 <sup>5</sup>
<b>Veränderung der Lebensqualität gemäß LPH-Fragebogen</b>					
N	Mittelwert (SD)	N	Mittelwert (SD)	LS-Mittelwertdifferenz <sup>4</sup> [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 <sup>5</sup>
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 <sup>2</sup>	Kontrollgruppe (Placebo) N = 126 <sup>2</sup>	Intervention vs. Kontrolle	
		Effektschätzer[95 % KI] AD <sup>3</sup>	p-Wert
<b>Nebenwirkungen<sup>10</sup></b>			
n	n	OR [95 % KI]	p-Wert
<b>UE</b>			
227 (89,4 %)	108 (85,7 %)	1,401 [0,740; 2,655]	0,3054
<b>SUE</b>			
29 (11,4 %)	23 (18,3 %)	0,577 [0,318; 1,046]	0,0732
<b>Schwere UE</b>			
28 (11,0 %)	19 (15,1 %)	k. A.	k. A.
<b>Therapieabbrüche aufgrund UE</b>			
8 (3,1 %)	7 (5,6 %)	0,533 [0,196; 1,561]	0,2688
<b>UE von besonderem Interesse</b>			
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](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 <sup>13</sup>	kontinuierlich	365	365

#### Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Filmtabletten) <sup>14</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch (Filmtabletten)
Riociguat	1 – 2,5	84	1 095

<sup>13</sup> 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.

<sup>14</sup> 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 € <sup>15</sup> ; 215,39 € <sup>16</sup> ]

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](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 16. Oktober 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hecken

---

<sup>15</sup> Rabatt nach § 130 SGB V.

<sup>16</sup> Rabatt nach § 130a SGB V.



## **6. Anhang**

### **6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger**



## Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung  
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen  
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (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 17.11.2014 B4), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Riociguat wie folgt ergänzt:

**Riociguat**

Zugelassene Anwendungsgebiete:

Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH)

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

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

Pulmonal arterielle Hypertonie (PAH)

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

Die Wirksamkeit wurde in einer PAH-Population einschließlich Ätiologien einer idiopathischen oder hereditären PAH oder einer mit einer Bindegeweberkrankung 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 CTEPH<sup>1</sup>

Interventionsgruppe (Riociguat 1,0 – 2,5 mg) N = 173 <sup>2</sup>	Kontrollgruppe (Placebo) N = 88 <sup>2</sup>	Intervention vs. Kontrolle		
		Effektschätzer <sup>3</sup> [95 % KI] AD	p-Wert	
<b>Mortalität</b>				
n	n	OR [95 % KI]	p-Wert	
2 (1,2 %)	3 (3,4 %)	0,331 [0,054; 2,020]	0,2256	
<b>Morbidität</b>				
Veränderung der Sechs-Minuten-Gehstrecke (6MWD)				
Mittelwert in m (SD)	Mittelwert in m (SD)	LS-Mittelwertdifferenz <sup>4</sup> [95 % KI] AD	p-Wert	
38,9 (79,3)	-5,5 (84,3)	45,69 [24,74; 66,63] +44,4	< 0,0001 <sup>5</sup>	
Verbesserung um mindestens 40 m <sup>6</sup>				
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			Effektschätzer	p-Wert
>	=	<		
57 (33 %)	107 (62 %)	9 (5 %)	k. A.	0,0026 <sup>5</sup>
N = 87				
>	=	<		
13 (15 %)	68 (78 %)	6 (7 %)		
<b>Klinische Verschlechterung<sup>7</sup></b>				
n	n	Effektschätzer	p-Wert	
4 (2,3 %)	5 (5,7 %)	k. A.	0,2180 <sup>8</sup>	
Veränderung der Dyspnoe und des Ermüdungsempfindens auf der Borg-Skala				
Mittelwert (SD)	Mittelwert (SD)	LS-Mittelwertdifferenz <sup>4</sup> [95 % KI] AD	p-Wert	
-0,83 (2,39)	0,17 (2,42)	-1,07 [-1,60; -0,52] -1,0	0,0035 <sup>5</sup>	
Verbesserung um mindestens eine Einheit <sup>9</sup>				
n	n	OR [95 % KI] AD	p-Wert	
87 (50,3 %)	33 (37,5 %)	1,686 [0,998; 2,849] +12,8 %	0,0491	

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> Intention-To-Treat-Population.

<sup>3</sup> Angabe nur bei signifikanten Unterschieden.

<sup>4</sup> Die LS-Mittelwertdifferenz wurde mittels ANCOVA-Modell berechnet.

<sup>5</sup> Wilcoxon-Test.

<sup>6</sup> A priori geplante Responderanalyse.

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

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

<sup>9</sup> Post-hoc-Responderanalyse. Nachgereichte Daten des pharmazeutischen Unternehmers im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.



### b) Erwachsene Patienten mit PAH<sup>11</sup>

Interventionsgruppe (Riociguat 1,0 – 2,5 mg) N = 254 <sup>2</sup>		Kontrollgruppe (Placebo) N = 126 <sup>2</sup>		Intervention vs. Kontrolle			
				Effektschätzer [95 % KI] AD <sup>3</sup>	p-Wert		
<b>Mortalität</b>							
n		n		OR [95 % KI]	p-Wert		
2 (0,8 %)		3 (2,4 %)		0,325 [0,054; 1,972]	0,2167		
<b>Morbidität</b>							
Veränderung der Sechs-Minuten-Gehstrecke (6MWD)							
Mittelwert in m (SD)		Mittelwert in m (SD)		LS-Mittelwertdifferenz <sup>4</sup> [95 % KI] AD	p-Wert		
29,6 (65,8)		-5,6 (85,5)		35,78 [20,06; 51,51] +35,2	< 0,0001 <sup>5</sup>		
Verbesserung um mindestens 40 m <sup>6</sup>							
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			N = 125			Effektschätzer	p-Wert
>	=	<	>	=	<		
53 (21 %)	192 (76 %)	9 (4 %)	18 (14 %)	89 (71 %)	18 (14 %)	k. A.	0,0033 <sup>5</sup>
Klinische Verschlechterung <sup>7</sup>							
n		n		Effektschätzer AD	p-Wert		
3 (1,2 %)		8 (6,3 %)		k. A. -5,1 %	0,0285 <sup>12</sup>		
Veränderung der Dyspnoe und des Ermüdempfindens auf der Borg-Skala							
Mittelwert (SD)		Mittelwert (SD)		LS-Mittelwertdifferenz <sup>4</sup> [95 % KI] AD	p-Wert		
-0,44 (1,72)		0,09 (2,05)		-0,53 [-0,89; -0,17] -0,53	0,0022 <sup>5</sup>		
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		
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>							
Veränderung der Lebensqualität gemäß EQ-5D							
N	Mittelwert (SD)	N	Mittelwert (SD)	LS-Mittelwertdifferenz <sup>4</sup> [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 <sup>5</sup>		

<sup>11</sup> 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.

<sup>12</sup> 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 = 173 <sup>2</sup>		Kontrollgruppe (Placebo) N = 88 <sup>2</sup>		Intervention vs. Kontrolle	
				Effektschätzer [95 % KI] AD <sup>3</sup>	p-Wert
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
Veränderung der Lebensqualität gemäß EQ-5D					
N	Mittelwert (SD)	N	Mittelwert (SD)	LS-Mittelwertdifferenz <sup>4</sup> [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 <sup>5</sup>
Verbesserung um mindestens 0,074 Punkte im EQ-5D-Score <sup>9</sup>					
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 <sup>4</sup> [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 <sup>5</sup>
Verbesserung um mindestens 7 Punkte im Summenscore und mindestens 3 Punkte in der emotionalen Domäne <sup>9</sup>					
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
Verbesserung um mindestens 7 Punkte im Summenscore und mindestens 3 Punkte in der physischen Domäne <sup>9</sup>					
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
<b>Nebenwirkungen<sup>10</sup></b>					
n		n		OR [95 % KI]	p-Wert
<b>UE</b>					
159 (91,9 %)		76 (86,4 %)		1,793 [0,791; 4,064]	0,1661
<b>SUE</b>					
34 (19,7 %)		14 (15,9 %)		1,293 [0,653; 2,560]	0,4562
<b>Schwere UE</b>					
19 (11,0 %)		10 (11,4 %)		k. A.	k. A.
<b>Therapieabbrüche aufgrund UE</b>					
5 (2,9 %)		2 (2,3 %)		1,280 [0,243; 6,732]	0,7673
<b>UE von besonderem Interesse</b>					
<b>Hypotonie</b>					
16 (9,2 %)		3 (3,4 %)		k. A.	k. A.
<b>Hämorrhagie</b>					
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

<sup>10</sup> Angegeben als Anzahl der Patienten mit mindestens einem entsprechenden UE. Auswertung bis zwei Tage nach Beendigung der Behandlung mit der Studienmedikation.



Interventionsgruppe (Riociguat 1,0 – 2,5 mg) N = 254 <sup>2</sup>		Kontrollgruppe (Placebo) N = 126 <sup>2</sup>		Intervention vs. Kontrolle	
				Effektschätzer [95 % KI] AD <sup>3</sup>	p-Wert
<b>Veränderung der Lebensqualität gemäß LPH-Fragebogen</b>					
N	Mittelwert (SD)	N	Mittelwert (SD)	LS-Mittelwertdifferenz <sup>4</sup> [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 <sup>5</sup>
<b>Verbesserung um mindestens 7 Punkte im Summenscore und mindestens 3 Punkte in der emotionalen Domäne</b>					
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
<b>Verbesserung um mindestens 7 Punkte im Summenscore und mindestens 3 Punkte in der physischen Domäne</b>					
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
<b>Nebenwirkungen<sup>10</sup></b>					
n		n		OR [95 % KI]	p-Wert
<b>UE</b>					
227 (89,4 %)		108 (85,7 %)		1,401 [0,740; 2,655]	0,3054
<b>SUE</b>					
29 (11,4 %)		23 (18,3 %)		0,577 [0,318; 1,046]	0,0732
<b>Schwere UE</b>					
28 (11,0 %)		19 (15,1 %)		k. A.	k. A.
<b>Therapieabbrüche aufgrund UE</b>					
8 (3,1 %)		7 (5,6 %)		0,533 [0,196; 1,561]	0,2688
<b>UE von besonderem Interesse</b>					
<b>Hypotonie</b>					
25 (9,8 %)		3 (2,4 %)		k. A.	k. A.
<b>Hämorrhagie</b>					
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<sup>®</sup>) 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](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 <sup>13</sup>	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Filmtabletten) <sup>14</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch (Filmtabletten)
Riociguat	1 – 2,5	84	1 095

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

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

Stand Lauer-Steuer: 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](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 16. Oktober 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende  
Hecken

<sup>13</sup> 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.

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 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 CTEPH und der 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 (IQWiG G14-02) beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. August 2014 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://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 Methoden wurde in der Nutzenbewertung von Riociguat nicht abgestellt.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Nutzenbewertung**

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Punkt 2. „Eckpunkte der Entscheidung“ Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels“.

##### **2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Punkt 2. „Eckpunkte der Entscheidung“ Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels“*

##### **2.1.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen**



*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Punkt 2. „Eckpunkte der Entscheidung“ Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen“*

### **2.1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Punkt 2. „Eckpunkte der Entscheidung“ Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“*

### **2.1.4 Therapiekosten**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Punkt 2 „Eckpunkte der Entscheidung“ 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**

Sie sind hier:

- [Startseite /](#)
- [Informationsarchiv /](#)
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /](#)
- [Riociguat](#)



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

## Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Riociguat

### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Riociguat
- **Handelsname:** Adempas®
- **Therapeutisches Gebiet:** pulmonale Hypertonie (Herz-Kreislauf-Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Bayer Vital GmbH
- **Orphan Drug:** ja

### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.05.2014
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.08.2014
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.08.2014
- **Beschlussfassung:** Mitte Oktober 2014
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

### Bemerkungen

Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2014-05-01-D-103)

- [Modul 1 \(467.3 kB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-487/2014-04-24\\_Modul1\\_Riociguat.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-487/2014-04-24_Modul1_Riociguat.pdf))
- [Modul 2 \(489.1 kB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-488/2014-04-24\\_Modul2\\_Riociguat.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-488/2014-04-24_Modul2_Riociguat.pdf))
- [Modul 3A \(1.7 MB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-489/2014-04-24\\_Modul3A\\_Riociguat.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-489/2014-04-24_Modul3A_Riociguat.pdf))
- [Modul 3B \(1.3 MB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-490/2014-04-24\\_Modul3B\\_Riociguat.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-490/2014-04-24_Modul3B_Riociguat.pdf))
- [Modul 4A \(2.1 MB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-491/2014-04-24\\_Modul4A\\_Riociguat.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-491/2014-04-24_Modul4A_Riociguat.pdf))

- [Modul 4B \(2.4 MB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-492/2014-04-24_Modul4B_Riociguat.pdf)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-492/2014-04-24\\_Modul4B\\_Riociguat.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-492/2014-04-24_Modul4B_Riociguat.pdf))

## Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.08.2014 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung G-BA \(711.9 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-493/1_Nutzenbewertung%20G-BA_Riociguat.pdf)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-493/1\\_Nutzenbewertung%20G-BA\\_Riociguat.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-493/1_Nutzenbewertung%20G-BA_Riociguat.pdf))
- [Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen \(152.2 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-494/2_Bewertung%20der%20Therapiekosten%20und%20Patientenzahlen%20IQWiG_Riociguat.pdf)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-494/2\\_Bewertung%20der%20Therapiekosten%20und%20Patientenzahlen%20IQWiG\\_Riociguat.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-494/2_Bewertung%20der%20Therapiekosten%20und%20Patientenzahlen%20IQWiG_Riociguat.pdf))

## Stellungnahmeverfahren

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.08.2014
- Mündliche Anhörung: 08.09.2014

### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist per E-Mail an [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de)  
(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) zu übermitteln.

Die Datenmenge pro E-Mail ist technisch auf max. 20 MB begrenzt - bitte teilen Sie größere Anhänge ggf. auf mehrere E-Mails auf.

Die Betreffzeile der E-Mail sollte folgende Angaben enthalten: *Stellungnahme - Riociguat - 2014-05-01-D-103*

### 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 22.08.2014 elektronisch an den G-BA ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de)  
(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Riociguat - 2014-05-01-D-103*) zu richten. 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 wird am 08.09.2014 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 01.09.2014 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de)  
(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Oktober 2014). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung

### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 08.09.2014 um 13:30 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

---

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

Stand: 01.09.2014

#### Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

---

<sup>1</sup> Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Bayer Vital GmbH	21.08.2014
CSL Behring GmbH	11.08.2014
Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH	15.08.2014
Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	21.08.2014
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	21.08.2014
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.	22.08.2014

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name
Bayer Vital GmbH	Fr. Dr. Schau Hr. Dr. Mundhenke Hr. Dr. Schwenke Hr. Peters
Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH	Hr. Dr. Schneider Fr. Jägel
Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	Hr. Bahr Hr. Dr. Erdmann
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	Hr. Dr. Gerards
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.	Fr. Orben Hr. Dr. Rasch

#### 4.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
<b>Bayer Vital GmbH</b>						
Fr. Dr. Schau	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Hr. Dr. Mundhenke	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Hr. Dr. Schwenke	nein	ja	nein	nein	nein	nein
Hr. Peters	ja	nein	nein	nein	nein	nein
<b>Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH</b>						
Hr. Dr. Schneider	ja	ja	ja	nein	nein	nein
Fr. Jägel	ja	nein	nein	nein	-	-



Organisation	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
<b>Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH</b>						
Hr. Dr. Erdmann	ja	nein	nein	nein	nein	nein
<b>GlaxoSmithKline GmbH &amp; Co. KG</b>						
Hr. Dr. Gerards	ja	nein	nein	nein	nein	ja
<b>Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.</b>						
Fr. Orben	ja	nein	nein	nein	nein	nein
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 der Bayer Vital GmbH**

Datum	21.08.2014
Stellungnahme zu	Riociguat / Adempas®
Stellungnahme von	Bayer Vital GmbH

**Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten**

keine Stellungnahme

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <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)
G-BA-Bericht Abs. 2.5.3, S. 35; S. 39; Abs. 3.2, S. 72-73	<p><b>Nachreichung von Responderanalysen</b></p> <p>Der G-BA-Bericht merkt an, dass im Gegensatz zu PATENT-1, zu CHEST-1 keine Responderanalysen zur Borg-Skala und zum LPH durchgeführt worden seien. Diese CHEST-1-Responderanalysen sind nun beigefügt (1).</p> <p>Die Responderanalyse zur Borg-Skala in CHEST-1 wurde nicht ins Dossier aufgenommen, da die Mittelwertdifferenz bereits eine Verbesserung von &gt;1 Einheit für Riociguat-Patienten gezeigt hat und damit den klinisch relevanten Schwellenwert bereits überschreitet. Die hier angehängte Responderanalyse (Figure 17 / 14 bzw. Table 17 / 14) bestätigt die Aussage der ursprünglichen Analyse (1). Im Riociguat-Arm waren statistisch signifikant mehr Responder (50%), als im Placebo-Arm (38%) (<math>p=0,0491</math>), was einer „für die Patientinnen und Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung“ entspricht.</p> <p>Aus der gleichen Logik heraus wurde auch eine Responderanalyse zum EQ-5D in CHEST-1 nicht ins Dossier integriert; die Mittelwertdifferenz überschreitet die klinisch relevante Schwelle weit positiv. Zur Abrundung des Gesamtbildes ist diese nun hier im Anhang mit aufgeführt (Figure 17 / 15 bzw. Table 17 / 15) (1). Im Riociguat-Arm waren statistisch signifikant mehr Responder (42 %) als</p>	<p>a) <u>Erwachsene Patienten mit CTEPH</u></p> <p><i>Veränderung der Dyspnoe und des Ermüdungsempfindens auf der Borg-Skala</i></p> <p>Borg-Skalenwerte wurden nach allen 6MWD-Tests ermittelt. Hierzu wurde die Borg CR10-Skala bzw. die modifizierte Borg-Dyspnoe-Skala verwendet.</p> <p>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 Literatur<sup>1</sup> als minimal klinisch relevanter Unterschied in der individuellen Veränderung diskutierte Wert beträgt 1 Skaleneinheit.</p> <p>Der adjustierte Behandlungsunterschied<sup>3</sup> war statistisch signifikant zugunsten von Riociguat (LS-Mittelwertdifferenz: -1,07; 95 % KI: [-1,60; -0,52]; <math>p = 0,0035</math>). Zum Ende der Intervention war der Wert</p>

<sup>1</sup> 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.

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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)
	<p>im Placebo-Arm (18 %) (<math>p &lt; 0,0001</math>), was einer „deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens“ entspricht.</p> <p>Die Responderanalysen zum LPH in CHEST-1 wurden nicht ins Dossier aufgenommen, da in der vordefinierten Analyse der Mittelwertfitterenzen kein statistisch signifikanter Unterschied gezeigt werden konnte. Zur Vollständigkeit werden diese Responderanalysen hier anbei nachgereicht (Figure 17 / 16-17 bzw. Table 17 / 16-17) (1).</p> <p>Die hier angehängten Responderanalysen bestätigen somit die bisher gezeigten Ergebnisse und untermauern den deutlichen therapielevanten Zusatznutzen von Riociguat bez. Morbidität (Borg) und Lebensqualität (EQ-5D).</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung G-BA-Bericht, S. 35:</b></p> <p>Zur Bewertung der klinischen Relevanz der beobachteten Effekte wurde zusätzlich in PATENT-1 und in CHEST-1 eine post-hoc-Responderanalyse durchgeführt. Responsekriterium war eine Verbesserung um mindestens eine Borg-Skaleneinheit.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung G-BA-Bericht, S. 39:</b></p> <p>Diese Schwellenwerte wurden als Responsekriterien in Post-hoc-Responderanalysen der ITT-Gesamtpopulation und der prädefi-</p>	<p>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]; <math>p = 0,0491</math>). Die Veränderung der Dyspnoe und des Ermüdungsempfindens auf der Borg-Skala wird absolut gesehen als gering bewertet.</p> <p>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.</p> <p>Lebensqualität</p> <p>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-</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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)
	<p>nierten Subgruppen in der PATENT-1 Studie und in der CHEST-1 Studie eingesetzt, um die klinische Relevanz der statistisch signifikanten Mittelwertdifferenz zu überprüfen.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung G-BA-Bericht, S. 72:</b></p> <p>Es wurde in CHEST-1 post-hoc eine Responderanalyse mit einem Responsekriterium einer Verbesserung um eine Einheit auf der Borg-Skala gegenüber dem Ausgangswert durchgeführt. Im Riociguat-Arm waren statistisch mehr Responder (50,3%) als im Placebo-Arm (37,5%) (<math>p=0,0491</math>).</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung G-BA-Bericht, S. 73:</b></p> <p>Bei der Lebensqualität gemessen mit dem EQ-5D ergaben sich signifikant mehr Responder im Riociguat-Arm (42,4%) als im Placebo-Arm (18,4%) (<math>p&lt;0,0001</math>).</p>	<p>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 berechnet<sup>2</sup>. 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 Herzinfarkt, Arthrose oder Reizdarmsyndrom) ist die klinische Relevanz dieser mittleren MID für die Indikationen CTEPH bzw. PAH fraglich.</p> <p>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</p>

<sup>2</sup> 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.

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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)
		<p>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.</p> <p>Die Lebensqualität gemessen mit dem EQ-5D verbesserte sich statistisch signifikant im Riociguat-Arm im Vergleich mit dem Placebo-Arm (LS-Mittelwertdifferenz<sup>3</sup>: 0,13; 95 % KI: [0,06; 0,21]; <math>p &lt; 0,0001</math>). 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]; <math>p &lt; 0,0001</math>). 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</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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)
		<p>ebenfalls keinen statistisch signifikanten Behandlungseffekt.</p> <p>b) <u>Erwachsene Patienten mit PAH:</u></p> <p><i>Veränderung der Dyspnoe und des Ermüdungsempfindens auf der Borg-Skala</i></p> <p>Der adjustierte Behandlungsunterschied<sup>3</sup> 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.</p> <p>In Bezug auf die Endpunkte der Kategorie Morbidität ergibt sich insgesamt ein geringer Zusatznutzen hinsichtlich der Veränderung</p>



Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>der 6MWD und der Veränderung der Dyspnoe und des Ermüdungsempfindens auf der Borg-Skala.</p> <p>Lebensqualität</p> <p>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-Mittelwertdifferenz<sup>3</sup>: -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).</p>
G-BA-Bericht, Abs.	<p><b>Verzerrungspotenzial der Borg-Skala</b></p> <p>In den Studien CHEST-1 und PATENT-1 wurde in den Protokollän-</p>	<p>a) <u>Erwachsene Patienten mit CTEPH</u></p> <p><i>Veränderung der Dyspnoe und des Ermüdungsempfindens auf der</i></p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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)
2.5.3, S. 36; Abs. 3.2, S. 72	<p>derung 3 bzw. 4 die bis dato verwendete „modifizierte Borg-Skala“ durch die „Borg CR10-Skala“ abgelöst. Der Grund dafür war, dass die ursprüngliche Version nicht der bekannten und validierten CR10-Version entsprach. Mit dem frühen Wechsel wollte man nun sicherstellen, dass der Großteil der Patienten mit der validierten Skala von Gunnar Borg gemessen wird, auch wenn sich die beiden Skalen, wie der G-BA-Bericht richtigerweise anmerkt, nur in wenigen Details unterscheiden.</p> <p>Der größte Unterschied der beiden Skalen betrifft den Skalenwert für die maximale Dyspnoe. Während die modifizierte Borg-Skala die „maximale“ Dyspnoe bei „10“ verortet, entspricht eine „10“ auf der CR10-Skala „Extrem stark“. Das „Absolute Maximum“ wird bei der CR10-Skala mit „12 oder sogar mehr“ angegeben. Die begriffliche Auflösung der darunter liegenden Werte ist beinahe identisch (s. Anhang 1 – Borg-Skalen).</p> <p>Die gemessenen Werte in CHEST-1 und PATENT-1 deuten darauf hin, dass dieser Unterschied des maximalen Werts keine Relevanz hatte. Der höchste in CHEST-1 notierte Wert über alle Visiten war „10“. In PATENT-1 wurde für drei Patienten eine „11“ notiert, jedoch weder zum Zeitpunkt „Baseline“, noch bei „Last Visit“, zwei davon im Riociguat und einer im Placebo-Arm (2, 3). Es ist also nicht davon auszugehen, dass dieser Unterschied praktische Auswirkungen auf die gemessenen Werte hatte.</p>	<p><i>Borg-Skala</i></p> <p>Borg-Skalenwerte wurden nach allen 6MWD-Tests ermittelt. Hierzu wurde die Borg CR10-Skala bzw. die modifizierte Borg-Dyspnoe-Skala verwendet.</p> <p>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 Literatur<sup>3</sup> als minimal klinisch relevanter Unterschied in der individuellen Veränderung diskutierte Wert beträgt 1 Skalenpunkt.</p> <p>Der adjustierte Behandlungsunterschied<sup>3</sup> 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</p>

<sup>3</sup> 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.

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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)
	<p>In CHEST-1 wurden 15% (26/173) der Patienten im Riociguat-Arm und 13% (11/88) der Patienten im Placebo-Arm vor der relevanten Protokolländerung eingeschlossen und somit mit der modifizierten Borg-Skala erfasst. In PATENT-1 wurden 13% (34/254) Patienten im Riociguat-Arm und 13% (17/126) Patienten im Placebo-Arm mit der modifizierten Borg-Skala erfasst. Aus Konsistenzgründen wurde für Patienten, die vor der Protokolländerung in die Studie eingeschlossen wurden, weiterhin die modifizierte Borg-Skala verwendet. Über 85% der ITT-Population wurde demnach mit der CR10-Skala erfasst.</p> <p>Darüber hinaus wurde eine separate Auswertung der Patienten vorgenommen, die die Borg CR10-Skala verwendet haben (entspricht Einschluss nach Protokolländerung) noch einmal separat ausgewertet. Wie beschrieben, trifft dies auf ca. 85% der ITT-Population beider Studien zu. Bei ausschließlicher Betrachtung der Patienten, die nach der relevanten Protokolländerung eingeschlossen wurden (nur Borg CR10-Skala), ergeben sich nur geringe Abweichungen zur Auswertung der ITT-Population:</p> <p>CHEST-1:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Signifikante Verbesserung des Riociguat-Arms von durchschnittlich 1,218 Punkten im Vergleich zu Placebo (95%-KI: -1,827; -0,609).</li> <li>• Statistisch signifikant mehr Responder (52,4%) als im Placebo-</li> </ul>	<p>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]; <math>p = 0,0491</math>). Die Veränderung der Dyspnoe und des Ermüdungsempfindens auf der Borg-Skala wird absolut gesehen als gering bewertet.</p> <p>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.</p> <p>b) <u>Erwachsene Patienten mit PAH:</u></p> <p><i>Veränderung der Dyspnoe und des Ermüdungsempfindens auf der Borg-Skala</i></p> <p>Der adjustierte Behandlungsunterschied<sup>3</sup> war statistisch signifikant zugunsten von Riociguat (LS-Mittelwertdifferenz: -0,53; 95 % KI: [-0,89; -0,17]; <math>p = 0,0022</math>). 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),</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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)
	<p>Arm (37,5%) (p=0,0354).</p> <p><b>PATENT-1:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Signifikante Verbesserung des Riociguat-Arms von durchschnittlich 0,433 Punkten im Vergleich zu Placebo (95%-KI: -0,829; -0,038).</li> <li>• Statistisch signifikant mehr Responder (42,7%) als im Placebo-Arm (28,4%) (p=0,0110).</li> </ul> <p>Diese Aspekte zeigen das niedrige Verzerrungspotenzial des Endpunkts in CHEST-1 und PATENT-1. Unabhängig von der verwendeten Skala ist der Vorteil für Riociguat in beiden Auswertungen statistisch signifikant und klinisch relevant. Insbesondere die Responderanalysen belegen, dass Patienten im Riociguat-Arm einen deutlichen therapierlevanten Zusatznutzen erfuhren.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung G-BA-Bericht, S. 36:</b></p> <p>Zunächst wurde die modifizierte Borg-Skala eingesetzt. Nach frühzeitigen Protokolländerungen wurde in CHEST-1 und PATENT-1 stattdessen die Borg-Skala (CR10) verwendet, die bei ~85% der ITT-Population angewandt wurde.</p>	<p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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)
	<p><b>Vorgeschlagene Änderung G-BA-Bericht, S. 72:</b></p> <p>Die Ergebnisse der separaten Auswertung der Patienten, die mit der Borg CR10-Skala gemessen wurden, weisen keine großen Unterschiede auf und lassen daher auf ein niedriges Verzerrungspotenzial schließen.</p>	
G-BA-Bericht, Abs. 2.5.3, S. 40-41; Abs. 3.2, S. 73	<p><b>Validität des LPH</b></p> <p>Der LPH ist ein krankheitsspezifisches Instrument zur Erfassung der Lebensqualität. Er wurde von Bayer in Ermangelung an praktikablen Alternativen auf Basis des MLHFQ-Fragebogens entwickelt und im Rahmen der PATENT-1 Studie validiert.</p> <p>Der G-BA äußert in seinem Bericht verschiedene Fragen zum Validierungsprozess des LPH, auf die hier eingegangen werden soll:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Erfassung von Einschränkungen und Symptomen:</i> Nicht alle Symptome, die von Patienten in qualitativen Interviews genannt wurden, werden vom LPH direkt abgedeckt. Begründet wurde dies damit, dass manche der Symptome nicht spezifisch für PAH seien (z.B. „Kopfschmerzen“ oder „Probleme mit Extremitäten“) und zudem nicht zu den häufig genannten Symptomen gehören (4). Die maßgeblichen Symptome werden jedoch mit dem LPH erfasst (z.B. „Kurzatmigkeit“, „Müdigkeit“, „geschwollene Fußgelenke oder Beine“, „Erschöpfung“) (4).</li> <li>• <i>Validierungspopulation:</i></li> </ul>	<p>a) <u>Erwachsene Patienten mit CTEPH</u></p> <p>Lebensqualität</p> <p>Der patientenrelevante Endpunkt Lebensqualität wurde mit dem generischen EQ-5D Fragebogen und einem krankheitsspezifischen Instrument, dem Living with Pulmonary Hypertension(LPH)-Fragebogen, erfasst.</p> <p>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 mes-</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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)
	<p>Der Validierungsprozess wurde aus zeitlichen Gründen bereits vor Abschluss der Studie begonnen. Die Validierungspopulation des LPH (n=196) enthielt alle Patienten, deren Daten zum Zeitpunkt der Analyse bereinigt vorlagen (5). Dieser Umstand begründet die Abweichung der Validierungspopulation zur Gesamtpopulation.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Übersetzungsprozess:</i> Die Übersetzung des Fragebogens in andere Sprachen erfolgte gemäß eines standardisierten Prozesses: zwei unabhängige vorwärtige Übersetzungen und anschließende Qualitätskontrolle mit rückwärtiger Übersetzung, internationale Harmonisierung und kognitiver Auswertung mit Patienten, um sicher zu stellen, dass die verschiedenen Elemente verstanden werden und die Konzepte des Originals widerspiegeln (4).</li> </ul> <p>Im Rahmen der zeitlichen Möglichkeiten wurde der LPH, wie gezeigt, nach hohen wissenschaftlichen Standards erstellt, validiert und übersetzt und ist somit geeignet die Lebensqualität von PAH-Patienten zu erfassen. Die Ergebnisse des LPH der PATENT-1-Studie zeigen, dass im Riociguat-Arm statistisch signifikant mehr Patienten eine klinisch relevante Verbesserung erfuhren (37% physisch bzw. 31% emotional) im Vergleich zum Placebo-Arm (23% physisch bzw. 21% emotional) (p=0,0063 bzw. p=0,0392).</p>	<p>sen. 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.</p> <p>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.</p> <p>b) <u>Erwachsene Patienten mit PAH:</u></p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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)
	<p>Dies entspricht einer deutlichen Verbesserung des therapierellevanten Nutzens bezüglich der Lebensqualität.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderungen G-BA-Bericht, S. 40-41:</b></p> <p>Einige Symptome und Einschränkungen, die in der qualitativen Befragung der Patienten genannt wurden, wurden möglicherweise nicht ausreichend im Fragebogen erfasst. Die maßgeblichen Symptome (z.B. „Kurzatmigkeit“, „Müdigkeit“, „geschwollene Fußgelenke oder Beine“) werden jedoch erfasst.</p> <p>(...)</p> <p>Die Auswahl der Patienten für die psychometrische Validierung ist möglicherweise nicht optimal, da aus Zeitgründen nicht die gesamte Studienpopulation eingeschlossen wurde, aus operativen Gründen ist dieses Vorgehen jedoch nachvollziehbar. Die Patienten für die psychometrische Validierung wurden aus der PATENT-1-Studie rekrutiert.</p> <p>(...)</p> <p>In der Validierungsstudie wird beschrieben, dass der MLHFQ-Fragebogen ins Französische und Deutsche übersetzt wurde, das Vorgehen bei der Übersetzung des LPH-Fragebogens folgte einem standardisierten Prozess, der eine Validierung der Übersetzung mit einschloss.</p>	<p>Lebensqualität</p> <p>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-Mittelwertdifferenz<sup>3</sup>: -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).</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Vorgeschlagene Änderungen G-BA-Bericht, S. 73:</b></p> <p>Einige für PAH relevante Symptome und Einschränkungen wurden möglicherweise nicht ausreichend im Fragebogen erfasst. Die maßgeblichen Symptome (z.B. „Kurzatmigkeit“, „Müdigkeit“, „geschwollene Fußgelenke oder Beine“) werden jedoch erfasst.</p> <p>(...)</p> <p>Die Auswahl der Patienten für die psychometrische Validierung ist möglicherweise nicht optimal, da aus Zeitgründen nicht die gesamte Studienpopulation eingeschlossen wurde, das Vorgehen ist insgesamt jedoch nachvollziehbar.</p>	
IQWiG-Bericht Abs. 4.1.2, S. 10; Abs. 4.3, S. 11 und Abs. 6.3,	<p><b>Anmerkung zu Patientenzahlen PAH</b></p> <p>Zur Größe der Zielpopulation (erwachsene PAH-Patienten der WHO-Funktionsklassen II und III) gibt das IQWiG die Spannweite von 581-7.855 an und stützt diese Angabe auf den kürzlich erschienenen Beschluss zur Nutzenbewertung zu Macitentan.</p> <p>Die Obergrenze der Spannweite aus dem Macitentan-Beschluss ist aus zwei Gründen nicht geeignet die Zielpopulation in PAH zu quantifizieren.</p> <p>(1) Zum einen basiert die Obergrenze der Patientenzahl aus dem Macitentan-Beschluss auf Verordnungszahlen von PAH-</p>	<p>b) <u>Erwachsene Patienten mit PAH:</u> Zielpopulation: ca. 580 bis 7 850 Patienten</p> <p>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</p>



Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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)
S. 14	<p>Präparaten. Die Anzahl der verordneten DDDs wurden auf Patienten umgerechnet. Dieser Ansatz ist mit zahlreichen Unsicherheiten behaftet, da er voraussetzt, dass die Präparate nur zur Behandlung der PAH verordnet werden.</p> <p>Die betrachteten Präparate werden jedoch auch außerhalb der PAH vielfältig eingesetzt, wie folgende Beispiele zeigen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bosentan ist nicht nur in PAH, sondern auch zur „Reduzierung der Anzahl neuer digitaler Ulzerationen bei Patienten mit systemischer Sklerose, die an digitalen Ulzerationen leiden“, zugelassen (6) und wird von der aktuellen europäischen Leitlinie in dieser Indikation mit dem Empfehlungsgrad A empfohlen (7). Die gleiche Leitlinie empfiehlt die Wirkstoffe Bosentan und Sildenafil außerdem zur Behandlung von Patienten mit PAH im Zusammenhang mit systemischer Sklerose (Empfehlungsgrad A/B).</li> <li>• Registerdaten zeigen, dass über 50% der inoperablen CTEPH-Patienten off-label eine PAH-Therapie erhielten (8).</li> </ul> <p>Die Verordnungszahlen enthalten somit auch Verordnungen für Patienten, die nicht an PAH erkrankt sind. Der Ansatz ist daher nicht geeignet, die Zahl der PAH-Patienten in Deutschland realistisch abzuschätzen und führt folglich zu einer deutlichen Über-</p>	<p>wider. Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier und im Stellungnahmeverfahren angegebenen Patientenzahlen auf Basis einer prospektiven Erhebung im Vereinigten Königreich (UK)<sup>4</sup> liegt innerhalb dieser Spanne. Aufgrund der vorliegenden Unsicherheit der Datengrundlage ist eine präzisere Angabe nicht möglich.</p>

<sup>4</sup> 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>.

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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)
	<p>schätzung.</p> <p>Die im Dossier dargestellte Herangehensweise ist deutlich robuster, da sie auf einer routinemäßigen prospektiven Vollerfassung von PH-Patienten des National Audit of Pulmonary Hypertension (NAPH) aus UK beruht (9). Der aktuelle Bericht bezieht sich auf den Erhebungszeitraum April 2012 bis März 2013. Bei Übertragung der alters- und geschlechtsspezifischen Anteile (errechnet mittels offizieller Bevölkerungsdaten (10)) ergeben sich 3.733 diagnostizierte PAH-Patienten in der GKV. Nach Anwendung des Anteils der WHO-Funktionsklassen II und III (84,5% gemäß Compera-Register (11)) erhält man 3.154 diagnostizierte PAH-Patienten in der GKV.</p> <p>(2) Gemäß IQWiG-Bericht sind jegliche Ätiologien mit in die Zielpopulation einzubeziehen und nicht nur die Ätiologien idiopathisch, hereditär und mit Bindegewebserkrankung assoziierte PAH.</p> <p>Die Einschränkung auf die Ätiologien idiopathisch, hereditär und mit Bindegewebserkrankung assoziierte PAH wurde im Dossier vorgenommen, da die Fachinformation explizit nur eine Behandlung dieser Patienten mit Riociguat empfiehlt: „Bei pulmonal arterieller Hypertonie wurden Studien mit Riociguat hauptsächlich bei folgenden Formen durchgeführt: idiopathische oder hereditäre PAH und PAH in Assoziation mit Bindegewebserkrankungen. Die Anwendung von Riociguat bei anderen Formen der PAH, die nicht in Studien unter-</p>	

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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)
	<p>sucht wurden, wird nicht empfohlen“ (12). Die nicht empfohlenen Ätiologien sind demnach nicht Teil der Zielpopulation.</p> <p>Die drei empfohlenen Ätiologien machen gemäß aktuellen Registerdaten 77% aller PAH-Patienten aus (11). Somit erhält man 2.429 diagnostizierte PAH-Patienten der WHO-Funktionsklasse II und III der Ätiologien idiopathisch, hereditär und mit Bindegewebserkrankung assoziierte PAH in der GKV.</p> <p>Beide Gründe zeigen, dass die im IQWiG-Bericht enthaltene Patientenzahl deutlich überschätzt ist. Die o.g. Patientenzahl basiert auf einer robusteren Herleitung, berücksichtigt die Empfehlung der Fachinformation und entspricht somit der Zielpopulation. Wir schlagen daher vor, diesem Ansatz bei der Festlegung der Patientenzahlen im Rahmen der Beschlussfassung durch den G-BA zu folgen.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung IQWiG-Bericht, S. 10:</b></p> <p>(...) Die Angabe des pU zur GKV-Zielpopulation von 2.429 Patienten ist in ihrer Größenordnung plausibel. Es ergibt sich die Einschränkung, dass es sich nur um diagnostizierte Patienten handelt.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung IQWiG-Bericht, S. 11:</b></p>	

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Angabe des pU zur GKV-Zielpopulation von 2.429 Patienten ist in ihrer Größenordnung plausibel. Es ergibt sich die Einschränkung, dass es sich nur um diagnostizierte Patienten handelt.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung IQWiG-Bericht, S. 14:</b></p> <p>Die Angabe des pU zur GKV-Zielpopulation von 2.429 Patienten ist in ihrer Größenordnung plausibel. Es ergibt sich die Einschränkung, dass es sich nur um diagnostizierte Patienten handelt.</p>	
G-BA-Bericht Abs. 2.6.2, S. 61; Abs. 3.2, S. 73 und Abs. 3.2.1, S. 74	<p><b>Korrekturen</b></p> <p>In der Ergebnisdarstellung für die Zulassungsbegründende Studie PATENT-1 (Anwendungsgebiet PAH) liegen zwei inhaltliche Fehler vor.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• In den beiden Responderanalysen des krankheitsspezifischen Fragebogens LPH zeigten sich statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Riociguat und nicht – wie im G-BA-Bericht dargestellt – zugunsten von Placebo.</li> <li>• In der Subgruppenanalyse für den Endpunkt der 6-Minuten-Gehstrecke (6MWD) zeigte sich ein größerer Vorteil von Riociguat für Patienten in der WHO Funktionsklasse III und IV im Vergleich zur WHO Funktionsklasse I und II. Im G-BA-Bericht ist jedoch ein größerer Vorteil von Riociguat für Patienten in der</li> </ul>	<p>b) <u>Erwachsene Patienten mit PAH:</u></p> <p>Morbidität</p> <p><i>Veränderung der 6MWD</i></p> <p>Der adjustierte Behandlungsunterschied<sup>3</sup> 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 &lt; 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 &lt; 0,0001). Das absolute Ausmaß der Verbesserung der</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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)
	<p>WHO Funktionsklasse I und II im Vergleich zur WHO Funktionsklasse III und IV beschrieben.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung (G-BA-Bericht, S. 61 und S. 73):</b> In beiden Responderanalysen zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Riociguat.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung (G-BA-Bericht, S. 74):</b> In der Subgruppenanalyse zeigte sich ein größerer Vorteil von Riociguat für Patienten in der WHO FC III/IV im Vergleich zur WHO FC I/II.</p>	<p>körperlichen Belastungsfähigkeit wird als gering bewertet.</p> <p>Lebensqualität 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-Mittelwertdifferenz<sup>3</sup>: -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).</p>

## Literaturverzeichnis

1. Bayer HealthCare AG. CHEST-1 Clinical Study Report No. A62508 - Additional subgroup analyses (CSR-ASA) 2014.
2. Bayer HealthCare AG. Additional Riociguat CHEST-1 analyses concerning Borg CR10® results for subjects enrolled after implementation of Amendment 3 2014.
3. Bayer HealthCare AG. Additional Riociguat PATENT-1 analyses concerning Borg CR10® results for subjects enrolled after implementation of Amendment 4 2014.
4. Mapi Values. PRO Dossier for the Living with Pulmonary Hypertension (LPH) questionnaire. Cheshire, UK2012.
5. Bonner N, Abetz L. Psychometric Validation of the Living with Pulmonary Hypertension (LPH) Questionnaire in a Phase III clinical trial. Cheshire, UK2012.
6. Actelion Registration Ltd. Fachinformation Tracleer® 62,5 mg/ 125 mg Filmtabletten 2013.
7. Kowal-Bielecka O, Landewe R, Avouac J, Chwiesko S, Miniati I, Czirjak L, et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). Ann Rheum Dis. 2009 May;68(5):620-8.
8. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, Mayer E, Jansa P, Ambroz D, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. Circulation. 2011 Nov 1;124(18):1973-81.
9. National Audit of Pulmonary Hypertension. Fourth annual report: Key findings from the National Audit of Pulmonary Hypertension for the United Kingdom, Channel Islands, Gibraltar and Isle of Man. Report for the Audit Period April 2012 to March 2013 2013. Available from: <http://www.hscic.gov.uk/catalogue/PUB13318/nati-pulm-hype-audi-2013-rep.pdf>.
10. Office for National Statistics. Mid-2012 Population Estimates: United Kingdom; estimated resident population by single year of age and sex. 2013.
11. Hoepfer MM, Pittrow D, Huscher D, Hoppenz R. Prospective registry of newly initiated therapies for pulmonary hypertension - Compera (Dec 2013) 2013.
12. Bayer Pharma AG. Fachinformation Adempas® 2,5 mg Filmtabletten 2014.

## Anhang 1 – Borg-Skalen

Skalenwert	Borg CR10-Skala	Modifizierte Borg Dyspnoe-Skala
0	Gar nichts	Gar nichts
0,3		
0,5	Extrem schwach	Kaum merkbar
0,7		
1	Sehr schwach	Sehr schwach
1,5		
2	Schwach	Leicht
2,5		
3	Mäßig	Mäßig
4		
5	Stark	Schwer
6		
7	Sehr stark	Sehr schwer
8		
9		Sehr, sehr schwer
10	Extrem stark	Maximal
11		
•	Absolutes Maximum (12 oder sogar mehr)	

## 5.2 Stellungnahme der CSL Behring GmbH

Datum	12.08.2014
Stellungnahme zu	Riociguat/Adempas
Stellungnahme von	CSL Behring



## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: CSL Behring

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Es ist wichtig, sich zu vergegenwärtigen, dass wir von schwerkranken Menschen reden, die in ihrer Mobilität und Lebensgestaltung teilweise sehr eingeschränkt sind. Es ist für den einzelnen Patienten und sein Leben relevant, ob er ca. 40 zusätzliche Meter gehen kann oder nicht. Ob das hieraus gebildete Maß, die Veränderung der 6MWD, sich zur „Prognose der Erkrankung“ eignet, dürfte hingegen für den Patient und seine Lebensführung weniger wichtig sein.</p> <p>Der primäre Endpunkt, die absolute Veränderung der 6-MWD (6-Minuten-Gehstrecke) zu Monat 6, ist statistisch signifikant zu Gunsten von Riociguat. So ergab sich eine Mittelwertdifferenz von 45,69 Meter (95 %-KI 24,74 bis 66,63) für STEPH und immerhin 35,78 Meter (95 %-KI 20,06 bis 51,51) für PAH.</p> <p>Immerhin belegt ist der prognostische Wert der Bedeutung der Veränderung der 6-MWD für den Wert zu Beginn und am Ende einer Therapie (Gaine, Simonneau, 2013). Darüberhinaus ist der Interpretation des G-BA durchaus zuzustimmen, dass die genannte Arbeit Zweifel an der uneingeschränkten prognostischen Relevanz im Hinblick auf langfristige gesundheitliche Ergebnisse in Bezug auf PAH aufkommen lässt. Eindeutig sieht aber auch die angeführte Arbeit den Nutzen der 6MWD in Bezug auf die Messung der Symptomatik: „The use of the 6MWD as a primary end-point measuring symptomatic improvement has been instrumental to much of the progress that has been made over the past</p>	<p>a) <u>Erwachsene Patienten mit CTEPH</u></p> <p><i>Veränderung der Sechs-Minuten-Gehstrecke (6MWD)</i></p> <p>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 Meter<sup>1</sup> diskutiert. Für das Anwendungsgebiet der CTEPH liegt keine MID vor.</p> <p>Der adjustierte Behandlungsunterschied<sup>2</sup> 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 &lt; 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 &lt; 0,0001). Das absolute</p>

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

<sup>2</sup> Least-Mean-Square Mittelwertdifferenz nach Kovarianzanalyse ANCOVA. p-Werte gemäß Wilcoxon-Test.

Stellungnehmer: CSL Behring

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>20 years.". Insgesamt stellt die vom G-BA zitierte Arbeit die 6MWD als etablierten primären Endpunkt dar, dessen Nutzen zur Messung der Symptomatik weiterhin unbestritten ist. Aus unserer Sicht ist eben auch diese Symptomatik patientenrelevant, da die hierdurch belegte bessere Gehfähigkeit eine wichtige Voraussetzung zur Führung eines selbstbestimmten Lebens mit einer angemessenen Lebensqualität sein kann.</p>	<p>Ausmaß dieser Verbesserung der körperlichen Belastungsfähigkeit wird als gering bewertet.</p> <p>Zusammenfassend wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Riociguat wie folgt bewertet:</p> <p>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.</p> <p><u>Begründung:</u></p> <p>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 therapie relevanten Nutzens, da eine Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen der Erkrankung (Endpunkt „Morbidity“) erreicht wird.</p> <p>b) <u>Erwachsene Patienten mit PAH</u></p> <p><i>Veränderung der 6MWD</i></p> <p>Der adjustierte Behandlungsunterschied<sup>3</sup> zwischen dem Riociguat- und dem Placebo-Arm lag bei knapp 36 m (Verschlechterung um 5,6 m im</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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]; <math>p &lt; 0,0001</math>). 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]; <math>p &lt; 0,0001</math>). Das absolute Ausmaß der Verbesserung der körperlichen Belastungsfähigkeit wird als gering bewertet.</p> <p>Zusammenfassend wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Riociguat wie folgt bewertet:</p> <p>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.</p> <p><u>Begründung:</u></p> <p>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.</p>
Hervorzuheben ist in diesem Zusammenhang, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität sowohl generisch als auch krankheitsspezifisch	a) <u>Erwachsene Patienten mit CTEPH</u>

Stellungnehmer: CSL Behring

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>erhoben wurde und die Verbesserung überwiegend signifikant war. Das ist immerhin konsistent mit dem sich aufdrängenden Eindruck, dass das durch die 6MWD belegte Mehr an Mobilität manchem Patienten zu einem selbstbestimmteren Leben verhelfen kann und durchaus spürbar ist.</p>	<p>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.</p> <p>Lebensqualität</p> <p>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 berechnet<sup>3</sup>. 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 Herzinfarkt, Arthrose oder Reizdarmsyndrom) ist die klinische Relevanz dieser mittleren MID für die Indikationen CTEPH bzw. PAH fraglich.</p> <p>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 Validie-</p>

<sup>3</sup> 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.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>rungsstudie 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.</p> <p>Die Lebensqualität gemessen mit dem EQ-5D verbesserte sich statistisch signifikant im Riociguat-Arm im Vergleich mit dem Placebo-Arm (LS-Mittelwertdifferenz<sup>3</sup>: 0,13; 95 % KI: [0,06; 0,21]; <math>p &lt; 0,0001</math>). 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]; <math>p &lt; 0,0001</math>). 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 Unterschied.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ten Behandlungseffekt.</p> <p>b) <u>Erwachsene Patienten mit PAH</u></p> <p>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.</p> <p>Lebensqualität</p> <p>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-Mittelwertdifferenz<sup>3</sup>: -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).</p>
Methodisch ist es aus unserer Sicht bedenkenswert und nicht unprob-	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine

Stellungnehmer: CSL Behring

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
lematisch, dass selbst bei einer seltenen Erkrankung Belege und vor allem auch Hinweise auf p-Werte reduziert werden. Aus unserer Sicht wäre eine stärkere Gewichtung der Konsistenz der zum Teil klar bewiesenen und sich zum Teil nur andeutenden Vorteile des Präparats wünschenswert.	Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

**Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

keine Stellungnahme



## **Literaturverzeichnis**

**Gaine S., Simonneau G.** The need to move from 6-minute walk distance to outcome trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev.* 2013; 22(130): 487-94

### 5.3 Stellungnahme der Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH

Datum	18. August 2014
Stellungnahme zu	Riociguat (Adempas®)
Stellungnahme von	Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Sofern nicht anderweitig angegeben, beziehen sich Seitenzahlen im Folgenden auf den Nutzenbewertungsbericht des G-BA vom 01.08.2014 [1]</i></p>	
<p>Die Stellungnahme von Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH (im Weiteren: Actelion) bezieht sich im Allgemeinen auf die folgenden zwei Sachverhalte der Nutzenbewertung von Riociguat (Adempas®):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Riociguat (Adempas®) wurde mit Wirkung zum 01.05.2014 in die Lauer-Taxe aufgenommen, war jedoch bereits mindestens zum 02.04.2014 auf dem deutschen Markt frei verfügbar und ist daher nach Maßgabe des § 4 Abs. 17 AMG ab diesem Zeitpunkt in Verkehr gewesen. Ausweislich der G-BA-Homepage datieren die einzelnen Nutzendossiermodule zu Riociguat vom 24.04.2014 und sind demzufolge nicht fristgemäß zu dem in § 2 Abs. 1 AM-NutzenV genannten Zeitpunkt eingereicht worden.</li> <li>2. Der G-BA führt in der Nutzenbewertung von Riociguat aus, dass er der Einschätzung der EMA zu Studien in der PAH insofern folgt, dass der Analyse klinischer Endpunkte eine höhere Relevanz beizumessen ist als der Veränderung der körperlichen Leistungsfähigkeit gemessen mit Hilfe des Sechs-Minuten-Gehtests. Diese Auffassung wird von Actelion vollständig unterstützt.</li> </ol> <p>Da der Nachweis einer signifikanten Verbesserung der Mortalität in der PAH mit großen methodischen Schwierigkeiten versehen ist, hat sich unter Experten ein Konsensus herausgebildet, dass neue Arzneimittel in dieser Erkrankung anhand eines kombinierten Endpunkts, der die Zeit bis zum ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignis bestimmt, als nächst beste Alternative zur Mortalität unter-</p>	<p>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.</p> <p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Zusammenfassend wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Riociguat wie folgt bewertet:</p> <p>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.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>sucht werden sollten. Die Verwendung eines solchen Endpunktes als primären Endpunkt setzt jedoch voraus, dass ausschließlich klinisch- und patientenrelevante Komponenten kombiniert wurden, die zudem standardisiert und stringenter Kriterien erfasst werden. Die EMA empfiehlt weiterhin in ihrer Leitlinie zur Durchführung klinischer Studien in der PAH, dass entsprechende Studien mit kombinierten Morbiditäts-/Mortalitätseindpunkten als primärem Endpunkt über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten durchgeführt werden sollten.</p>	<p><u>Begründung:</u> 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 „Morbidität“) erreicht wird.</p>
<p><b>Stellungnahme:</b> <b>Riociguat (Adempas®) wurde mit Wirkung zum 01.05.2014 in die Lauer-Taxe aufgenommen, war jedoch bereits mindestens zum 02.04.2014 auf dem deutschen Markt frei verfügbar und ist daher nach Maßgabe des § 4 Abs. 17 AMG ab diesem Zeitpunkt in Verkehr gewesen. Ausweislich der G-BA-Homepage datieren die einzelnen Nutzendossiermodule zu Riociguat vom 24.04.2014 und sind demzufolge nicht fristgemäß zu dem in § 2 Abs. 1 AM-NutzenV genannten Zeitpunkt eingereicht worden.</b></p> <p>Begründung: Bei Riociguat (Adempas®) handelt es sich um ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff nach § 2 Abs. 1 Arzneimittel-Nutzenverordnung (AM-NutzenV). Gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 1 der gleichen Verordnung ist das Nutzenbewertungsdossier für Riociguat spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens zu übermitteln. Dies entspricht jedoch</p>	<p>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.</p>

Stellungnehmer: Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nicht vollständig der Legaldefinition in § 4 Abs. 17 des Gesetzes über den Verkehr mit Arzneimitteln (AMG), wonach insbesondere „die Abgabe an andere“ ein Inverkehrbringen darstellt. Dass das Gesetz für den Begriff des Inverkehrbringens in § 35 a Abs. 1 Satz 3 SGB V an den arzneimittelrechtlichen Begriff der Abgabe anknüpfen will, belegt die Bezugnahme der Gesetzesmaterialien auf § 29 Abs. 1 b AMG (vgl. BT-Drs. 17/2413, S. 21) und damit auf eine spezielle arzneimittelrechtliche Anzeigepflicht gegenüber der zuständigen Bundesoberbehörde. Da darüber hinaus weder das SGB V noch die AM-NutzenV eine eigenständige Begriffsdefinition des Inverkehrbringens enthalten, wird die arzneimittelrechtliche Begrifflichkeit auch nicht durch spezielle sozialrechtliche Kriterien überlagert. Die Anknüpfung der Verfahrensordnung des G-BA an die Listung in der Lauer-Taxe verbessert die Operationalisierbarkeit des Begriffes des Inverkehrbringens, kann aber aufgrund der beschränkten Regelungsbefugnis des G-BA nach § 35 a Abs. 1 Satz 8 SGB V nicht von den gesetzlichen Vorgaben abweichen.</p> <p>Im Falle von Adempas® erfolgte die Aufnahme in die Lauer-Taxe zum 01.05.2014 [2], das Arzneimittel selbst war jedoch nachweislich abgerechneter Rezepte mindestens zum 02.04.2014, d.h. bereits vor Aufnahme in die Lauer-Taxe verfügbar und ist demnach nach § 4 Abs. 17 AMG ab diesem Zeitpunkt in Verkehr gebracht worden [3]. Ausweislich der G-BA-Homepage (Zugriff am 01.08.2014) datieren die einzelnen Nutzendossiermodule zu Riociguat vom 24.04.2014, so dass frühestens zu diesem Zeitpunkt die Dossievorlage erfolgt sein wird.</p> <p>Actelion stellt fest, dass das Nutzendossier von Riociguat (Adempas®) demnach nicht fristgemäß zu dem in § 2 Abs. 1 AM-NutzenV genannten Zeitpunkt eingereicht wurde. In diesem Zusammenhang weist Actelion ebenfalls darauf hin, dass der nach § 130b Abs. 1 SGB V in Zukunft noch zu verhandelnde Erstattungsbetrag von Riociguat (Adempas®)</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
ebenfalls gemäß § 130b Abs. 3a Satz 2 ab dem 13. Monat <b>nach dem erstmaligen Inverkehrbringen</b> gilt.	
<p><b>Stellungnahme:</b></p> <p><b>Der G-BA führt in der Nutzenbewertung von Riociguat aus, dass er der Einschätzung der EMA zu Studien in der PAH insofern folgt, dass der Analyse klinischer Endpunkte eine höhere Relevanz beizumessen ist als der Veränderung der körperlichen Leistungsfähigkeit gemessen mit Hilfe des Sechs-Minuten-Gehtests. Diese Auffassung wird von Actelion vollständig unterstützt.</b></p> <p><b>Da der Nachweis einer signifikanten Verbesserung der Mortalität in der PAH mit großen methodischen Schwierigkeiten versehen ist, hat sich unter Experten ein Konsensus herausgebildet, dass neue Arzneimittel in dieser Erkrankung anhand eines kombinierten Endpunkts, der die Zeit bis zum ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignis bestimmt, als nächst beste Alternative zur Mortalität untersucht werden sollten. Die Verwendung eines solchen Endpunktes als primären Endpunkt setzt jedoch voraus, dass ausschließlich klinisch- und patientenrelevante Komponenten kombiniert wurden, die zudem standardisiert und stringenten Kriterien erfasst werden. Die EMA empfiehlt weiterhin in ihrer Leitlinie zur Durchführung klinischer Studien in der PAH, dass entsprechende Studien mit kombinierten Morbiditäts-/Mortalitätseindpunkten als primärem Endpunkt über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten durchgeführt werden sollten.</b></p> <p>Begründung:</p> <p>Auf S.74 der Nutzenbewertung führt der G-BA aus, dass er der Einschätzung der European Medicines Agency (EMA) zur Relevanz der Veränderung der 6-Minuten-Gehdistanz (<i>six minute walking distance</i>,</p>	<p>b) <u>Erwachsene Patienten mit PAH</u></p> <p>Mortalität</p> <p>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.</p> <p>Im Riociguat-Arm traten 2 Todesfälle (0,8 %) auf, versus 3 (2,4 %) im Kontrollarm. Die Ergebnisse waren statistisch nicht signifikant.</p> <p>Morbidität</p> <p><i>Veränderung der 6MWD</i></p> <p>Der adjustierte Behandlungsunterschied<sup>3</sup> 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 &lt; 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 &lt; 0,0001). Das absolute Ausmaß der Verbesserung der körperlichen Belastungsfähigkeit wird als gering bewertet.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>6-MWD) in der PAH folgt. Dies bedeutet, dass auch der G-BA der Analyse klinischer Endpunkte eine höhere Relevanz beimisst als der Veränderung der körperlichen Leistungsfähigkeit gemessen mit Hilfe des Sechs-Minuten-Gehtests (<i>six minute walking test</i>, 6-MWT). Der G-BA untermauert seine Auffassung mit den Empfehlungen der Arbeitsgruppe "Endpunkte und Studiendesign" des 4. PH-Weltsymposium (Dana Point 2009; in der Nutzenbewertung als Leitlinie des American College of Cardiology beschrieben), die eine mangelnde Robustheit dieses Endpunktes sieht und daher empfiehlt, den Endpunkt zukünftig nicht mehr als primären Endpunkt in klinischen Studien in der PAH zu verwenden.</p> <p>Die Auffassung des G-BA, dass die 6-MWD aufgrund ihrer mangelnden Robustheit und der fehlenden Prognosefähigkeit für das Auftreten klinisch relevanter Ereignisse eine niedrigere Relevanz in der Bewertung von Arzneimitteln in der PAH besitzt als klinische Endpunkte, wird von Actelion vollständig unterstützt. Der G-BA definiert in der Nutzenbewertung von Riociguat jedoch nicht näher, welche Endpunkte er als klinisch relevant ansieht oder welche Endpunkte seiner Einschätzung nach eine höhere Relevanz als die 6-MWD besitzen.</p> <p>Da es sich bei der PAH um eine zurzeit unheilbare und letztlich zum Tode führende Erkrankung handelt, muss der Untersuchung der Mortalität zweifelsfrei eine besondere Relevanz beigemessen werden. Der direkte Nachweis einer signifikanten Verbesserung der Mortalität in einer seltenen Erkrankung wie der PAH und bei einer gleichzeitig relativ niedrigen Todesfallrate – die jährliche Sterblichkeitsrate für PAH liegt im Zeitalter moderner Behandlungsmethoden im Bereich von 8-15% [4] – ist jedoch als äußerst schwierig anzusehen.</p> <p>Im Gegensatz dazu verbessert ein kombinierter Endpunkt aus Morbiditäts- und Mortalitätsereignissen u. a. aufgrund der Erhöhung der Zahl der möglichen Ereignisse die Sensitivität und die statistische Aussage-</p>	<p><i>Änderung der WHO-/NYHA-Klasse</i></p> <p>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 (<math>p = 0,0033</math>) 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.</p> <p><i>Klinische Verschlechterung</i></p> <p>Der Behandlungseffekt im Endpunkt Zeit bis zur klinischen Verschlechterung war statistisch signifikant zugunsten von Riociguat (<math>p = 0,0046</math>). Auch die Inzidenz der Fälle klinischer Verschlechterung bis zum Ende der Behandlung nach 12 Wochen war statistisch signifikant zugunsten von Riociguat (<math>p = 0,0285</math>) 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</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>kraft einer Studie. Kombinierte Endpunkte, die aus klinisch und patientenrelevanten Komponenten zusammengesetzt sind, ermöglichen in seltenen Erkrankungen wie der PAH somit einen zeitnahen Zugang der Patienten zu neuen Medikamenten ohne jedoch die Aussagekraft der Studie durch die Verwendung klinisch wenig relevanter Surrogatendpunkte zu mindern. Darüber hinaus erlauben kombinierte Endpunkte Aussagen über die Wirksamkeit des Medikaments in der Langzeitbehandlung. In den Empfehlungen des 5. Weltsymposiums zur PH in Nizza 2013 wurden Kombinationsendpunkte aus Morbiditäts- und Mortalitätsereignissen neben Mortalität daher auch der höchsten Evidenzstufe für Endpunkte in randomisierten klinischen Studien in der PAH zugeordnet [5].</p> <p>Da eine direkte Untersuchung der Mortalität, wie oben geschildert, in der PAH nicht möglich ist, hat sich unter Experten ein Konsensus herausgebildet, nachdem neue Arzneimittel in Phase III-Studien anhand eines kombinierten Morbiditäts- und Mortalitätsendpunktes untersucht werden sollen [6, 7]. Dieser Konsens spiegelt sich insbesondere auch in der vom G-BA zitierten Leitlinie der EMA zur Durchführung klinischer Studien in der PAH wieder [8]. Als einzigen Endpunkt empfiehlt die EMA in dieser Leitlinie immer dann einen Morbiditäts-/Mortalitäts-Endpunkt als primären Endpunkt einer Studie, wenn das Ziel der Studie nicht nur die Erlangung einer Zulassung zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit ist, sondern wenn es nachzuweisen gilt, dass das zu untersuchende Arzneimittel die Zeit bis zum ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignis verlässlich verlängert.</p> <p>Die Verwendung eines solchen Endpunktes als primären Endpunkt in klinischen Studien der PAH setzt jedoch voraus, dass er ausschließlich aus klinisch und patientenrelevanten Ereignissen zusammengesetzt ist, die neben der Mortalität die Morbidität der Patienten – d. h. insbesonde-</p>	<p>zu.</p> <p><i>Veränderung der Dyspnoe und des Ermüdungsempfindens auf der Borg-Skala</i></p> <p>Der adjustierte Behandlungsunterschied<sup>3</sup> 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.</p> <p>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.</p>



Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>re die Verschlechterung des Gesundheitszustands – sensitiv und verlässlich erfassen können. Die Objektivität der einzelnen Endpunktkomponenten sollte zudem durch ein klinisches Komitee sichergestellt werden, das die Relevanz der einzelnen Ereignisse für den kombinierten Endpunkt bewertet [6-8].</p> <p>Die Leitlinie der EMA weist weiter daraufhin, dass eine Studiendauer von mindestens 6 Monaten üblicherweise notwendig ist, um eine Verbesserung in der Zeit bis zur klinischen Verschlechterung, d. h. bis zum ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignis nachzuweisen [8].</p>	<p>Lebensqualität</p> <p>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-Mittelwertdifferenz<sup>3</sup>: -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).</p> <p>Nebenwirkungen</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p> <p>Zusammengenommen kann hinsichtlich der Nebenwirkungen aufgrund der vorliegenden Ergebnisse keine Aussage zum Zusatznutzen hergeleitet werden.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH

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)
S. 11 (IQWiG, [9])	<p>Aussage des IQWiG:  <b>"4.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen</b>  <i>Der pU stellt richtigerweise fest, dass Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen nicht anfallen."</i></p> <p>Stellungnahme:</p> <p>Entsprechend Abschnitt 3.3.4 der Dossiervorlage des G-BA in Anlage II.5 des 5. Kapitel der VerfO sind sämtliche Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen im Nutzendossier anzugeben, bei denen entsprechend der Fachinformationen regelhaft Unterschiede zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestehen. Da die Nutzenbewertung von Orphan Drugs auf Grundlage des Komparators der Zulassungsstudie (hier: Placebo) durchgeführt wird, ist daher davon auszugehen, dass sämtliche in der Fachinformation genannten zusätzlichen Leistungen für die Bestimmung der Kosten relevant sind. Davon ausgenommen sind regelhafte Laborleistungen oder ärztliche Honorarleistungen, die im Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer kardiologischen Behandlung anfallen.</p> <p>Die Fachinformation von Adempas® beschreibt indes, dass die Anwendung von Riociguat während der Schwangerschaft kontraindiziert ist und Frauen während der Behandlung mit Riociguat</p>	<p><u>Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:</u></p> <p>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. Regelhafte 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.</p>

Stellungnehmer: Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH

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)
	<p>eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden müssen [10]. Der Grund hierfür liegt in den Ergebnissen tierexperimenteller Studien, die nahelegen, dass die Anwendung von Riociguat in der Schwangerschaft zu einer Schädigung des Embryos führen kann.</p> <p>Wenn eine solche Schädigung jedoch möglich ist, d. h. die Gefahr einer schwerwiegenden Schädigung des körperlichen oder geistig-seelischen Gesundheitszustandes besteht, besteht für die gesetzlichen Krankenkassen die Verpflichtung, die Kosten für Verhütungsmittel zu übernehmen bzw. zu erstatten (§ 27 SGBV in Verbindung mit BSG-Urteil vom 24.01.1990 – Az.: 3 RK 18/88).</p> <p>Die Kosten für eine wirkungsvolle Kontrazeption sind daher in der Bestimmung der Jahrestherapiekosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anzurechnen.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (2014): Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO - Wirkstoff: Riociguat [Zugriff: 01.08.2014]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-493/1\\_Nutzenbewertung%20G-BA\\_Riociguat.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-493/1_Nutzenbewertung%20G-BA_Riociguat.pdf).
2. Pharmazie.com (2014): ABDA-Datenbank: Aktuelle Meldungen (WEB) - Adempas(R) 0,5-/ 1-/ 1,5-/ 2-/ 2,5 mg Filmtabletten. [Zugriff: 08.08.2014]. URL: [www.pharmazie.com](http://www.pharmazie.com).
3. Actelion Pharmaceuticals GmbH (2014): Riociguat (Adempas®) - Auswertung der Verordnungen im Zeitraum März-Mai 2014 in den Datenbanken Insight Health Apothekenpanel und IMS Health LRx.
4. Humbert M, Gerry Coghlan J, Khanna D (2012): Early detection and management of pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Review*; 21(126):306-12.
5. Galie N, Corris PA, Frost A, Girgis RE, Granton J, Jing ZC, et al. (2013): Updated Treatment Algorithm of Pulmonary Arterial Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*; 62(25, Supplement):D60-D72.
6. McLaughlin VV, Badesch DB, Delcroix M, Fleming TR, Gaine SP, Galie N, et al. (2009): End points and clinical trial design in pulmonary arterial hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*; 54(1 Suppl):S97-107.
7. Gombert-Maitland M, Bull TM, Saggat R, Barst RJ, Elgazayerly A, Fleming TR, et al. (2013): New Trial Designs and Potential Therapies for Pulmonary Artery Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*; 62(25, Supplement):D82-D91.
8. European Medicines Agency - Committee for Medicinal Products for Human Use (2009): Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of pulmonary arterial hypertension [Zugriff: 21.05.2013]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/12/WC500016686.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/12/WC500016686.pdf).
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2014): Riociguat – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V. [Zugriff: 01.08.2014]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-494/2\\_Bewertung%20der%20Therapiekosten%20und%20Patientenzahlen%20IQWiG\\_Riociguat.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-494/2_Bewertung%20der%20Therapiekosten%20und%20Patientenzahlen%20IQWiG_Riociguat.pdf).
10. Bayer Vital GmbH (2014): Adempas® 2,5 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: März 2014 [Zugriff: 08.08.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

#### 5.4 Stellungnahme der Medac GmbH

Datum	19.08.2014
Stellungnahme zu	Riociguat/ Adempas® (2014-05-01-D-103)
Stellungnahme von	Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1) Das Unternehmen Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH nimmt Stellung zum Nutzenbewertungsverfahren des Wirkstoffs Macitentan als pharmazeutischer Hersteller der Wirkstoffe bzw. Arzneimittel</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Azathioprin (Azamedac®),</li><li>• Leflunomid (Leflunomid medac),</li><li>• Methotrexat (metex®, MTX medac, Methotrexat medac),</li><li>• Sulfasalazin (Sulfasalazin medac),</li><li>• Sildenafil (Sildenafil medac).</li></ul> <p>Der Wirkstoff Sildenafil wird sowohl in dem zur Bewertung eingereichten Dossier des pharmazeutischen Unternehmers Bayer <b>[2]</b> <b>[3]</b> als auch im entsprechenden Bericht des G-BA <b>[4]</b> und in der IQWiG Bewertung <b>[5]</b> angeführt.</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>2) Der Hersteller stellt in seinem Nutzendossier <b>[2, 3]</b> dar, dass die Mehrheit der eingeschlossenen Patienten litt an idiopathischer PAH</p> <p>(58,7% in der Riociguat-1,0-2,5 mg-Gruppe, 66,7% in der Placebo-Gruppe, 61,9% Riociguat-1,0-1,5mg-Gruppe), die übrigen an PAH assoziiert mit Bindegewebserkrankungen (28,0% in der Riociguat-1,0-2,5 mg-Gruppe, 19,8% in der Placebo-Gruppe, 23,8% Riociguat-1,0-1,5mg-Gruppe) <b>[3]</b>. Diese hohe Rate hat letztlich zur Folge, dass die Behandlung der PAH erschwert wird und eine</p>	<p>Bei PAH wurden Studien mit Riociguat hauptsächlich bei folgenden Formen durchgeführt: idiopathische oder hereditäre PAH und PAH in Assoziation mit Bindegewebskrankheiten.</p> <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Verbesserung des Allgemeinzustandes des Patienten nur erschwert möglich ist.“</p> <p>Der Begriff Bindegewebserkrankungen umfasst eine Reihe verschiedener Erkrankungen, deren einendes Merkmal ist, dass sie hauptsächlich das Bindegewebe des Körpers betreffen. Neben der Haut, den Gelenken, den Bändern und den Muskeln beeinträchtigen sie jedoch auch die Funktion innerer Organe. Im Verlauf von Bindegewebserkrankungen wie z. B. der systemischen Sklerose kommt es im Körper zum Umbau und zur Proliferation des Bindegewebes.</p> <p>Die Wirkstoffe Azathioprin, Leflunomid, Methotrexat und Sulfasalazin bilden die Eckpfeiler der Basistherapie in der Behandlung von Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises. Hierzu zählen unter anderem Rheumatoide Arthritis, Systemische Sklerose oder Systemischer Lupus erythematodes.</p> <p>Grundsätzlich sollten die Studienteilnehmer eine medizinisch erforderliche Medikation beibehalten, so sie nicht dezidiert ein Ausschlusskriterium darstellte. <b>[3]</b></p> <p>Zusätzlich war die Teilnahme an einem unterstützenden körperlichen Trainingsprogramm war in der Vorbeobachtungs- und Behandlungsphase nicht erlaubt. <b>[2]</b></p>	
<p>3) Das Unternehmen Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH als pharmazeutischer Hersteller der Wirkstoffe bzw. Arzneimittel</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Azathioprin (Azamedac®),</li> </ul>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>



Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"><li>• Leflunomid (Leflunomid medac),</li><li>• Methotrexat (metex®, MTX medac, Methotrexat medac),</li><li>• Sulfasalazin (Sulfasalazin medac),</li></ul> regt daher im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens weiterführende Informationen zur Komedikation oben genannter Wirkstoffe bei der Anwendung des Wirkstoffs Riociguat von Erkrankten mit „PAH in Assoziation mit Bindegewebserkrankungen“ an	
4) Es handelt sich bei der pivotalen Studie PATENT-1 um eine randomisierte, placebo- kontrollierte, multizentrische, multinationale, doppelblinde, pivotale Parallelgruppen-Studie der Phase III <b>[1]</b> mit einem dreiarmligen Design, in der die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit dreimal täglich 1,0-2,5 mg Riociguat, bzw. 1,0-1,5mg Riociguat gegenüber Placebo über eine 12-wöchige Behandlungsdauer untersucht wurde. Wieso wurde diese Studie als eine placebo-kontrollierte Zulassungsstudie konzipiert, obwohl zugelassene Wirkstoffe in dieser Indikation (PAH) existieren?	<p>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.</p> <p>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 Studiedauer von 12 Wochen ebenfalls beeinträchtigt.</p> <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
5) Es gibt mehrere Wirkstoffe, die in der Behandlung der PAH zugelassen sind (u.a. Sildenafil). Hier ist aus den Unterlagen nicht ersichtlich, wieso ein Riociguat einen Orphan-Drug Status erhalten hat.	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.
.	

**Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

keine Stellungnahme

## Literaturverzeichnis

- [1] Riociguat for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension; Hossein-Ardeschir Ghofrani, M.D., Nazzareno Galiè, M.D., Friedrich Grimminger, M.D., Ekkehard Grünig, M.D., Marc Humbert, M.D., Zhi-Cheng Jing, M.D., Anne M. Keogh, M.D., David Langleben, M.D., Michael Ochan Kilama, M.D., Arno Fritsch, Ph.D., Dieter Neuser, M.D., and Lewis J. Rubin, M.D. for the PATENT-1 Study Group; N Engl J Med 2013; 369:330-340
- [2] Bayer Vital Deutschland GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Riociguat (Adempas®). Modul 4A, o.O. 2014
- [3] Bayer Vital Deutschland GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Riociguat (Adempas®).. Modul 4B, o.O. 2014
- [4] Gemeinsamer Bundesausschuss, Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Riociguat, August 2014
- [5] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Riociguat – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V Nutzenbewertung. Dossierbewertung, Köln Juli 2014 (= IQWiG-Berichte Nr. 228)

## 5.5 Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Datum	21. August 2014
Stellungnahme zu	Riociguat / Adempas®
Stellungnahme von	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG Prinzregentenplatz 9 81675 München

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bei Arzneimitteln zur Behandlung von seltenen Erkrankungen gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt; der G-BA beschließt lediglich über das Ausmaß des Zusatznutzens. Vor diesem Hintergrund wäre es dringend erforderlich, dass im Bewertungsbericht des G-BA zum Wirkstoff Riociguat vom 01.08.2014 die Studienergebnisse im Hinblick auf die Vorgaben der Kategorisierung des Zusatznutzens in der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung §7 Abs. 7 interpretiert würden. Die zusammenfassende Bewertung in Tabelle 27 gibt keinerlei Auskunft darüber, wie der G-BA die Studienergebnisse hinsichtlich des Ausmaßes des Zusatznutzens interpretiert. Eine solche Information erscheint für die Durchführung des Stellungnahmeverfahrens grundsätzlich erforderlich.</p> <p>Dies wird besonders deutlich an der Einschätzung des primären Endpunktes der vom pU vorgelegten Studien – der absoluten Veränderung der 6-Minuten-Gehstrecke. Grundsätzlich folgt der G-BA der Einschätzung des pU, dass dieser Endpunkt ein Maß für die Belastbarkeit des Patienten darstellt und im Zusammenhang mit der Ausübung von Aktivitäten des täglichen Lebens steht. Zudem befindet der G-BA den Schwellenwert von 40m als Responderkriterium als angemessen. Da die Belastbarkeit der Patienten mit PAH ein patienten-relevanter klinischer Aspekt der PAH ist, allerdings schränkt der G-BA in Abschnitt 3.2.1 den primären Endpunkt die Aussagekraft gegenüber anderen klinischen Endpunkten generell ein.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p> <p>b) <u>Erwachsene Patienten mit PAH</u></p> <p>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.</p> <p>Morbidität</p>

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Es ist für Stellungnehmer aus dem Bewertungsbericht nicht ersichtlich, welches Ausmaß des Zusatznutzens der G-BA Riociguat diesem und anderen Endpunkten zumisst.</p>	<p><i>Veränderung der 6MWD</i></p> <p>Der adjustierte Behandlungsunterschied<sup>3</sup> 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]; <math>p &lt; 0,0001</math>). 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]; <math>p &lt; 0,0001</math>). Das absolute Ausmaß der Verbesserung der körperlichen Belastungsfähigkeit wird als gering bewertet.</p> <p><i>Änderung der WHO-/NYHA-Klasse</i></p> <p>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 (<math>p = 0,0033</math>) 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.</p> <p><i>Klinische Verschlechterung</i></p> <p>Der Behandlungseffekt im Endpunkt Zeit bis zur klinischen Verschlech-</p>

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>terung war statistisch signifikant zugunsten von Riociguat (<math>p = 0,0046</math>). Auch die Inzidenz der Fälle klinischer Verschlechterung bis zum Ende der Behandlung nach 12 Wochen war statistisch signifikant zugunsten von Riociguat (<math>p = 0,0285</math>) 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.</p> <p><i>Veränderung der Dyspnoe und des Ermüdungsempfindens auf der Borg-Skala</i></p> <p>Der adjustierte Behandlungsunterschied<sup>3</sup> war statistisch signifikant zugunsten von Riociguat (LS-Mittelwertdifferenz: -0,53; 95 % KI: [-0,89; -0,17]; <math>p = 0,0022</math>). 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:</p>



Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>[1,271; 3,202]; <math>p = 0,0023</math>). Die Veränderung der Dyspnoe und des Ermüdungsempfindens auf der Borg-Skala wird absolut gesehen als gering bewertet.</p> <p>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.</p> <p>Lebensqualität</p> <p>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-Mittelwertdifferenz<sup>3</sup>: -6,17; 95 % KI: [-9,79; -2,54], <math>p = 0,0019</math>). 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]; <math>p = 0,0063</math>] für die physische Domäne; für die emotionale Domäne OR: 1,701; 95 % KI: [1,015; 2,852]; <math>p = 0,0392</math>).</p>

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Nebenwirkungen</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Zusammengenommen kann hinsichtlich der Nebenwirkungen aufgrund der vorliegenden Ergebnisse keine Aussage zum Zusatznutzen hergeleitet werden.</p> <p>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 therapierele-</p>

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>vanten Nutzens bewertet. Vor diesem Hintergrund ist eine Einstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens als beträchtlich nicht gerechtfertigt.</p> <p>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.</p>
<p>Es ist positiv hervorzuheben, dass der G-BA – im Gegensatz zum IQWiG in dessen jüngsten Bewertungsberichten – in seinem Bewertungsbericht den internationalen Standards der Gesundheitsökonomie folgt und die Daten zum EQ-5D prinzipiell als verwertbar zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität einstuft. Damit wird die Relevanz des validen generischen Lebensqualitätsmessinstrumentes EQ-5D für Nutzenbewertungen bestätigt.</p>	<p>a) <u>Erwachsene Patienten mit CTEPH</u></p> <p>Lebensqualität</p> <p>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 berechnet<sup>1</sup>. 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 Herzinfarkt, Arthrose oder Reizdarmsyndrom) ist die klinische Relevanz dieser mittleren MID für die Indikationen CTEPH bzw. PAH fraglich.</p>

<sup>1</sup> 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.

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Lebensqualität gemessen mit dem EQ-5D verbesserte sich statistisch signifikant im Riociguat-Arm im Vergleich mit dem Placebo-Arm (LS-Mittelwertdifferenz<sup>3</sup>: 0,13; 95 % KI: [0,06; 0,21]; <math>p &lt; 0,0001</math>). 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]; <math>p &lt; 0,0001</math>).</p> <p>b) <u>Erwachsene Patienten mit PAH</u></p> <p>Lebensqualität</p> <p>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-Mittelwertdifferenz<sup>3</sup>: -6,17; 95 % KI: [-9,79; -2,54], <math>p = 0,0019</math>). 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]; <math>p = 0,0063</math>] für die physische Domäne; für die emotionale Domäne OR: 1,701; 95 % KI: [1,015; 2,852]; <math>p = 0,0392</math>).</p>

**Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

keine Stellungnahme

## 5.6 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.08.2014
Stellungnahme zu	Riociguat/Adempas®
Stellungnahme von	vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin <i>Dr. Ch.-Markos Dintsios / Tina Orben</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Einleitung, Hintergrund &amp; Bewertung</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 01.08.2014 die von ihm selbst durchgeführte Nutzenbewertung für das Orphan-Arzneimittel Riociguat (Adempas®) von Bayer Vital GmbH veröffentlicht. Die Bewertung der Therapiekosten und der Zielpopulationsgrößen erfolgte durch das IQWiG.</p> <p>Riociguat ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten der WHO Funktionsklassen (FK) II bis III mit einer inoperablen chronischen thromboembolischen pulmonalen Hypertonie (CTEPH), persistierender oder rezidivierender CTEPH nach chirurgischer Behandlung, zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Ebenso ist Riociguat als Monotherapie oder in Kombination mit Endothelin-Rezeptorantagonisten indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklassen (FK) II bis III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Entsprechend der Fachinformation wurde die Wirksamkeit in einer PAH-Population einschließlich Ätiologien einer idiopathischen oder hereditären PAH oder einer mit einer Bindegewebserkrankung assoziierten PAH nachgewiesen.</p> <p>Die Nutzenbewertung des G-BA fußt auf zwei pivotalen randomisierten placebo-kontrollierten Studien (CHEST-1 im Anwendungsgebiet CTEPH und PATENT-1 im Anwendungsgebiet PAH).</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Auf Studienebene geht der G-BA von einem niedrigen Verzerrungspotenzial für beide Studien aus. Die anderen eingereichten Studien 12166, CHEST-2 und PATENT-2 werden lediglich supportiv berichtet.</p> <p>Die Nutzenbewertung enthält eine zusammenfassende endpunktbezogene Darstellung der Studienergebnisse. Darin stellt der G-BA keinen Unterschied hinsichtlich der Gesamtmortalität fest. Für den primären Endpunkt „absolute Veränderung der 6-MWD (6-Minuten-Gehstrecke) zu Monat 6“ werden statistisch signifikant positive Effekte für Riociguat mit einem niedrigen Verzerrungspotential festgestellt: Mittelwertdifferenz von 45,69 Meter (95 %-KI 24,74 bis 66,63) bei CTEPH sowie 35,78 Meter (95 %-KI 20,06 bis 51,51) bei PAH. Statistisch signifikant positive Effekte für Riociguat sieht der G-BA zudem in beiden Anwendungsgebieten für folgende Endpunkte: Änderung der WHO-Funktionsklasse, Zeit bis zur klinischen Verschlechterung (nur bei PAH), Veränderung der Dyspnoe und des Ermüdungsempfindens auf der Borg-Skala, 6-MWD: Verbesserung um mindestens 40 Meter.</p> <p>In der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität enthält die zusammenfassende Darstellung statistisch signifikante positive Effekte mit einem niedrigen Verzerrungspotential: Veränderung der Lebensqualität gemäß EQ-5D Index für CTEPH sowie Veränderung der Lebensqualität gemäß „Living with pulmonary hypertension“ (LPH)-Fragebogen bei PAH.</p> <p>Bei den aufgeführten unerwünschten Ereignissen sieht der G-BA keine signifikanten Unterschiede: mindestens 1 unerwünschtes Ereignis, mindestens 1 schweres unerwünschtes Ereignis, zu einer Unterbrechung der Behandlung führende unerwünschte Er-</p>	



Stellungnehmer: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>eignisse, Hypertonie sowie Hämorrhagie.</p> <p>Die Nutzenbewertung enthält im Abschnitt 2.6 eine ausführliche Darstellung von Subgruppenanalysen, wobei der G-BA wiederholt die Klassifikation des IQWiG zur Einteilung in Belege (<math>p &lt; 0,05</math>) und Hinweise (<math>p &lt; 0,20</math>) für Effektmodifikationen übernimmt. Für eine Reihe potenzieller Modifikatoren (z.B. CTEPH Klassifikation, WHO-Klassifikation, Geschlecht) stellt der G-BA entweder Belege oder Hinweise für verschiedene Endpunkte fest. Eine kritische Würdigung zur Relevanz dieser Ergebnisse findet auch bei dieser Orphan-drug Bewertung nicht statt.</p> <p>Nach § 35a SGB V gilt der Zusatznutzen eines Arzneimittels für seltene Leiden durch die Zulassung als belegt. Grundlage der Bewertung sind die Zulassungsstudien. Zum Ausmaß des Zusatznutzens hat der G-BA in der vorliegenden Nutzenbewertung auch diesmal, wie schon bei anderen Orphan-Arzneimitteln, seine Aussage vorenthalten und entscheidet darüber in seiner noch ausstehenden Beschlussfassung. Der Hersteller leitet aus den Daten der eingereichten pivotalen RCTs CHEST-1 und PATENT-1 einen beträchtlichen Zusatznutzen für die jeweilige Zielpopulation ab.</p>	
<p><b>Hinweise auf Effektmodifikation und Interpretation der präferenzbasierten gesundheitsbezogenen Lebensqualität</b></p> <p>Nach Auffassung des vfa werden bei anderen internationalen HTA-Agenturen Interaktionstests mit einem Hinweis auf einem Effektmodifikator bei <math>p = 0,2</math> in ihrer Operationalisierung nicht als relevant gedeutet. Interaktionstest finden primär Eingang in der</p>	<p>a) <u>Erwachsene Patienten mit CTEPH</u></p> <p>Lebensqualität</p> <p>Der patientenrelevante Endpunkt Lebensqualität wurde mit dem generischen EQ-5D Fragebogen und einem krankheitsspezifischen Instru-</p>

Stellungnehmer: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bewertung von Medizintechnologien (darunter auch Arzneimittel), wenn der p-Wert <math>\leq 0,05</math> ist, was auch zu den Standards der evidenzbasierten Medizin zuzurechnen ist. Die vom IQWiG umgesetzte Unterteilung in Hinweis und Beleg auf Effektmodifikation ist bei der Bewertung von Arzneimitteln für seltene Krankheiten auch nicht zielführend, da aufgrund der hier vorliegenden kleinen Studien die entsprechenden, auf Basis eines Effektmodifikators unterteilten Subpopulationen und des hiermit umgesetzten post hoc slicings kaum statistisch signifikante Wirksamkeitsergebnisse liefern können. Wenn schon der Hinweis auf einen Effektmodifikator für nicht seltene Erkrankungen kaum zielführend erscheint und auch so nicht international gelebt wird, ist dieses Vorgehen im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von Orphan drugs aus oben genannten Gründen noch weniger gerechtfertigt.</p> <p>Hinsichtlich der Interpretation des generischen Indexinstrumentes zur Erhebung der präferenzbasierten Lebensqualität EQ-5D scheint der G-BA einem Missverständnis zu unterliegen, das möglicherweise aus der irrtümlichen psychometrischen und nicht erwartungsnutzentheoretischen Interpretation dieses Instrumentes durch das IQWiG herrührt (beispielsweise in den frühen Nutzenbewertungen von Crizotinib, Regorafenib, Afatinib usw.). So wird auf Seite 37f. in Tabelle 13 (Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Lebensqualität) und neben der Überschrift Einschätzung zur Qualität und Patientenrelevanz bei der Definition und</p>	<p>ment, 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 berechnet<sup>1</sup>. 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 Herzinfarkt, Arthrose oder Reizdarmsyndrom) ist die klinische Relevanz dieser mittleren MID für die Indikationen CTEPH bzw. PAH fraglich.</p> <p>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</p>

<sup>1</sup> 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.

Stellungnehmer: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Erhebung des Endpunkts Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EQ-5D vom G-BA Folgendes festgehalten: <i>Der EQ-5D ist ein häufig genutzter, valider, generischer Gesundheitsfragebogen, der die selbstberichtete Lebensqualität eines Patienten in einer eindimensionalen Maßzahl von 5 (sehr gut) bis 15 (extrem niedrig) ausdrückt. Der Gesundheitszustand wird in fünf Dimensionen beschrieben: Beweglichkeit und Mobilität, die Fähigkeit, für sich selbst zu sorgen, alltägliche Tätigkeiten (z. B. Arbeit, Studium, Hausarbeit, Familie, Freizeit), Schmerzen und körperliche Beschwerden, Angst und Niedergeschlagenheit. Der EQ-5D-Fragebogen 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 umgerechnet werden. In den Studien wurde der EQ-5D 3L genutzt, bei dem die Antworten auf einer 3-Punkte-Likert-Skala erfasst werden, im Gegensatz zum EQ-5D mit 5-Punkte-Likert-Skala. Die MID für den EQ-5D wird allgemein mit 0,074 angegeben (Walter et al., 2005) und weiter auf Seite 73 unter der Überschrift Lebensqualität: Der patientenrelevante Endpunkt Lebensqualität wurde mit dem EQ-5D und dem LPH-Fragebogen erfasst. Der EQ-5D ist ein häufig genutzter, valider, generischer Gesundheitsfragebogen, der die selbstberichtete Lebensqualität eines Patienten in einer eindimensionalen Maßzahl von 5 (sehr gut) bis 15 (extrem niedrig) ausdrückt.</i> Der vfa merkt dazu an, dass der EQ-5D als generisches Indexinstrument zur Bestimmung der präferenzbasierten Lebensqualität mit seinen fünf Dimensionen in jeweils drei oder fünf Ausprägungen weder psychometrisch interpretiert wird noch einen</p>	<p>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.</p> <p>Die Lebensqualität gemessen mit dem EQ-5D verbesserte sich statistisch signifikant im Riociguat-Arm im Vergleich mit dem Placebo-Arm (LS-Mittelwertdifferenz<sup>3</sup>: 0,13; 95 % KI: [0,06; 0,21]; p &lt; 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 &lt; 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.</p> <p>b) <u>Erwachsene Patienten mit PAH</u></p> <p>Lebensqualität</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>dimensionsbezogenen Summenscore enthält, mit Werten zwischen 5 (sehr gut) bis 15 (extrem niedrig). Darüber hinaus sind die Ausprägungen (3 oder 5 Level Versionen) auch keine eigentlichen Likert-Skalen. Vielmehr handelt es sich hier um eine mittels der fünf Dimensionen über drei Ausprägungen Zustandsbeschreibung von <math>3^5=243</math> Gesundheitszuständen (beim EQ-5D 5L <math>5^5=3125</math> Gesundheitszustände), die regressionsrechnerisch über ein Time Trade Off (TTO) Verfahren (Dolan et al. 1995) zur Einzelerhebung des jeweiligen Gesundheitszustandes an Bezugsbevölkerungen ermittelt und validiert werden. Seine Werteausprägungen (Nutzwerte, engl. utilities) folgen einer Skala von 0 (schlechtester möglicher Gesundheitszustand, gleichzusetzen mit dem Tod) und 1 (best-möglicher Gesundheitszustand) und nicht über Summen-scores auf der Dimensionsebene <math>5 \times 1</math> für den Gesundheitszustand 11111 (5 = sehr gut laut Bezeichnung des G-BA) und <math>5 \times 3</math> für den Gesundheitszustand 33333 (15 = extrem niedrig laut Bezeichnung des G-BA). Um dies auch anschaulich zu erläutern, werden hier die Gesundheitszustände 11112, 11121, 11211, 12111 und 21111 aus der deutschen Validierungsstudie von Greiner (Greiner et al. 2005) auf Basis der hinterlegten Regressionsrechnung kalkuliert und verglichen. Alle haben die identische Summe von 6, aber da es sich nicht um einen Summenscore handelt, sind die entsprechenden Nutzwerte von Interesse. Diese sehen wie folgt aus: für 11112: 0,999; für 11121: 0,887; für 11211: 0,999; für 12111: 0,912; für 21111: 0,900. Die entsprechenden regressionsrechnerisch über das hinterlegte TTO-Verfahren ermittelten Nutzwerte nehmen somit eine Spannweite von 0,887 bis 0,999 ein und sind demnach nicht identisch,</p>	<p>Riociguat-Arm im Vergleich zu einer Verschlechterung um 0,36 Punkte im Placebo-Arm (LS-Mittelwertdifferenz<sup>3</sup>: -6,17; 95 % KI: [-9,79; -2,54], <math>p = 0,0019</math>). 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]; <math>p = 0,0063</math>] für die physische Domäne; für die emotionale Domäne OR: 1,701; 95 % KI: [1,015; 2,852]; <math>p = 0,0392</math>).</p>

Stellungnehmer: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>wie ein missverständlicher weise angesetzter Summenscore von 6 suggerieren würde. Mit einer Differenz von 0,112 Nutzwerten inkludiert diese Spannweite bereits eine mittlere MID von 0,074 für den EQ-5D nach Walters et al. 2005, so dass die entsprechenden Gesundheitszustände in ihrer Lebensqualitätsbewertung merklich auseinander liegen. Da der EQ-5D als weit verbreitetes und somit etabliertes sowie valides Erhebungsinstrument zur Erfassung der Lebensqualität gilt, möchte der vfa anregen, dass das IQWiG und der G-BA sich mit seiner genaueren Interpretation näher befassen, um missverständliche, eher psychometrisch ausgerichtete Fehldeutungen von erwartungsnutzentheoretisch fundierten indirekten generischen Lebensqualitätsindexinstrumenten (neben dem EQ-5D betrifft dies zumindest auch SF6D, HUI Mark I, II &amp; III sowie die QWB-S) in Zukunft zu vermeiden. Dies auch in Anbetracht der Tatsache, dass bei anderen internationalen HTA-Agenturen Nutzwerte sehr wohl im Rahmen ihrer Bewertungen ohne Beanstandungen eingehen und eine sehr große Erfahrung darüber gesammelt werden konnte, was letztere zurecht als Teil der im § 35a SGB V und in der AM-NutzenV vorgesehenen internationalen Standards der Gesundheitsökonomie hat werden lassen.</p>	

**Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

keine Stellungnahme

## **Literaturverzeichnis**

Greiner W., Claes C., Busschbach JJV., Graf von der Schulenburg J.-M. Validating the EQ-5D with time trade off for the German population. *Eur J Health Econom* 2005, 6:124–130.

Dolan P., Gudex C., Kind P., Williams A., A Social Tariff for EuroQol: Results from a UK General Population Survey. The University of York. Centre for Health Economics. Discussion Paper 138. 1995.

## D. Anlagen

### 1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Riociguat

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 8. September 2014  
von 13.31 Uhr bis 14.34 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



Angemeldete Teilnehmer der Firma **Bayer Vital GmbH:**

Frau Dr. Schau  
Herr Dr. Schwenke  
Herr Peters  
Herr Dr. Mundhenke

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH:**

Herr Dr. Schneider  
Frau Jägel

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **Medac Gesellschaft für Spezialpräparate mbH:**

Herr Dr. Erdmann

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG:**

Herr Dr. Gerards

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Frau Orben  
Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 13.31 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen zur mündlichen Anhörung im Rahmen eines schriftlichen Stellungnahmeverfahrens Frühe Nutzenbewertung eines Orphans, das zur Behandlung der PAH und CTEPH eingesetzt wird. Wir haben – das ist die Basis für unsere heutige mündliche Anhörung – eine Nutzenbewertung der Fachberatung Medizin des hiesigen Hauses vom 1. August 2014 vorliegen, über die wir uns etwas intensiver unterhalten sollten, unterhalten müssen. Wir haben hier im Prinzip die Feststellung, dass in beiden Indikationen der Endpunkt der 6-Minuten-Gehstrecke nur sehr knapp klinisch relevant ist, wenn man von einer Relevanzschwelle von 41 Metern ausgeht, wir finden in der Dossierbewertung den Hinweis darauf, dass es hier keine Erfassung der Hospitalisierung gegeben hat, und wir müssen uns sicherlich mit der Fragestellung auseinandersetzen, wieso es nur Placebovergleiche und keine direkt vergleichenden Studien mit anderen zur Verfügung stehenden Wirkstoffen gibt. Dann haben wir einen Hinweis der Firma Actelion, dass die Dossiereinreichung nicht fristgerecht gewesen sei, da der Wirkstoff hier vor dem 1. Mai im Vertrieb gewesen sei. Das ist ein formales Argument, auf das wir dann vielleicht noch kurz eingehen sollten.

Es sind mehrere Stellungnahmen eingegangen, die ich der guten Ordnung halber nennen möchte. Zum einen hat selbstverständlich Bayer Vital Stellung genommen, dann Actelion, dann CSL Behring, GlaxoSmithKline, Medac Gesellschaft für Spezialpräparate mbH und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller. Wir haben heute hier Frau Dr. Schau, Herrn Dr. Schwenke, Herrn Peters und Herrn Dr. Mundhenke von Bayer Vital, Herrn Dr. Schneider und Frau Jägel von Actelion, Herrn Dr. Erdmann von Medac, Herrn Dr. Gerards von GlaxoSmithKline, Frau Orben und Herrn Dr. Rasch vom Verband forschender Arzneimittelhersteller. Seien Sie herzlich willkommen. Wieder der übliche Hinweis: Wir führen Wortprotokoll. Deshalb bitte jeweils vor Beiträgen Namen und entsendende Organisation oder Unternehmen benennen.

Meine Bitte an Bayer Vital wäre, kurz einzuführen und auf die in Rede stehenden zentralen Punkte einzugehen. Die Stellungnahmen haben wir alle gelesen. Insofern bedürfen die hier keiner erneuten Akklamation im altgriechischen Versmaß, wenngleich das sicher den kulturellen Horizont aller Personen hier bereichern könnte. Dann würden wir einfach Fragen zu den einzelnen Punkten stellen. Wer möchte beginnen? – Herr Peters, bitte schön.

**Herr Peters (Bayer Vital):** Guten Tag! Sehr geehrte Damen und Herren! Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Vielen Dank für die Einladung und auch dafür, dass wir hier heute noch einmal sprechen können. Die Firma Bayer saß zwar schon einige Male hier, aber bis auf Herrn Dr. Schwenke, unseren Statistiker, in anderer Besetzung. Ich möchte Ihnen daher noch Frau Dr. Schau und Herrn Dr. Mundhenke vorstellen, beide aus der medizinischen Abteilung bei uns bei Bayer. Ich bin aus dem Bereich Market Access und in dieser Funktion auch für das Nutzendossier und die vorliegende Stellungnahme verantwortlich.

Ich würde gern in den nächsten fünf bis zehn Minuten auf die beiden Indikationen, CTEPH und PAH, für die Riociguat zugelassen ist, eingehen, Ihnen dann die aus unserer Sicht zentralen Aspekte für die Nutzenbewertung näherbringen und schließlich den Zusatznutzen aus unserer Sicht herleiten.

Zunächst zu den beiden zugelassenen Indikationen, CTEPH und PAH. Beides sind Unterformen der pulmonalen Hypertonie, der PH, und beide unterscheiden sich in ihrer Ursache. Während bei der CTEPH eine Blockade der Lungenarterie vorliegt, die im Idealfall auch operativ entfernt werden kann, sodass eine Heilung möglich ist, ist das bei PAH nicht der Fall. Diese Blockade der Lungenarterie ist oft eine Folge der Lungenembolie. In diesem Fall ist es so, dass neu diagnostizierte Patienten zunächst einmal darauf überprüft werden, ob sie auch wirklich operabel sind oder nicht. Für nicht operable Patienten bzw. diejenigen Patienten, die nach einer Operation weiterhin CTEPH haben oder bei denen die CTEPH wiederkehrt, ist Riociguat die erste und auch die einzige zugelassene Therapie.

Bei der PAH liegen andere Ursachen für eine Erhöhung des Lungenhochdrucks vor. Diese Form der PAH gilt als nicht heilbar. Riociguat ist hier für die Unterformen idiopathische PAH, hereditäre PAH und für die bindegewebsassoziierte PAH zugelassen. Außerdem ist es die einzige zugelassene Therapie, die in Kombination mit einem Endothelin-Rezeptor-Antagonisten, mit einem ERA, zugelassen ist. Insofern ist Riociguat besonders relevant für diejenigen Patienten, die mit einer Monotherapie nicht ausreichend therapiert werden können bzw. die auf die bisherige Monotherapie nicht ausreichend ansprechen.

Beides sind seltene Erkrankungen. Wir haben die Zielpopulation, die im Dossier angegeben werden soll, also die im GKV-System rein theoretisch behandelbar wäre, mit knapp 3.100 für CTEPH und mit gut 2.400 für PAH angegeben. Wir sehen in den ersten Erfahrungen mit dem Präparat bei den Patienten, dass ungefähr 80 Prozent CTEPH-Patienten und ungefähr 20 Prozent PAH-Patienten sind; nur damit man die Größenordnung besser einordnen kann.

Beiden Indikationen gemein ist das Leitsymptom, nämlich eine massive Einschränkung der körperlichen Belastungsfähigkeit im Laufe der Erkrankung. Diese körperliche Belastungsfähigkeit wird in sogenannten WHO-Funktionsklassen erfasst. Das geht von WHO-Funktionsklasse I, wo keine Einschränkungen vorliegen, bis WHO-Funktionsklasse IV, wo keine körperliche Belastung ohne Beschwerden mehr möglich ist. Genau hier setzt Riociguat an, nämlich bei der Verbesserung der körperlichen Belastungsfähigkeit. Es ist das erste Präparat einer neuen Wirkstoffklasse, der sogenannten Stimulatoren der löslichen Guanylatcyc-lase oder kurz: SGC-Stimulatoren. Es hat ausdrücklich eine Zulassung zur Verbesserung der körperlichen Belastungsfähigkeit. Dieser Zulassungsstatus geht auf die guten Daten bezüglich der körperlichen Belastungsfähigkeit in den beiden Zulassungsstudien zurück. Hier wurde die 6-Minuten-Gehstrecke gemessen und signifikant verbessert und auch klinisch relevant verbessert. Das möchte ich Ihnen, wenn ich auf die zentralen Aspekte für die Nutzenbewertung aus unserer Sicht eingehe, nun kurz näherbringen.

Zunächst zur Morbidität. Wir sehen, dass die Zahl der Patienten, die sich um 40 Meter oder mehr verbessert haben – Sie haben gerade schon den klinisch relevanten Schwellenwert von 40 Metern angesprochen – unter Riociguat signifikant erhöht ist. Das bedeutet also, dass die Patienten eine spürbare Verbesserung ihrer Symptomatik erfahren. Das ist natürlich insbesondere für CTEPH-Patienten sehr wichtig und ein Riesenerfolg, weil bisher keine andere Therapie – es gab diverse Versuche – es geschafft es, eine Verbesserung der körperlichen Belastungsfähigkeit in einer randomisierten kontrollierten Studie nachzuweisen. Weiterhin sehen wir die WHO-Funktionsklassen. Auch diese haben sich signifikant verbessert. Die WHO-Funktionsklassen spiegeln direkt die körperliche Einschränkung des Patienten wider. Auch beim Borg-Dyspnoe-Score zur Messung der Atemnot wurde eine Verbesserung erzielt, die klinisch relevant war. Auch die Anzahl der Patienten, die eine Verbesserung um einen Punkt oder mehr hatten – das ist der Wert, der als klinisch relevanter Schwellenwert

gilt –, war signifikant erhöht. Demnach haben wir auch hier eine spürbare Linderung der Symptomatik. Im Übrigen ist dieser Endpunkt direkt nach der 6-Minuten-Gehstrecke erhoben worden. Das bedeutet, dass die Patienten nicht nur eine längere Gehstrecke in der Studie zeigten, sondern auch gleichzeitig die damit verbundene körperliche Belastung als weniger gravierend empfunden haben.

Wir sehen also beispielhaft drei Morbiditätsparameter, die im G-BA-Bericht aus unserer Sicht gar nicht wirklich kontrovers diskutiert worden sind, die, jeder für sich betrachtet, eine klinisch relevante und spürbare Verbesserung der Symptomatik bedeuten.

Zweitens sehen wir noch die Lebensqualität. Die Verbesserung der Morbidität spiegelt sich auch in der Lebensqualität wider. Hier sei beispielhaft gesagt, der EQ-5D, mit dem die Lebensqualität unter anderem erfasst worden ist, wurde in der CHEST-Studie signifikant verbessert und auch wiederum klinisch relevant verbessert. Das haben wir schon allein in der Mittelwertdifferenz, aber auch mittels Responderanalyse in der Stellungnahme nachgereicht. Auch der EQ-5D wurde im G-BA-Bericht so weit akzeptiert.

Drittens sehen wir die Sicherheit. Das Sicherheitsprofil ist unauffällig und ausgewogen. In der Gesamtschau profitieren daher die Patienten von einer Reihe von Vorteilen in der Morbidität und Lebensqualität, ohne dass diese positiven Effekte mit negativen Effekten bei der Sicherheit aufgewogen würden.

Das bringt mich zur Herleitung des Zusatznutzens. Die inoperablen CTEPH-Patienten bzw. die Patienten, die nach einer Operation eine weitergehende CTEPH haben oder bei denen diese wiederkehrt, haben nicht nur eine erstmalige zugelassene Therapie zur Verfügung, sondern auch gleich eine Therapie, die eine klinisch relevante Verbesserung in der Morbidität und in der Lebensqualität bringt. Für die PAH sehen wir in der PATENT-Studie signifikante und klinisch relevante Vorteile bezüglich Morbidität und Lebensqualität für den Patienten. Aus unserer Sicht rechtfertigt diese Verbesserung bezüglich Morbidität und Lebensqualität einen beträchtlichen Zusatznutzen, weil er eine spürbare Linderung der Symptomatik bedeutet.

Jetzt möchte ich gar nicht mehr weiterreden. Zunächst vielen Dank für die Aufmerksamkeit. Wir stehen für Ihre Fragen zur Verfügung.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank für diese komprimierte Einführung. – Fragen? – Bitte schön.

**Herr Rodewyk:** Sie haben vorhin gesagt, das Medikament sei ganz besonders für die Patienten, die mit anderen Substanzen nicht zurechtkommen, empfehlenswert. Sie machen aber Studien gegen Placebo, bei Patienten, bei denen man sagen kann, die sind nun sicherlich schwer krank. Wir haben heute Morgen schon darüber diskutiert, ob die Ethikkommissionen so etwas eigentlich durchgehen lassen. Warum haben Sie sich nicht gegen irgendwelche PDE-5-Hemmer, Bosentan oder sonst etwas, verglichen?

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön, Herr Peters.

**Herr Peters (Bayer Vital):** Eine sehr gute Frage. Die kann am besten unser Mediziner, Herr Dr. Mundhenke, beantworten.

**Herr Dr. Mundhenke (Bayer Vital):** Die Diskussion, gegen wen bzw. welchen Arm wir im Prinzip testen sollten, war tatsächlich eine sehr ausgedehnte auch mit den Zulassungsbehörden. Wir haben hier einen ganz neuen Wirkmechanismus, bei dem letztendlich die Placebokontrolle vom Studiendesign her gerechtfertigt erscheint. Die Substanzen, die Sie gerade angesprochen haben, das Sildenafil, ist innerhalb des NO-Systems sicherlich beheimatet. Die Abbauewege werden darüber gehemmt, während Sie bei SGC-Stimulation eine Syntheseverbesserung haben. Das heißt, Sie haben unterschiedliche Ansatzpunkte, die dort im Prinzip greifen und bei denen Sie im Studiendesign durchaus über eine Placebokontrolle nachdenken sollten, und diese ist auch durchgeführt worden.

Die Frage: Ist die Placebokontrolle in allen Armen im Prinzip überhaupt möglich gewesen?, haben wir mit Ja beantwortet, weil Sie zwei verschiedene Untergruppen haben, die Sie in PATENT untersucht haben. Die eine ist on top, also als Add-on-Therapie zu ERAs. Da gibt es noch überhaupt keine zugelassene Indikation. Das heißt, an dieser Stelle ist eine Placebokontrolle bzw. die Frage nach dem Komparator unklar. Was wollen Sie nehmen, wenn Sie keine Kombinationstherapie haben? Wie gesagt, für den naiven Arm habe ich Ihnen das ausgeführt. In der CTEPH-Studie gibt es auch keine andere Substanz, die zugelassen worden ist. Auch da gibt es letztendlich nur Empfehlungen, Klasse II b und Expertenempfehlungen. Auch da fällt letztendlich der Komparator einer Vergleichssubstanz aus diesen Gründen aus.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Reicht das, Herr Rodewyk? – Nein. Eine Nachfrage. Vielleicht kann dann auch Medac etwas dazu sagen, denn Sie hatten genau an diesem Punkt angesetzt und gesagt, es gibt durchaus Wirkstoffe, zumindest in der Indikation PAH, die als Vergleich hätten dienen können statt Placebo. Herr Rodewyk, bitte.

**Herr Rodewyk:** Eine Nachfrage. Es waren also alles völlig therapienaive Patienten, die sind nie vorher mit irgendetwas anderem behandelt worden, was abgesetzt worden ist?

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte?

**Frau Dr. Schau (Bayer Vital):** In der PATENT-Studie handelt es sich zum einen um therapienaive Patienten und zum anderen um Patienten, die in der Kombination vorbehandelt waren. In der CHEST-Studie hatten wir insgesamt immer therapienaive Patienten. Es gab ganz klare Ein- und Ausschlusskriterien, wie die Vorbehandlung eines Patienten hätte sein können. Ein Patient musste, wenn er vorbehandelt war, speziell bei PAH, eine bestimmte Karenzzeit vorher einhalten, wenn er in die Studie eingeschlossen werden sollte. Das war hier ganz wichtig.

Zur Frage: Placebo ja/nein? Wir haben das, wie mein Kollege Mundhenke schon ausführlich dargestellt hat, intensiv diskutiert, auch mit den Behörden. Man muss dabei bedenken, die Protokolle sind so geschrieben, dass wir bei PATENT ein 12-wöchiges Studiendesign und bei CHEST ein 16-wöchiges Studiendesign haben, also eine relativ kurze Zeit. Es gab klare Kriterien, nach denen eingeschlossen werden konnte. Die Patienten wurden natürlich ausführlich vorher aufgeklärt, sie mussten unterschreiben, sie wurden darauf hingewiesen, es wurde darauf geachtet, falls es zu einer Verschlechterung kommen sollte, was dann zu tun wäre. Diese Maßnahmen waren ganz klar im Protokoll eingefügt, um den ethischen Aspekten Rechnung zu tragen. Hinzu kommt, dass bei der Randomisierung, wenn man speziell die PATENT-Studie nimmt, in der wir einen Arm hatten, in dem bis maximal 2,5 mg therapiert

wurde, einen Arm bis maximal 1,5 mg und Placebo und das Verhältnis 4 : 2 : 1 war, insgesamt die Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient Placebo bekam, mit ungefähr 1 : 6 relativ gering war.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Meines Erachtens hat die EMA das aber doch kritisch gesehen, weil Sie eben so auf die Gespräche mit den Zulassungsbehörden abgehoben haben, wenn man den Endpunkt der 6-Minuten-Gehstrecke wählt und da einen Placebovergleich durchführt. Das ist das, was ich aus dem EPAR entnommen habe. Letztendlich habe ich daraus entnommen, Sie hätten schon einen direkten Vergleich zumindest bei der PAH durchführen können, dass Sie vielleicht einen Placeboarm mitlaufen lassen, aber ein dritter Vergleichsarm, ein Komparatorarm, wäre auch im Blick auf die Nutzenbewertung sicherlich gut gewesen.

**Herr Dr. Mundhenke (Bayer Vital):** Die Diskussion war sehr ausführlich. Wir haben gerade bei Therapien, die im Bereich Orphan Diseases stattfinden, immer die Frage, was aus hypothetischen Gründen und bei der Studiendurchführung möglich erscheint. Am Ende wäre ein Komparatorarm – wir haben es mit den Behörden besprochen –, der hinzugefügt worden wäre, dazu angetan gewesen, die Zahl der Patienten auf circa 2.700 zu erhöhen. Das wäre bei einer Orphan Disease – stellen Sie sich vor, schon alleine PATENT und CHEST waren über drei Jahre Durchführung mit knapp 400 bzw. 200 Patienten – ein Zeitraum gewesen, der am Ende des Tages in der Diskussion auch besprochen worden ist und dann dazu geführt hat, dass man sich doch auf das Design, das Ihnen vorliegt und das jetzt zur Diskussion steht, auch mit den Behörden geeinigt hat.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Mayer.

**Herr Dr. Mayer:** Auch mir geht es in meiner Frage um den Placebovergleich. Ganz verstehen kann ich es nicht. Sie haben jetzt einerseits die kurze Studienbehandlungsdauer angeführt, die es rechtfertigen würde. Wir haben an gleicher Stelle vor einigen Wochen ein Konkurrenzunternehmen hier sitzen gehabt, das gerade bei längeren Studien das Placebodesign gerechtfertigt hat, weil man Patienten nicht zumuten kann, eine vermeintlich nicht erwiesenermaßen wirksame Therapie über einen langen Zeitraum zu geben. Hier wäre gerade das Argument, zu sagen: Na ja, für zwölf Wochen ist ein Studiendesign placebokontrolliert vielleicht eher rechtfertigbar. Andererseits nicht erwiesenermaßen wirksame Therapien, wenn Sie das so bezeichnen würden, wären genauso rechtfertigbar.

Ich ziele darauf ab, dass das Dana Point Symposium das Ergebnis hatte, dass ERA, PDE-5-Inhibitoren, als damaliger Standard, noch bevor Ihre Studie gestartet hat, bezeichnet worden ist. Es liegen Empfehlungen des Dana Point Symposium vor, dass man diese beiden Substanzklassen heute bei FC-II- und FC-III-klassifizierten Patienten als Standard sieht. Deswegen frage ich mich schon, warum Sie eigentlich für diese Studie, die mindestens ein halbes Jahr, die andere ein Jahr später gestartet ist, dann trotzdem placebokontrolliert gewählt haben. Dies gilt auch im Hinblick auf die Studienergebnisse, bei denen man eher davon ausgehen muss, dass die kranken Placebopatienten den Unterschied gemacht haben. Das heißt, die, die vielleicht eine Therapie gebraucht hätten, haben eigentlich das große Delta zwischen Riociguat-behandelten Patienten und der Vergleichsgruppe ausgemacht. Aber, wie gesagt, hauptsächlich geht es mir darum, es lagen nicht von einer einschlägigen Fachgesellschaft, aber von einem Gremium, das alle paar Jahre wegen PAH zusammenkommt, zuletzt in Niz-

za, und Therapieempfehlungen ausspricht, Empfehlungen vor. Warum wurden diese Therapieempfehlungen, die klar vorlagen, nicht für Ihr Studiendesign berücksichtigt?

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Wer antwortet? – Herr Schwenke.

**Herr Dr. Schwenke (Bayer Vital):** Vielleicht darf ich methodisch kurz etwas dazu sagen. Die Diskussion mit der EMA ging auch darum, dass wir bei der PAH zwei Populationen haben, einmal die Therapienaiven, für die es auch adäquate aktive Komparatoren gäbe, und die Kombinationstherapie, wo es zu ERA nichts anderes gibt. Die Frage beim Aufsetzen des Studiendesigns war: Kann man beide Gruppen in eine Studie fassen und dann über beide Gruppen einen Rückschluss auf den Behandlungseffekt ziehen, oder muss man das auftrennen? Mit der EMA wurde darüber diskutiert. Bayer hat gesagt: Wenn man die Gruppen trennen würde und einmal eine Nichtunterlegenheitsstudie zu einem aktiven Komparator für die Behandlungsnativen und auf der anderen Seite für die Kombinationstherapie eine eigene Studie gemacht hätte, wären die Studien relativ groß geworden. Man hätte einfach die Patienten nicht gehabt, um wirklich alles fassen zu können. Innerhalb des Themenbereichs seltene Erkrankungen sind wir dann mit der EMA übereingekommen, das Studiendesign mit einem Komparator zu wählen, bei dem man beide Gruppen, die Therapienaiven und die in Kombinationstherapie, in einem primären Endpunkt zusammenfassen kann. Damit kommt man innerhalb einer Zeit mit einer Patientengruppe, die einschließbar ist, zu Ergebnissen. Herr Mundhenke hat es schon gesagt. Es hat schon so drei Jahre gedauert, die Patienten einzuschließen. Mit mehr Patienten wäre es natürlich noch entsprechend aufwendiger gewesen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Zufriedenstellend, Herr Mayer, oder haben Sie eine Nachfrage?

**Herr Dr. Mayer:** Es gab auch andere Studien, die zur gleichen Zeit gestartet sind, die eine Begleittherapie erlaubt haben. Das heißt, da wurden zum Beispiel PDE-5-Inhibitoren begleitend erlaubt, teilweise bei bis zu fast 50 Prozent der Patienten. Da war vorher die Kombinationstherapie nicht im Label mit drin, obwohl es sich im Nachhinein herausgestellt hat, es gibt keinen Unterschied. Retrospektiv hat man aus der Studie Kombinationsbehandlung oder Monotherapie herausgefunden. Das heißt, Sie sprechen die prästratifizierte Kombibehandlung als intendiertes Anwendungsgebiet an im Gegensatz zu einer erlaubten Begleittherapie. Das ist für Sie der Unterschied, warum die Fallzahl bei einer Kombitherapie, die man postuliert, größer gewesen wäre, als wenn man sie als erlaubte Begleitmedikation später mit Subgruppenanalysen versucht hätte zu differenzieren.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Schwenke.

**Herr Dr. Schwenke (Bayer Vital):** Ganz genau. Letztendlich geht es darum, was das Ziel ist. Das Ziel war, für die Gesamtpopulation ein Label zu bekommen. Der Punkt ist: Wenn man erlaubte Zusatztherapien in der Studie hat, dann kann es passieren, dass man sehr unterschiedliche Therapien in den beiden Behandlungsgruppen bekommt. So haben wir das einigermaßen standardisiert halten können, sodass man wirklich einen Vergleich ziehen kann.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Mayer, eine Nachfrage.

**Herr Dr. Mayer:** Zum damaligen Zeitpunkt gab es nicht so viele Therapien, ich nenne Bosentan, Ambrisentan und Sildenafil. Das waren eigentlich die drei Substanzen, die empfohlen worden sind. Ein richtiges Mixture an möglichen Begleittherapien gab es meines Erachtens eigentlich nicht. Von daher zählt das Argument, es wäre ein Wust an später nicht mehr auseinanderdividierbarer Begleitmedikation gewesen, an dieser Stelle nicht unbedingt.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Schwenke.

**Herr Dr. Schwenke (Bayer Vital):** Letztendlich ja. Es gab relativ wenige Alternativtherapien. Es ist aber immer noch so, dass in solchen Fällen häufig das Instrumentarium der Stratifizierung verwendet wird, um sicherzustellen, dass man eine Balance zwischen den beiden Behandlungsgruppen hat, was die Zusatztherapien angeht. In unserem Fall ist es so, dass wir es noch mehr standardisiert haben als mit einer Stratifizierung.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Eyding, bitte.

**Herr Dr. Eyding:** Eine kurze Nachfrage. Ich verstehe es also richtig, dass alle Patienten in dem nicht therapienaiven Teil der Gruppe ihre ERA-Therapie abgesetzt haben, als sie in die Studie aufgenommen worden sind, oder haben sie sie weiter bekommen? Das ist mir noch nicht so ganz klar. Es gibt ungefähr 50 Prozent Therapienaive und 50 Prozent Vorbehandelte. Haben die Vorbehandelten ihre Therapie abgesetzt, das heißt, waren die Placebopatienten alle wirklich unbehandelt, und die im Riociguatarm waren alle kombitherapiert, oder waren die alle nur mit einer einfachen bzw. Placebothherapie behandelt?

**Frau Dr. Schau (Bayer Vital):** Die Patienten in dem Kombiarm waren mit ERA vorthera­piert und bekamen dann sequentiell dazu Riociguat.

(Herr Dr. Eyding: Bei Placebo ist es erhalten worden?)

– Ja.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ist das okay, Herr Eyding?

**Herr Dr. Eyding:** Da schließt sich eine Nachfrage an. Es kann ein sehr starker Effektmodifikator sein. Ich bin nicht sicher, ob es analysiert worden ist. Ich glaube, nicht. Ich glaube, die Vorbehandlung ist als Effektmodifikator untersucht worden. Das sind auch die gleichen Patienten, die weiterbehandelt worden sind. Das heißt, das ist eigentlich dasselbe. Vorbehandlung ist im Grunde genommen die gleiche Gruppe wie die, die eine Begleittherapie während der Studie bekommen haben? Verstehe ich das richtig?

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Schwenke.

**Herr Dr. Schwenke (Bayer Vital):** Ja, genau. Wir haben untersucht, ob es da einen Effektmodifikator gab. Es war entweder so, dass die Placebopatienten nicht mehr behandelt wurden – therapienaiv – oder eben ERA weiter bekommen haben.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Weitere Fragen, Anmerkungen der anderen Stellungnehmer? – Bitte schön, Herr Kulig.

**Herr Dr. Kulig:** Eine Frage zur Lebensqualität bzw. zu dem Instrument der spezifischen Lebensqualität, das Sie selbst modifiziert entworfen und validiert haben. Ich bitte um eine kurze



Einschätzung von Ihnen bezüglich der Validität des Instruments unter Berücksichtigung meiner folgenden Frage. Dieses Instrument haben Sie in der Studie an den Patienten selbst, mit der Sie den Therapieeffekt nachweisen wollten, validiert. Warum nicht mit einer Art Pilotstudie, selbst wenn es Orphan Drug ist? Ein Arzneimittelprogramm dauert ja länger. Man hätte vielleicht schon früher mit einer Art Pilotstudie an unabhängigen, an anderen Patienten starten können.

**Herr Peters (Bayer Vital):** Ich gebe Ihnen recht. Ideal wäre es gewesen, wenn man schon eine Vorabvalidierung gemacht hätte. Damals hat man sich aus pragmatischen Gründen anders entschieden. Man wollte das Präparat möglichst schnell an den Patienten bringen. In diesem Fall hat man die Validierung gleichzeitig mit der Studie gemacht. Nicht ideal, aber wir haben nicht den Kopf in den Sand gesteckt, sondern versucht, das Dilemma der spezifischen Lebensqualität zu lösen und haben dieses Instrument vom Minnesota Questionnaire modifiziert durchgeführt. Für zukünftige Studien ist es natürlich ein Vorteil, da wir das jetzt mit unserer Studie gemacht haben. Aber es ist so, wie es ist.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Eyding, bitte.

**Herr Dr. Eyding:** Ich wollte einen anderen Punkt ansprechen. Es betrifft die Validierung einer Schwelle, und zwar die 40-Meter-Gehstreckendifferenz. Ich kann mich nicht genau erinnern, wie genau das validiert worden ist. Zum einen habe ich die Frage: Haben Sie das auch einmal mit anderen Schwellenwerten probeweise durchgerechnet, ist das ein konsistenter Effekt über alle Schwellen, die man da hineinlegen kann? Man kann ja da beliebige Responderdefinitionen wählen. Die Frage, die man vorher beantworten sollte, ist: An welcher Patientengruppe ist dieser 40-Meter-Wert ermittelt worden, und ist das irgendwie baselineabhängig? Ist also die 40-Meter-Schwelle davon abhängig, was die Patienten vorher gegangen sind, oder ist sie relativ unabhängig davon? Wie valide ist eigentlich diese Relevanzschwelle, die Sie in der Auswertung gewählt haben?

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte? – Frau Dr. Schau.

**Frau Dr. Schau (Bayer Vital):** Die 40-Meter-Gehstrecke stammt von einer Metaanalysepublikation von Gabler. Das war, wenn ich mich richtig entsinne, eine ankerbasierte Methode; ich bin da nicht der Experte. Anhand dieser Methode hat man festgestellt, dass das eine Schwelle ist, die für die Patienten relevant ist. Das war 2009. 2012 gab es eine weitere Studie von Mathai. Das war anker- und verteilungsbasiert und damit offensichtlich robuster. Bei dieser Metaanalyse war das Ergebnis, dass die sogenannte Minimal Important Distance, also die minimale Strecke, die von Bedeutung ist, 33 Meter ist. Gut, das sind jetzt die zeitlichen Differenzen. Wir haben in der Studie – da darf ich vielleicht an Herrn Schwenke weitergeben – die 40 Meter aber in den Responderanalysen zugrunde gelegt.

**Herr Dr. Schwenke (Bayer Vital):** Vielleicht kann ich noch ergänzen. Wir haben im Protokoll vorselektiert auch noch den Schnittpunkt 20 Meter gehabt, um auch da noch einmal zu untersuchen: Sind denn die 40 Meter wirklich relevant, und wie sieht das aus, wenn man das Ganze auf 20 Meter verkürzen würde? Denn für die sehr schwer Erkrankten sind die 40 Meter vermutlich zu weit. Wenn man einen relativ ambitionierten Grenzwert von 40 Metern auch für die Schwerkranken setzt und die beiden Behandlungsgruppen miteinander vergleicht, also Patienten unter Riociguat, die noch 40 Meter schaffen, auch wenn sie schwer krank

sind, im Vergleich zu den Placebopatienten, sieht man den Effekt auch, aber auf einem etwas anderen Niveau.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Nachfrage, Herr Eyding.

**Herr Dr. Eyding:** Die Frage wäre die nach der Baselineabhängigkeit des Schwellenwerts gewesen. Klar ist der relative Effekt bei jemand, der 200 Meter läuft, viel größer, als wenn er am Anfang 600 Meter laufen kann. Es kann auch sein, dass die 40-Meter-Schwelle baselineneabhängig ist, dann kann es aber sein, dass sie für die besonders gesunden Patienten noch zu unambitioniert ist. Die Frage wäre: Ist ein solcher absoluter Wert über alle Baselinewerte hinweg die wirklich minimal relevante Schwelle, oder verschiebt er sich mit dem Ausgangswert?

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Wer antwortet? – Herr Schwenke.

**Herr Dr. Schwenke (Bayer Vital):** Er ist sicherlich irgendwie abhängig vom Baselinewert. Das heißt, ein Gesunder wird die 40 Meter anders absolvieren können als ein Schwerkranker. Der Punkt hier ist, dass die Einschlusskriterien so gewählt waren, dass nur Patienten eingeschlossen wurden, die zwischen 150 und 450 Metern laufen konnten, also im Prinzip nur Funktionsklasse II und III. Daher kann hier davon ausgegangen werden, dass die Patientenpopulation relativ homogen ist, sodass man den Schwellenwert von 40 Metern gut für diese Patientengruppe anwenden kann. Anders wäre es, wenn man wirklich Patienten hat, die bettlägerig sind und bei denen die 40 Meter völlig illusorisch sind.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Mayer.

**Herr Dr. Mayer:** Ich habe eine Frage bezüglich der Nebenwirkungen. Sie haben, glaube ich, in beiden Studien die UEs nur zwei Tage nach Therapieende erhoben. Es ist ein relativ kurzer Zeitraum im Vergleich zu anderen Studien. Gab es dafür eine Rationale?

**Frau Schau (Bayer Vital):** Ja, die sind bis zwei Tage spezifisch untersucht worden. Aber es gab immer noch Nachuntersuchungen bis 30 Tage danach.

**Herr Dr. Mayer:** Die auch erhoben worden waren? Im Dossier sehe ich nur die offizielle Aussage: bis zwei Tage nach Therapieende erhoben. Sind also die Daten, die danach erhoben worden sind, genauso valide und gingen die ins Dossier ein, oder sind die nur erhoben worden?

**Frau Dr. Schau (Bayer Vital):** Die sind erhoben worden. Wir haben sie jetzt hier nicht mit. Aber es ist noch weiterhin überprüft worden.

**Herr Dr. Mayer:** Vielen Dank. – Eine zweite Frage. Sie haben, glaube ich, 12-Wochen-Daten nach Ende der PATENT-Studie bezüglich Mortalität, also noch in der Extensionsphase, der Nachbeobachtungsphase, bereits publiziert. Das ist, glaube ich, alles schon sehr lange her. Gibt es bezüglich der Mortalität Daten, die aktueller sind? Die Studie ist, glaube ich, 2012 beendet worden, und entsprechend sind für die ersten Patienten mindestens zwei Jahre und für die anderen Patienten teilweise fünf Jahre vergangen, seit sie in die Studie eingetreten sind.

**Frau Dr. Schau (Bayer Vital):** Ja, Sie haben recht, da ist schon etwas Zeit ins Land gegangen. Wir haben in der Tat die Langzeitstudien Daten weiter verfolgt. Es gibt Einjahresdaten, und heute sind auf dem europäischen Kongress für Atemwege, der praktisch zeitgleich läuft, die Zweijahresdaten publiziert worden. Insgesamt kann man dazu sagen, dass die Effektivität und die Sicherheit in beiden Punkten im Verlauf der einarmigen Studie weiterhin positiv sind. Das heißt, die Gehstrecke bleibt auf dem Niveau, das die Patienten nach etwa drei Monaten erreicht haben. Diese Daten nach drei Monaten aus der Langzeitstudie haben wir noch eingereicht, und Sie kennen sie. Das heißt, die Patienten fallen nicht auf eine niedrigere Gehstrecke zurück. Von der Sicherheit sehen wir insgesamt keine Signale, dass es da irgendwelche Probleme gibt. Es gibt sogar Hinweise, dass für manche Aspekte die Signale weniger werden, in dem Sinne, dass die Patienten sich gut an die Medikation gewöhnen und weniger Probleme bezüglich Kopfschmerz oder Blutdruck haben.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Beggerow.

**Frau Beggerow:** Gleich eine Nachfrage zu dem, was Sie gerade gesagt haben. Haben Sie weiterhin Daten zur Mortalität erhoben bzw. Ergebnisse aus den Einjahresdaten, von denen Sie gerade gesprochen haben?

**Frau Dr. Schau (Bayer Vital):** Ja, natürlich. Das ist eine wichtige Frage. Wir haben die Daten. Wir können sagen, dass 93 Prozent der Patienten zwei Jahre überlebt haben. Das gilt für beide Studienarme, natürlich als offene Studienarme betrachtet.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage, Frau Beggerow?

**Frau Beggerow:** Eine neue Frage. Wir haben schon viel über Studiendesign insgesamt gesprochen. Warum haben Sie sich als primären Endpunkt für die 6-Minuten-Gehstrecke entschieden? Das Dana Point Symposium war ja davor. Dort wurde insgesamt der kombinierte Endpunkt empfohlen. Warum haben Sie sich trotzdem für die 6-Minuten-Gehstrecke entschieden?

**Frau Dr. Schau (Bayer Vital):** Die Diskussion um die Endpunkte ist da, und sie wird sicherlich auch noch länger anhalten. Wir haben uns für die 6-Minuten-Gehstrecke entschieden, weil sie ein relativ einfacher, validierter und reproduzierbarer Endpunkt ist und zu dem Zeitpunkt, als die Studien begonnen haben, der primäre Endpunkt eigentlich der meisten Studien im Bereich der pulmonalen Hypertonie war. Natürlich wissen wir, was aktuell diskutiert wird. Aber wir sahen in den Diskussionen mit der EMA auch, dass klinische Endpunkte idealerweise einen Vorrang haben sollten. Die haben wir in den sekundären Endpunkten berücksichtigt. Wenn wir – das ist mehr in die Zukunft gesprochen – die Daten unserer Langzeitstudie sehen und gewisse Auswertungen vornehmen – das muss alles noch publiziert werden –, so ist die Diskussion über die 6-Minuten-Gehstrecke als Surrogat für die Mortalität vielleicht doch noch nicht zu Ende, weil wir doch Korrelationen sehen können. Das sind natürlich keine Daten, die wir Ihnen hier jetzt vorlegen können.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Eyding.

**Herr Dr. Eyding:** Eine Frage im Anschluss an diese Diskussion. Sie haben jetzt darüber berichtet, dass es Langzeitdaten über drei Jahre, natürlich im unkontrollierten Setting, gibt. Ich finde eine Studiendauer von zwölf Wochen für das Vergleichssetting eigentlich sehr kurz.

Aus der Aussage, dass es Dreijahresdaten gibt, geht hervor, die Patienten werden deutlich länger behandelt. Wieso haben Sie eine so kurze Studiendauer von zwölf Wochen gewählt, und wie sollen wir bewerten können, was danach passiert, ohne dass es eine Vergleichsgruppe gibt? Es ist gut, dass es dieses unkontrollierte Setting, die Extensionsstudien gibt, aber sie sind natürlich keine Grundlage für eine richtige Nutzenbewertung. Insofern sind die 12 Wochen in der PATENT-Studie und die 16 Wochen in der CHEST-Studie sehr kurz.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Mundhenke, bitte.

**Herr Dr. Mundhenke (Bayer Vital):** Die Indikation, die wir bei Riociguat erhalten haben, ist die der Verbesserung der Leistungsfähigkeit, der Funktion. Da ist der 6-Minuten-Gehtest das auch von der EMA anerkannte Verfahren, das dann über 12 und 16 Wochen auch in diesem Setting zur Anwendung kommen sollte. Das, was Sie gerade ansprechen, sind natürlich die Mortalitätsdaten. Da hatte Frau Schau schon ausgeführt, dass das im Time to Clinical Worsening als Sekundärparameter mitgelaufen ist, aber die 12 bis 16 Wochen sind sehr adäquat für die Verbesserung der Leistungsfähigkeit in der Funktionsklasse in diesem Setting.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Eyding, bitte.

**Herr Dr. Eyding:** Einen Nachkommentar dazu. Es geht auch um die Erhaltung der Leistungsfähigkeit nach den 12 Wochen, und das kann man auch nur im Vergleichssetting anständig untersuchen. Das ist, finde ich, keine adäquate Antwort darauf. Wir wissen es letztlich nicht. Wir haben zwar die Extensionsdaten, aber im Vergleichssetting haben wir es nicht. Wie sich das entwickelt hätte, ist ohne eine Vergleichsgruppe spekulativ. Insofern bleibt es für mich als Kritikpunkt bestehen, dass bei dieser Studiendauer für das, was in der Praxis passieren wird, dass diese Patienten die Substanzen länger bekommen und ihnen hoffentlich auch helfen, eigentlich keine Daten existieren.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Möchten Sie darauf replizieren, oder nehmen Sie es zur Kenntnis?

(Herr Dr. Mundhenke (Bayer Vital): Wir nehmen es zur Kenntnis!)

– Sie nehmen es zur Kenntnis. – Dann Herr Rasch, bitte.

**Herr Dr. Rasch (vfa):** Ich möchte nur einen kleinen Hinweis darauf geben, dass die Problematik des kombinierten Endpunkts im letzten Verfahren, bei dem es um ein vergleichbares Produkt ging, bereits diskutiert wurde. Genau die heterogene Zusammensetzung wurde hier kritisch diskutiert. So viel als Rückblende auf das letzte Verfahren und die kritische Auseinandersetzung damit.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Auch ich habe das noch sehr gut in Erinnerung. Da war es aber noch partiell. In der Anhörung wurde teilweise gesagt, die Gehstrecke ist nicht so relevant, wenn andere Dinge, die auf klinische Verschlechterung hindeuten können, signifikant besser geworden sind. Wir haben hier jedenfalls in meiner Wahrnehmung je nach Abhängigkeit von Ergebnissen teilweise eine selektive Diskussion über das, was gerade vorliegt. Sie sagen zu Recht, dass kritisch diskutiert worden ist. Wir hatten einen hier sitzen, der gesagt hat: Na ja, Gehstrecke ist überhöht worden, und das ist heute wissenschaftlich gar nicht mehr so, und man muss den Menschen in seiner Ganzheitlichkeit und seiner Multifunktionali-

tät betrachten. Auch Sie waren dabei. Deshalb muss man sich schon mit der Frage kritisch auseinandersetzen: Ist die Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit, die sich jetzt in der Gehstrecke manifestiert – ich will nicht sagen: ein relevanter Punkt; selbstverständlich ist das ein relevanter Punkt –, gegenüber kombinierten Endpunkten überlegen oder gleichgewichtig, und wie sieht es mit der Hospitalisierung aus? Insofern ist es immer hübsch und lohnend, darüber zu diskutieren, weil man hier dann unterschiedliche Sichtweisen sieht. Auch in einer Stellungnahme ist es adressiert worden. Insofern knüpfen die Bänke an das an, was andere pharmazeutische Unternehmer vorgetragen haben, die sagen, einem kombinierten Endpunkt sei möglicherweise der Vorzug zu geben. Gleichwohl sage ich, die Studie war darauf getrimmt, die Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit nachzuweisen. Insofern will ich das, was der eine Stellungnehmer gesagt hat, an dieser Stelle relativieren. Ich will an dieser Stelle auch sagen: Ein Stellungnehmer hat gesagt: Wieso ist das hier ein Orphan? Es gibt ja so viele. – Darüber möchte ich nicht diskutieren, weil für uns der Zulassungsstatus entscheidend ist. Es ist als Orphan zugelassen, und die Diskussion muss man dann an anderer Stelle führen.

Wir müssen uns auch noch über Patientenzahlen unterhalten. – Herr Mayer, bitte.

**Herr Dr. Mayer:** Ich möchte es ganz kurz unterstützen. Es ist natürlich kein gradliniges Design, zwölf Wochen gegenüber Placebo mit einer doppelblinden Studie und dann Langzeitdaten ohne Sicherheitsdaten zu generieren. Das ist ein hinkendes Erhebungsinstrument; die Substanz wird lange gegeben. Wir haben nur die dezidierten Sicherheitsdaten versus irgendetwas anderes, hier nicht einmal versus Placebo. Wir haben sie gar nicht mehr, sie gehen komplett verlustig. Wenn die Wirksamkeitsdaten, wie Sie sagen, nach zwölf oder mehr Monaten noch erhalten bleiben, dann muss man das auch immer in Relation zu einem Schädspotenzial sehen, wozu wir keine Daten haben. Eine Beurteilung der Langzeittherapie ohne den Gegenpol, was es dem Patienten im Vergleich zu einer Standardtherapie oder gegenüber Placebo schadet, ist schwierig.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte?

**Herr Dr. Mundhenke (Bayer Vital):** Gegenüber Placebo erwarten Sie natürlich im Placeboarm die geringste Nebenwirkungsrate, die durch die Intervention überhaupt möglich ist. Wir übernehmen da im Prinzip die Daten in der Studie. Im offenen Arm haben Sie natürlich nicht die Möglichkeit, das gegen Placebo zu testen. Aber auch die anderen Substanzen haben ein Nebenwirkungsprofil, und das erheben wir für die aktive Substanz, das Riociguat, in der CHEST-2-Studie und in der PATENT-2-Studie weiter mit, sodass die Daten weiter in die Nutzen-Risiko-Bewertung eingehen können. Deswegen glaube ich, dass Sie die Nutzen- bzw. Risikoabschätzung für eine einzelne Substanz nicht dadurch bessern werden, indem Sie einen Komparatorarm in der weiteren Gruppe haben.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Mayer.

**Herr Dr. Mayer:** Eine kurze Replik. Es würden sich aber jegliche Langzeitstudien mit Erhebungen von komparativen Langzeitdaten erübrigen, wenn man sagen würde, wir erheben ja isoliert für die aktive Substanz Nebenwirkungen, und dann werden wir hoffentlich für ein vielleicht theoretisch vergleichbares Kollektiv, welches dann eine andere Substanz eingenommen hätte, schon irgendwie indirekte Vergleiche anstellen können. Es hinkt, isoliert zu sagen, wir betrachten die Nebenwirkungen im Gesamtkollektiv, und sie sind erhoben.

**Herr Dr. Mundhenke (Bayer Vital):** Für die Wirksamkeit würde ich Ihnen vollkommen recht geben. Das braucht man dafür. Für die Sicherheit haben Sie im Prinzip möglicherweise eine Komparatorwirkung, aber die ist nicht diejenige, bei der Sie sagen: Das eine ist sicherer als das andere. – Das kann man wahrscheinlich indirekt machen, aber da sind im Prinzip die Wirksamkeitsdaten die entscheidenden.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Noch Fragen zu diesem Komplex? – Sehe ich nicht. Dann sollten wir auf die Patientenzahlen eingehen. Da hat Bayer angeführt, dass die Patientenzahlen in der Spannbreite, die angeführt worden sind, nicht die Verordnungszahlen für diese Medikamente in ihrem Einsatz in anderen Indikationen berücksichtigen. Dann ist die Nichtberücksichtigung von Off-Label-Use argumentativ ins Feld geführt worden. Deshalb gehen Sie insgesamt davon aus, dass die Patientenzahlen überschätzt sind, wenn ich es richtig sehe. Sie hatten in Ihrer Einführung, Herr Peters, schon darauf hingewiesen. Ich will das an dieser Stelle einmal herausarbeiten. Wir hatten hier eine Spannbreite von 581 bis 7855. Sie haben eben von um die 2.000 gesprochen, wenn ich das so richtig sehe.

**Herr Peters (Bayer Vital):** Wir haben im Dossier gut 2.400 Patienten angegeben. Wir haben eine andere Herleitung der Zahlen. Soll ich das kurz wiederholen?

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Bitte, das müssen wir ja irgendwie haben.

**Herr Peters (Bayer Vital):** Wir sind so vorgegangen: Die Patientenzahlen für PAH sind im Vereinigten Königreich sehr gut erfasst. Dort wird jährlich ein Audit durchgeführt. Die sind prospektiv erfasst. Diese Patientenzahlen haben wir alters- und geschlechtsadjustiert auf die GKV-Population übertragen. Der Ansatz, der im IQWiG-Bericht aufgenommen worden ist, basiert dagegen auf den Verordnungszahlen von PAH-Präparaten in Deutschland. Dann hat man versucht, über die Verordnungszahlen zurückzurechnen, wie viele Patienten wohl dahinterstehen. Unsere Argumentation dagegen war, dass wir zum einen aus Registerstudien wissen, dass PAH-Präparate auch off label eingesetzt werden, nämlich zum Beispiel in der CTEPH. Soweit das Präparat dort eingesetzt wird, würde es hier zu PAH mitgezählt werden. Das würde das natürlich überschätzen. Zum anderen sehen wir beim Wirkstoff Bosentan, dass er nicht nur für die PAH, sondern auch für die Sklerodermie im Zusammenhang mit der PAH zugelassen ist, sodass hier Potenzial für eine Überschätzung besteht. Das war der Punkt, weshalb wir denken, dass die Obergrenze, die dort angegeben ist, zu hoch ist.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Balg, bitte.

**Frau Balg:** Zuerst möchte ich auf Ihre Analyse eingehen. Sie haben die Daten zentrumsbasiert erhoben und haben selber ausgeführt, dass es zur Unterschätzung kommen kann, weil Patienten dabei nicht erfasst werden, die nicht zum Zentrum kommen, das heißt, die außerhalb des Zentrums diagnostiziert und auch behandelt werden. Daher lag für uns eine Unterschätzung der Patientenzahl vor.

Um auf den Off-Label-Use einzugehen: Bei der Bewertung von Macitentan, auf dem die Zahlen beruhen, war uns durchaus bewusst, dass da mehr Patienten erfasst wurden, aber andererseits wurden auch solche Patienten nicht in die Verordnungszahlen eingeschlossen, die in dem Zeitraum der Erhebung keine Medikamente erhalten haben.

**Herr Peters (Bayer Vital):** Darf ich kurz nachfragen? – Da spielen Sie jetzt natürlich auf nicht diagnostizierte Patienten an, also Patienten, die zwar da sind, prävalent sind, aber auf der anderen Seite keine Therapie erhalten. Denn sobald der Patient diagnostiziert ist, zumindest gemäß Leitlinien, sollte er auch eine Therapie erhalten. Diese Patienten sollten dann auch in den Verordnungszahlen enthalten sein.

**Frau Balg:** Aus welchen Gründen die nicht erfasst wurden, wurde jetzt nicht näher beschrieben. Aufgrund der beiden Abweichungen, einmal einer Überschätzung, zum anderen einer Unterschätzung, haben wir bei Macitentan keine Korrektur vorgenommen.

**Herr Peters (Bayer Vital):** Es ist trotzdem eine Abweichung um den Faktor 3 derzeit.

(Frau Balg: Das hat auch einen anderen Grund!)

Das mit dem zentrumsbasierten Erfassen in UK möchte ich kurz ausführen. Alle Zentren, die in UK PAH-Patienten behandeln, sind enthalten; sie erfassen diese Daten. Es beruht jetzt nicht auf einem Zentrum, das irgendwie hochgerechnet worden ist. Hierbei handelt es sich natürlicherweise nur um diagnostizierte Patienten. Patienten, die nicht zum Zentrum kommen, weil sie nicht diagnostiziert sind, sind natürlich nicht mit erfasst. Die stehen aber auch hier in Deutschland nicht zur Behandlung zur Verfügung. Wenn ich hier nicht diagnostizierte Patienten haben, so könnten die natürlich in der Zukunft irgendwann einmal diagnostiziert werden. Aber Status heute – wir sollten ja die Zahlen für 2014 abgeben – werden die nicht behandelt. Meiner Meinung nach kommen die auch nicht in die Zielpopulation.

**Frau Balg:** Es scheint aber auch Patienten zu geben, die als Hauptdiagnose eine andere Diagnose haben und deswegen in einem anderen Zentrum erfasst werden. So haben Sie selber argumentiert.

**Herr Peters (Bayer Vital):** Möglich ist es natürlich, dass einzelne Patienten noch in anderen Zentren erfasst werden.

**Frau Balg:** Die Zahl hat man halt nicht. Da ist noch Spielraum.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Eigentlich ist es sehr schlüssig. Wenn alle Patienten in bestimmten Zentren behandelt würden und alle Zentren erfasst werden, müsste man einen relativ exakten Überblick haben. Kann man abgreifen, wie viel Prozent der Patienten entweder überhaupt nicht in Zentren behandelt werden, gleichwohl entsprechend medikamentiert worden sind, oder wie viel Prozent eine andere Hauptdiagnose haben und deshalb unter einer anderen Überschrift laufen? Nur damit ich dafür ein Bauchgefühl bekomme. Man kann natürlich die eine Ungewissheit mit der anderen Ungewissheit ausgleichen und sagen: Es ist halt so, und dann machen wir einen Spread von 700 bis 8.000, und die Wahrheit wird dann wahrscheinlich irgendwo in der Mitte liegen. Ganz wichtig für die Beurteilung ist: Wie ist die großbritannische – ich verwende bewusst das Wort „großbritannisch“; solange Schottland noch dabei ist, muss man das ja zelebrieren – Versorgungssituation? Ist davon auszugehen, dass hier relativ exakte Zuordnungen zu den Zentren erfolgen? Für mich ist die entscheidende Frage: Gibt es da sehr viele Patienten, die außerhalb von Zentren oder an anderen Zentren mit anderen Hauptdiagnosen behandelt werden? Das wäre für meine Bauchevidenz wichtig. – Herr Peters.

**Herr Peters (Bayer Vital):** Wir wissen natürlich nicht, wie viele Patienten nicht ins Zentrum gehen. Wenn wir das wüssten, könnten wir die einfach dazuzählen. Auf der anderen Seite wird dieses Audit in UK schon seit einigen Jahren durchgeführt. Wie gesagt, dort sind alle Zentren enthalten. Wir haben keinen Nachweis dafür, aber aus unserer Sicht ist es unwahrscheinlich, dass eine große Zahl von Patienten unter anderen Diagnosen in UK in anderen Zentren auftaucht. Auf jeden Fall sind es keine PAH-Zentren, denn diese Zentren sind alle erfasst.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Gerards.

**Herr Dr. Gerards (GlaxoSmithKline):** Ich kann dem nur beipflichten. Ich arbeite in einer Firma, die in England basiert ist. PAH ist dort eine Art meldepflichtige Erkrankung, die in definierten Zentren behandelt und auch prämediziert wird. Es gibt also kein Rezept außerhalb dieser festgelegten neun bis zehn Zentren.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank. Das ist eine klare Aussage, die dann gerade im Miteinander der einzelnen Unternehmen besonders wertgeschätzt wird. Man erlebt das gelegentlich anders. Dies nur als kleine zynische Randbemerkung, die nichts mit dem Verfahren zu tun hat.

Zu den Kosten gab es auch verschiedene Punkte. Ein Stellungnehmer hatte gesagt, die Anrechnung der Kosten für eine wirkungsvolle Kontrarezeption zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen müsste hinein, dann: Begleiterkrankungen von PAH aus dem rheumatologischen Formenkreis, Notwendigkeit von weiterführenden Informationen zur Begleittherapie. Gibt es dazu noch irgendwelche Anmerkungen, oder haben wir das einfach so verinnerlicht und zur Kenntnis genommen? – Damit sind wir klar. Dann frage ich: Gibt es weitere Fragen, Anmerkungen, kritische Bemerkungen? – Bitte schön, Herr Rasch.

**Herr Dr. Rasch (vfa):** Nur für das Protokoll, weil wir das Thema neben der Diskussion um den spezifischen Fragebogen nur gestreift haben. Es gab natürlich auch signifikante Vorteile beim generischen Instrument, beim EQ-5D. Wir haben die Diskussion immer wieder geführt, wie man mit diesem Instrument umgeht. In diesem Fall haben wir in unserer Stellungnahme darauf hingewiesen, dass bei der Interpretation der Skalierung dieses Instruments etwas schiefgelaufen ist. Darauf möchte ich nicht näher eingehen. Ich glaube, die Interpretationsfähigkeit dieses Instruments wird uns in den nachkommenden Verfahren in den nächsten Wochen begleiten. Nur für das Protokoll sollte zumindest erwähnt werden, dass hier signifikante Vorteile vorlagen, die nach unserer Auffassung oberhalb der relevanten Differenz liegen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Dann sehe ich keine Fragen mehr. Dann würde ich Bayer Vital noch die Möglichkeit geben, sofern Sie es wünschen, kurz zusammenzufassen, wie Sie den Ablauf der jetzigen Anhörung würdigen. Dann könnten wir diese Anhörung beschließen. – Herr Peters.

**Herr Peters (Bayer Vital):** Vielen Dank für diese Anhörung und für die Diskussion. Es war meine erste Anhörung. Ich fand es sehr erhellend und interessant.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Es war doch nicht so schlimm, oder?



**Herr Peters (Bayer Vital):** Nein, schöne Getränke, mehr als bei uns bei Bayer, leckere Kekse auch.

(Heiterkeit)

Ich möchte zum Abschluss betonen, Riociguat hat eine einzigartige Zulassung, ist also wirklich ein Solist bezüglich CTEPH, aber auch was PAH betrifft, weil es die erste und einzige Substanz ist, die in Kombination mit einem Endothelin-Rezeptor-Antagonisten zugelassen ist. Wir haben heute über diverse Endpunkte gar nicht gesprochen, bei denen wir aber Vorteile in den Studien gezeigt haben. Wir haben heute kaum über die WHO-Funktionsklasse gesprochen, wir haben heute gar nicht über den Borg-Dyspnoe-Score gesprochen. Auch hier – das konnten Sie dem IQWiG-Bericht schon entnehmen – liegen signifikante und auch klinisch relevante Vorteile vor. Diese Diskussion bestärkt uns eigentlich, weiterhin einen beträchtlichen Zusatznutzen für gerechtfertigt anzusehen, da wir in der Morbidität und der Lebensqualität signifikante und klinisch relevante Vorteile zeigen konnten.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. Wenn über verschiedene Dinge nicht gesprochen worden ist, dann deshalb, weil wir die Fragestellungen, die sich uns gestellt haben, in den schriftlichen Stellungnahmen als beantwortet angesehen haben. Herzlichen Dank für Ihre Ausführungen, für Ihre Anwesenheit, danke, dass Sie da waren. Bis zum nächsten Mal.

Schluss der Anhörung: 14.34 Uhr