



über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

**Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a SGB V**

Riociguat

Vom 3. September 2020

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss.....	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3. Bürokratiekosten	12
4. Verfahrensablauf	12
5. Beschluss.....	14
6. Anhang.....	18
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	18
B. Bewertungsverfahren	21
1. Bewertungsgrundlagen.....	21
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	21
2.2 Nutzenbewertung	21
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	21
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	21
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	21
2.2.4 Therapiekosten.....	21
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	22
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	23
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	27
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	28
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	28
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	29
5.1 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH	29

5.2	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK), der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP)	54
5.3	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	92
D.	Anlagen	98
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	98
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	118

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

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

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Riociguat (Adempas®) wurde am 1. Mai 2014 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet. Adempas® zur Behandlung 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.

In seiner Sitzung am 16. Oktober 2014 hat der G-BA über die Nutzenbewertung von Riociguat im vorliegenden Anwendungsgebiet gemäß § 35a SGB V beschlossen.

Übersteigt der Umsatz des Arzneimittels für seltene Leiden mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro, hat der pharmazeutische Unternehmer innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss Nachweise nach § 5 Absatz 1 bis 6 zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Der pharmazeutische Unternehmer wurde mit Schreiben vom 18. Dezember 2019 aufgrund der Überschreitung der 50 Millionen Euro Umsatzgrenze innerhalb des Zeitraums von August 2018 bis Juli 2019 zur Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V bis zum 1. April 2020 aufgefordert. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 VerfO am 13. März 2020 das abschließende Dossier fristgerecht beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Juni 2020 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Riociguat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung (A20-31) und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Riociguat nicht abgestellt.

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Riociguat (Adempas®) gemäß Fachinformation

Adempas, 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.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklassen (FK) II bis III

Patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapien und des Gesundheitszustandes, unter Berücksichtigung folgender Therapien:

- Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (Ambrisentan, Bosentan, Macitentan)
- Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitoren (Sildenafil, Tadalafil)
- Prostazyklin-Analoga (Iloprost)
- Selektive Prostazyklin-Rezeptor-Agonisten (Selexipag)

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

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

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

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

zu 1. Zugelassen im Anwendungsgebiet sind Wirkstoffe folgender Wirkstoffklassen:

- Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (Ambrisentan, Bosentan, Macitentan)
- Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitoren (Sildenafil, Tadalafil)
- Prostazyklin-Analoga (Iloprost, Treprostinil, Epoprostenol)
- Selektive Prostazyklin-Rezeptor-Agonisten (Selexipag)

zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlungsoption ist eine Lungen- oder Herz-Lungen-Transplantation in diesem Anwendungsgebiet zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung grundsätzlich erbringbar.

Als nicht-medikamentöse Behandlung kommen in der Behandlung der PAH grundsätzlich physiotherapeutische Maßnahmen i.S. der Heilmittel-RL (Physikalische Therapie z.B. Krankengymnastik, Übungsbehandlung, Atemtherapie) in Frage.

zu 3. Als zweckmäßige Vergleichstherapie sollen bevorzugt Therapien herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist. Es liegen zwei Beschlüsse zur Nutzenbewertung des G-BA gemäß § 35a SGB V zu den Wirkstoffen Macitentan vom 06. April 2017 und Selexipag vom 15. Dezember 2016 vor.

Im Ergebnis der Nutzenbewertungen wurde im Beschluss vom 06. April 2017 zu Macitentan zur Behandlung erwachsener Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) der funktionellen WHO-/NYHA-Klassen (WHO-FC) II bis III als Monotherapie oder in Kombination kein Zusatznutzen festgestellt. Für Selexipag zur Behandlung der PAH bei erwachsenen Patienten der WHO-FC II bis III entweder als Kombinationstherapie oder als Monotherapie wurde im Beschluss am 15. Dezember 2016 kein Zusatznutzen festgestellt.

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet wurde durch eine Recherche nach systematischen Übersichtsarbeiten und Leitlinien abgebildet.

Eine Standardtherapie für die angestrebte Behandlungssituation lässt sich aus der verfügbaren Evidenz nicht ableiten. Vielmehr sollen die Patienten abhängig von den Vortherapien und dem jeweiligen Gesundheitszustand patientenindividuell optimiert behandelt werden. Die Vergleichstherapie besteht aus einer patientenindividuellen Therapie bei gegebener Auswahlmöglichkeit aus verschiedenen medikamentösen Behandlungsoptionen. Diese Optionen umfassen auch eine Dosisoptimierung der bestehenden Therapie, sofern diese noch angezeigt ist, oder einen Wirkstoffwechsel, sofern sinnvoll oder auch Kombinationstherapien der verschiedenen Wirkstoffe, wenn zugelassen und angezeigt. Die Formulierung „patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie“ bedeutet, dass der Arzt aus einer Reihe von zugelassenen medikamentösen Therapieoptionen die geeignete Therapie für den einzelnen Patienten, unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus, auswählen kann.

Die ausschließlich parenteral zu verabreichenden Prostazyklin-Analoga Treprostinil und Epoprostenol sind zwar für die WHO-/NYHA-Klasse III zugelassen, jedoch wird davon ausgegangen, dass die kontinuierliche, subkutane oder intravenöse Anwendung von

Prostazyklin-Analoga in der Regel erst bei einer fortgeschrittenen Krankheit eingesetzt wird, so dass diese Option nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen wird.

Desweiteren liegen in der vorliegenden Evidenz Empfehlungen für nicht-medikamentöse physiotherapeutische Maßnahmen zur Verbesserung der Symptomatik und der körperlichen Leistungsfähigkeit vor. Physiotherapeutische Interventionen können dabei sowohl i.S. der Heilmittel-RL (Physikalische Therapie z.B. Krankengymnastik, Übungsbehandlung, Atemtherapie) als auch im Sinne einer gezielten Trainingstherapie zur Leistungssteigerung (z.B. nach einer chirurgischen Behandlung) angezeigt sein. Für die gezielte Trainingstherapie zur Leistungssteigerung kommen nur Patienten ohne deutliche Einschränkungen der Belastbarkeit infrage, während physiotherapeutische Interventionen i.S. der Heilmittel-RL (Physikalische Therapie z.B. Krankengymnastik, Übungsbehandlung, Atemtherapie) für alle Patienten geeignet sein können. Physiotherapeutische Maßnahmen sollten den Patienten, sofern indiziert, zusätzlich zur patientenindividuell optimierten medikamentösen Therapie in beiden Armen der Studie zur Verfügung gestellt werden.

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Riociguat wie folgt bewertet:

Erwachsene Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklassen (FK) II bis III

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Riociguat indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklassen (FK) II bis III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit, wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers die zulassungsbegründende, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Parallelgruppenstudie der Phase III PATENT-1 vorgelegt.

Die Patienten wurden im Verhältnis 4:2:1 den Behandlungsarmen Riociguat 1,0-2,5 mg (n=254), Placebo (n=126) und Riociguat 1,0-1,5 mg (n=64) (nicht-zulassungskonforme Dosierung) zugeordnet.

Die Behandlungs- und Beobachtungsdauer der Studie PATENT-1 beträgt insgesamt 12 Wochen. Die Behandlung mit Riociguat erfolgte gemäß den Angaben in der Fachinformation. Die Behandlung von Riociguat beginnt dem zufolge mit einer 8-wöchigen Titrationsphase, während der die Dosis schrittweise alle 2 Wochen erhöht wird. Diese Titrationsphase ist in der Studie auch umgesetzt, die Beobachtungsdauer unter Erhaltungsdosis beträgt daher lediglich 4 Wochen.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer gewählte, 12-wöchige Behandlungsphase wurde für die Zulassung als ausreichend angesehen, um die Wirksamkeit bzw. das Wirkprofil von Riociguat zu zeigen und vom G-BA im Rahmen der Nutzenbewertung unter Orphan-Kriterien, bei welchen ein Zusatznutzen grundsätzlich als belegt gilt, herangezogen.

Diese Studiendauer ist allerdings zur Beurteilung von Effekten auf patientenrelevante Endpunkte eines Arzneimittels, welches mittlerweile einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt, zu kurz, um eine valide Beurteilung des Zusatznutzens bei einer chronischen Erkrankung vornehmen zu können. Im Anwendungsgebiet der PAH sind Kurzzeitstudien (mit einer Behandlungsdauer von weniger als 24 Wochen) für die Nutzenbewertung ungeeignet.

Des Weiteren wurde in der Studie PATENT-1 die zweckmäßige Vergleichstherapie der patientenindividuellen optimierten medikamentösen Therapie nicht umgesetzt, da sowohl für

therapienaive als auch für therapieerfahrene Patienten keine patientenindividuelle Optimierung der Therapie erfolgte.

Die Teilpopulation der terapienaiven Patienten erhielt in der Studie PATENT-1 im Kontrollarm lediglich ein Placebo und keinerlei spezifische medikamentöse Therapie oder nicht-medikamentöse Unterstützung zur Behandlung der PAH. Es fand somit weder zu Studienbeginn noch im weiteren Verlauf der Studie eine patientenindividuelle Optimierung der Therapie statt.

In die Studie PATENT-1 wurden außerdem vorbehandelte Patienten eingeschlossen, die mit einem Endothelin-Rezeptorantagonisten (ERA) oder einem Prostazyklin-Analogen stabil eingestellt waren. Die vorbehandelten Patienten führten im Kontrollarm diese Monotherapie unverändert fort, d. h. eine ggf. notwendige Eskalation (Wechsel oder Hinzufügen eines Wirkstoffs oder Dosierungsänderung) erfolgte im Kontrollarm nicht. Darüber hinaus waren nur 2 der 4 aufgeführten Wirkstoffklassen erlaubt.

Somit ist sowohl für terapienaive als auch für therapieerfahrene Patienten die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie PATENT-1 nicht umgesetzt.

Die Studie PATENT-1 kann aufgrund der zu kurzen Studiendauer sowie der nicht umgesetzten zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden.

Darüber hinaus wurde vom pharmazeutischen Unternehmer die einarmige Extensionsstudie der Phase III PATENT-2 vorgelegt. Diese einarmige Studie ist nicht für die vorliegende Nutzenbewertung relevant, da keine Daten für eine Bewertung von Riociguat im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen.

Somit wurde für diese Patientenpopulation seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Riociguat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des Wirkstoffes Riociguat aufgrund der Überschreitung der 50 Mio. Euro Umsatzgrenze. Die vorliegende Bewertung bezieht sich auf das Anwendungsgebiet „für die Behandlung erwachsener Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklassen (FK) II bis III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit“.

Riociguat weist eine Zulassung als Orphan Drug auf.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine patientenindividuelle optimierte medikamentöse Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapien und des Gesundheitszustandes, unter Berücksichtigung folgender Therapien: Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (Ambrisentan, Bosentan, Macitentan), Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitoren (Sildenafil, Tadalafil), Prostazyklin-Analoga (Iloprost) und Selektive Prostazyklin-Rezeptor-Agonisten (Selexipag) bestimmt.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Riociguat für die Behandlung erwachsener Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklassen (FK) II bis III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit, wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers die 12-wöchige, zulassungsbegründende, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie der Phase III PATENT-1 vorgelegt.

Die 12-wöchige Studie PATENT-1 kann aufgrund der zu kurzen Studiendauer sowie der nicht umgesetzten zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden.

Darüber hinaus wurde vom pharmazeutischen Unternehmer die einarmige Extensionsstudie der Phase III PATENT-2 vorgelegt. Diese einarmige Studie ist nicht für die vorliegende Nutzenbewertung relevant, da keine Daten für eine Bewertung von Riociguat im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen.

Somit wurde für diese Patientenpopulation seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Riociguat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.

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

Bei den Patientenzahlen handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Den Angaben werden Patientenzahlen zugrunde gelegt, die sich auf die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier unter Berücksichtigung des zuletzt getroffenen Beschlusses (06. April 2017) über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im Anwendungsgebiet „Erwachsene Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklassen (FK) II bis III“ stützen.

Die Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation liegt in einer plausiblen Größenordnung, auch wenn diese Angaben mit Unsicherheiten versehen sind, da seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine aktuellen Daten zur Prävalenz vorgelegt wurden. Da bei der vorliegenden Erkrankung insgesamt von einer stabilen Prävalenz in der Bevölkerung auszugehen ist, kann angenommen werden, dass sich die Anzahl der Patienten im Anwendungsgebiet nicht grundlegend verändert hat. Auch aus Gründen der Konsistenz zu den vorausgegangenen Beschlüssen wird die angegebene Spanne als sachgerecht erachtet.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Adempas® (Wirkstoff: Riociguat) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 18. Juni 2020):

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

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. August 2020).

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

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Riociguat	kontinuierlich, 3 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Endothelin-Rezeptor-Antagonisten				
Ambrisentan	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Bosentan	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Macitentan	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitoren				
Sildenafil	kontinuierlich, 3 x täglich	365	1	365
Tadalafil	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Prostazyklin-Analoga				
Iloprost	kontinuierlich, 6 - 9 x täglich	365	1	365
Selektive Prostazyklin-Rezeptor-Agonisten				
Selexipag	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Riociguat	1 mg -	3 mg -	3 x 1 mg	365	1095 x 1 mg -
	2,5 mg	7,5 mg	3 x 2,5 mg	365	1095 x 2,5 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Endothelin-Rezeptor-Antagonisten					
Ambrisentan	5 mg -	5 mg -	1 x 5 mg -	365	365 x 5 mg -
	10 mg	10 mg	1 x 10 mg		365 x 10 mg
Bosentan	125 mg	250 mg	2 x 125 mg	365	730 x 125 mg
Macitentan	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365	365 x 10 mg
Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitoren					
Sildenafil	20 mg	60 mg	3 x 20 mg	365	1095 x 20mg
Tadalafil	40 mg	40 mg	2 x 20 mg	365	730 x 20 mg
Prostazyklin-Analoga					
Iloprost	5 µg	30 µg -	6 x 5 µg -	365	2190 x 20 µg /ml -
		45 µg	9 x 5 µg		3285 x 20 µg /ml
Selektive Prostazyklin-Rezeptor-Agonisten					
Selexipag	200 µg -	400 µg -	2 x 200 µg -	365	730 x 200 µg -
	1600 µg	3200 µg	2 x 1600 µg		730 x 1600 µg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Riociguat 1 mg	84 FTA	2.546,94 €	1,77 €	0,00 €	2.545,17 €
Riociguat 2,5 mg	294 FTA	8.774,48 €	1,77 €	0,00 €	8.772,71 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Ambrisentan 5 mg ²	30 FTA	2.011,79 €	1,77 €	0,00 €	2.010,02 €
Ambrisentan 10 mg ²	30 FTA	2.049,41 €	1,77 €	0,00 €	2.047,64 €
Bosentan 125 mg ²	120 FTA	4.001,55 €	1,77 €	330,23 €	3.669,55 €
Macitentan 10 mg ²	30 FTA	2.039,44 €	1,77 €	0,00 €	2.037,67 €
Sildenafil 20 mg ²	300 FTA	2.481,40 €	1,77 €	203,00 €	2.276,63 €
Tadalafil 20 mg ²	120 FTA	1.294,07 €	1,77 €	104,13 €	1.188,17 €
Iloprost 20 µg /ml	168 LOV	4.120,40 €	1,77 €	238,13 €	3.880,50 €
Selexipag 1600 µg	60 FTA	3.054,22 €	1,77 €	0,00 €	3.052,45 €
Selexipag 200 µg	140 FTA	6.047,75 €	1,77 €	0,00 €	6.045,98 €
Abkürzungen: LOV = Lösung für einen Vernebler; FTA = Filmtabletten					

Stand Lauer-Taxe: 15. August 2020

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

² Festbetrag

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

Für die Anwendung von Iloprost ist gemäß Fachinformation ein Inhalator notwendig. In der Fachinformation werden folgende Optionen für die 20 µg/ml aufgeführt: Breelib sowie das I-Neb-AAD-System. Breelib und das I-Neb-AAD-System sind in der Lauer-Taxe gelistet, allerdings ist ausschließlich für das I-Neb-AAD-System eine Preisinformation verfügbar, so dass dieser Inhalator hier exemplarisch aufgeführt wird. Der Inhalator zum Preis von 3.500 Euro wird einmalig zum Verbleib beim Patienten berechnet. Die Vertragspreise der jeweiligen Kassen können hiervon abweichen.

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 Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 7. August 2018 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 13. März 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Riociguat beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 16. März 2020 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Riociguat beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 10. Juni 2020 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Juni 2020 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. Juli 2020.

Die mündliche Anhörung fand am 27. Juli 2020 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 25. August 2020 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 3. September 2020 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	7. August 2018	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	22. Juli 2020	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	27. Juli 2020	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	5. August 2020 19. August 2020	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	25. August 2020	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	3. September 2020	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 3. September 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

**des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine
Änderung der über eine Änderung der Arzneimittel-
Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit
neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Riociguat
(Neubewertung eines Orphan-Drugs nach
Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze: PAH)**

Vom 3. September 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 3. September 2020 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 3. September 2020 (BAnz AT 29.09.2020 B1), wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

1. Die Angaben zu Riociguat in der Fassung des Beschlusses vom 16. Oktober 2014 (BAnz AT 26.11.2014 B3) werden aufgehoben.
2. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Riociguat wie folgt ergänzt:

Riociguat

Beschluss vom: 3. September 2020

In Kraft getreten am: 3. September 2020

BAnz AT 09.10.2020 B3

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 27. März 2014):

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.

1. Arzneimittel im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklassen (FK) II bis III

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapien und des Gesundheitszustandes, unter Berücksichtigung folgender Therapien:

- Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (Ambrisentan, Bosentan, Macitentan)
- Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitoren (Sildenafil, Tadalafil)
- Prostazyklin-Analoga (Iloprost)
- Selektive Prostazyklin-Rezeptor-Agonisten (Selexipag)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Riociguat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Erwachsene Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklassen (FK) II bis III

Es wurden keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vorgelegt.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n.b.	keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten
Morbidität	n.b.	keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n.b.	keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten
Nebenwirkungen	n.b.	keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅ : Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbare Daten vor. n.b.: nicht bewertbar</p>		

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

Erwachsene Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklassen (FK) II bis III

ca. 580- 7850 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Adempas® (Wirkstoff: Riociguat) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 18. Juni 2020):

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklassen (FK) II bis III

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Riociguat	32.673,87 € - 33.178,11 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Endothelin-Rezeptor-Antagonisten	
Ambrisentan	24.455,24 € – 24.912,95 €
Bosentan	22.323,10 €
Macitentan	24.791,65 €
Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitoren	
Sildenafil	8.309,70 €
Tadalafil	7.228,03 €
Prostazyklin-Analoga	
Iloprost	50.585,09 € – 75.877,63 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (erstes Jahr)	3.500 €
Selektive Prostazyklin-Rezeptor-Agonisten	
Selexipag	31.525,47 € - 37.138,14 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. August 2020)

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 3. September 2020 in Kraft.

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

Berlin, den 3. September 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

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 – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Riociguat
(Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50-Millionen-Euro-Grenze: PAH)**

Vom 3. September 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 3. September 2020 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 3. September 2020 (BAnz AT 29.09.2020 B1), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

- Die Angaben zu Riociguat in der Fassung des Beschlusses vom 16. Oktober 2014 (BAnz AT 26.11.2014 B3) werden aufgehoben.
- Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Riociguat wie folgt ergänzt:

Riociguat

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 27. März 2014):

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.

- Arzneimittel im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklassen (FK) II bis III

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapien und des Gesundheitszustandes, unter Berücksichtigung folgender Therapien:

- Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (Ambrisentan, Bosentan, Macitentan)
- Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitoren (Sildenafil, Tadalafil)
- Prostazyklin-Analoga (Iloprost)
- Selektive Prostazyklin-Rezeptor-Agonisten (Selexipag)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Riociguat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Erwachsene Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklassen (FK) II bis III

Es wurden keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vorgelegt.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten
Morbidität	n. b.	keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infosette.



Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten
Nebenwirkungen	n. b.	keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten

Erläuterungen:

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

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen
Erwachsene Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklassen (FK) II bis III
ca. 580 bis 7 850 Patienten
3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Adempas® (Wirkstoff: Riociguat) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 18. Juni 2020):
https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/adempas-epar-product-information_de.pdf
Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Riociguat soll nur durch in der Therapie von Patienten mit PAH erfahrene Fachärzte erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklassen (FK) II bis III

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Riociguat	32 673,87 € – 33 178,11 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Endothelin-Rezeptor-Antagonisten	
Ambrisentan	24 455,24 € – 24 912,95 €
Bosentan	22 323,10 €
Macitentan	24 791,65 €
Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitoren	
Sildenafil	8 309,70 €
Tadalafil	7 228,03 €
Prostazyklin-Analoga	
Iloprost	50 585,09 € – 75 877,63 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (erstes Jahr)	3 500 €
Selektive Prostazyklin-Rezeptor-Agonisten	
Selexipag	31 525,47 € – 37 138,14 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. August 2020)

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 3. September 2020 in Kraft.

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

Berlin, den 3. September 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 13. März 2020 ein Dossier zum Wirkstoff Riociguat eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. Juni 2020 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

2.2 Nutzenbewertung

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

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.2.4 Therapiekosten

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

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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

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

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

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Riociguat (Pulmonal arterielle Hypertonie (Überschreiten 50 Mio € Grenze))



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Riociguat (Pulmonal arterielle Hypertonie (Überschreiten 50 Mio € Grenze))

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Riociguat
- **Handelsname:** Adempas®
- **Therapeutisches Gebiet:** Pulmonale Hypertonie (Herz-Kreislauf-Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** MSD SHARP & DOHME GMBH
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.03.2020
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.06.2020
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 06.07.2020
- **Beschlussfassung:** Anfang September 2020
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V (Überschreitung der 50 Millionen-Euro-Umsatzgrenze).
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

! Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.

Nach der regulären Anmeldung zur mündlichen Anhörung ist eine Online-Registrierung zur Teilnahme an der Videokonferenz erforderlich. Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung und Online-Registrierung.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2020-04-01-D-528)

Modul 1

(PDF 699.96 kB)

Modul 2

(PDF 692.78 kB)

Modul 3

(PDF 928.23 kB)

Modul 4

(PDF 3.33 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 4.33 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Riociguat (Adempas®)

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 (siehe Abschnitt 5.1).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Riociguat zur Behandlung erwachsener Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklasse (FK) II und III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit ist eine patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapien und des Gesundheitszustandes, unter Berücksichtigung folgender Therapien:

- Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (Ambrisentan, Bosentan, Macitentan)
- Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitoren (Sildenafil, Tadalafil)
- Prostazyklin-Analoga (Iloprost)
- Selektive Prostazyklin-Rezeptor-Agonisten (Selexipag)

Hinweis:

Die ausschließlich parenteral zu verabreichenden Prostazyklin-Analoga Treprostinil und Epoprostenol sind zwar für die WHO-/NYHA-Klasse III zugelassen, jedoch wird davon ausgegangen, dass die kontinuierliche, subkutane oder intravenöse Anwendung von Prostazyklin-Analoga in der Regel erst bei einer fortgeschrittenen Krankheit eingesetzt wird, so dass diese Option nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen wird.

Stand der Information: August 2018

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.06.2020 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 321.51 kB)

Stellungnahmen

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Riociguat (Pulmonal arterielle Hypertonie (Überschreiten 50 Mio € Grenze))

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 06.07.2020
 - Mündliche Anhörung: 27.07.2020
- Bitte melden Sie sich bis zum 20.07.2020 **per E-Mail** an.

Stellungnahme abgeben

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

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

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

(Word 155,50 kB)

Informationen

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

Ihre Stellungnahme ist bis zum **06.07.2020** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/>. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Riociguat - 2020-04-01-D-528*). 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 27.07.2020 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 20.07.2020 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang September 2020). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

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

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/531/>

15.06.2020 - Seite 3 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Riociguat (Pulmonal arterielle Hypertonie (Überschreiten 50 Mio € Grenze))
Verfahren vom 15.03.2020 (Stellungnahmeverfahren eröffnet)

Letzte Änderungen | [als RSS-Feed](#)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 27.07.2020 um 12:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Ablauf

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

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
MSD Sharp & Dohme GmbH	06.07.2020
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislauf- forschung (DGK) Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsme- dizin e.V. (DGP)	06.07.2020
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	06.07.2020

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

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Jannowitz, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Schmid, Fr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Smolka, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Weißflog, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK)						
Lange, Herr Priv.- Doz. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Rosenkranz, Herr Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)						
Sauerbruch, Herr Prof. Dr.	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein
Halank, Herr Priv.- Doz. Dr.	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP)						
Leuchte, Herr Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Ghofrani, Herr Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	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 MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	06. Juli 2020
Stellungnahme zu	Riociguat/Adempas®
Stellungnahme von	MSD Sharp & Dohme GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

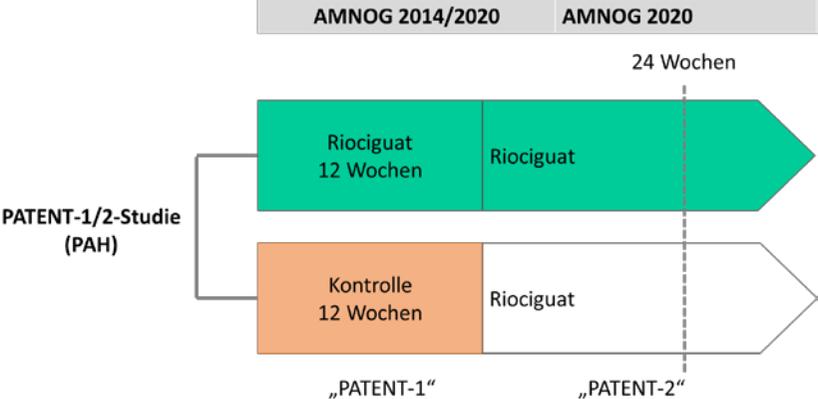
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

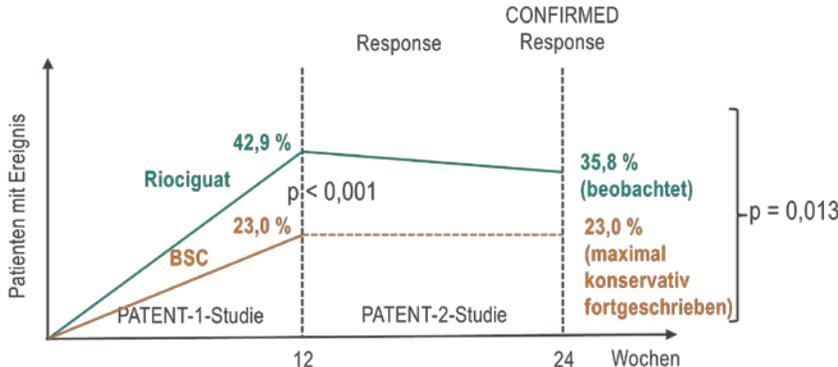
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 10 Seite 13	<p>24-Wochen-Daten</p> <p>Wir schicken voraus, dass die PATENT-1/2-Studie als eine Studie in zwei Teilen aufgefasst werden kann, wobei die Patientinnen und Patienten, die im ersten Teil der Studie Riociguat zugewiesen waren („PATENT-1“), im zweiten Teil der Studie Riociguat fortführten („PATENT-2“), während die Patientinnen und Patienten, die im ersten Teil der Studie dem Kontrollarm zugewiesen waren, im zweiten Teil der Studie Riociguat erhalten konnten. „PATENT-1“ war Gegenstand der Nutzenbewertung 2014. Gegenstand der erneuten Nutzenbewertung sind „PATENT-1“ und „PATENT-2“.</p> <p>Insofern liegt für die erneute Nutzenbewertung von Riociguat bei PAH ein intakter 24-Wochen-Riociguat-Arm vor. Die 24-Wochen-Werte des Kontrollarmes wurden maximal konservativ ersetzt. Dadurch werden randomisierte Ergebnisse zu Woche 12 <u>und</u> 24 vorgelegt.</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Riociguat für die Behandlung erwachsener Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklassen (FK) II bis III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit, wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers die 12-wöchige, zulassungsbegründende, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie der Phase III PATENT-1 vorgelegt.</p> <p>Die Behandlungs- und Beobachtungsdauer der Studie PATENT-1 beträgt insgesamt 12 Wochen. Die Behandlung mit Riociguat erfolgte gemäß den Angaben in der Fachinformation. Die Behandlung von Riociguat beginnt dem zufolge mit einer 8-wöchigen Titrationsphase, während der die Dosis schrittweise alle 2 Wochen erhöht wird. Diese Titrationsphase ist in der Studie auch umgesetzt, die Beobachtungsdauer unter Erhaltungsdosis beträgt daher lediglich 4 Wochen.</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer gewählte, 12-wöchige Behandlungsphase wurde für die Zulassung als ausreichend angesehen, um die Wirksamkeit bzw. das Wirkprofil von Riociguat zu zeigen und vom G-BA im Rahmen der Nutzenbewertung unter Orphan-Kriterien, bei welchen ein Zusatznutzen grundsätzlich als belegt gilt, herangezogen.</p>

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	 <p>Abbildung 1: Die PATENT-1/2-Studie enthält einen intakten 24-Wochen-Riociguat-Arm. Patientinnen und Patienten unter Riociguat treten am Ende von „PATENT-1“ nahtlos in „PATENT-2“ über (231/237 = 97 % der Patientinnen und Patienten).</p> <p>Im Folgenden gehen wir zunächst auf Ansatz 1 (maximal konservative Ersetzung) ein.</p>	<p>Diese Studiendauer ist allerdings zur Beurteilung von Effekten auf patientenrelevante Endpunkte eines Arzneimittels, welches mittlerweile einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt, zu kurz, um eine valide Beurteilung des Zusatznutzens bei einer chronischen Erkrankung vornehmen zu können. Im Anwendungsgebiet der PAH sind Kurzzeitstudien (mit einer Behandlungsdauer von weniger als 24 Wochen) für die Nutzenbewertung ungeeignet.</p> <p>Die 12-wöchige Studie PATENT-1 kann aufgrund der zu kurzen Studiendauer sowie der nicht umgesetzten zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden.</p> <p>Darüber hinaus wurde vom pharmazeutischen Unternehmer die einarmige Extensionsstudie der Phase III PATENT-2 vorgelegt. Diese einarmige Studie ist nicht für die vorliegende Nutzenbewertung relevant, da keine Daten für eine Bewertung von Riociguat im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen.</p> <p>Somit wurde für diese Patientenpopulation seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Riociguat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.</p>

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>Ansatz 1 maximal konservativ für die Schadens- und Nutzenendpunkte</p> <p>Ansatz 1 wird auf Seite 10 der Dossierbewertung zunächst methodisch korrekt wiedergegeben:</p> <p><i>Ergänzende Analyse für Riociguat vs. Placebo zu Woche 24 mit „konservativer Ersetzung“:</i></p> <p><i>Nutzenendpunkte: Auswertung als „confirmed response“; d. h. im Interventionsarm liegt ein Ereignis vor, wenn eine Response nach 12 Wochen nach 24 Wochen bestätigt werden konnte; für alle Patientinnen und Patienten des Kontrollarms mit Response zu Woche 12 wird auch zu Woche 24 eine Response angenommen.</i></p> <p><i>Schadenendpunkte: Es wird angenommen, dass in der Placebogruppe zwischen Woche 12 und Woche 24 keine weiteren Patientinnen und Patienten mit Ereignis beobachtet werden.</i></p> <p>Allerdings wird auf Seite 13 angemerkt:</p> <p><i>„In den Auswertungen mit konservativer Ersetzungsstrategie (Ansatz 1) werden in allen Endpunktkategorien im Interventionsarm die beobachteten Patientinnen und Patienten mit Ereignis nach 24 Wochen herangezogen, im Kontrollarm wird der Wert nach 12 Wochen verwendet.</i></p> <p>Wir lösen dieses Missverständnis wie folgt auf:</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p> <p>Die 12-wöchige Studie PATENT-1 kann aufgrund der zu kurzen Studiendauer sowie der nicht umgesetzten zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden.</p> <p>Darüber hinaus wurde vom pharmazeutischen Unternehmer die einarmige Extensionsstudie der Phase III PATENT-2 vorgelegt. Diese einarmige Studie ist nicht für die vorliegende Nutzenbewertung relevant, da keine Daten für eine Bewertung von Riociguat im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen.</p> <p>Somit wurde für diese Patientenpopulation seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Riociguat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme 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>„In den Auswertungen mit konservativer Ersetzungsstrategie (Ansatz 1) werden in allen Endpunktkategorien im Interventionsarm die beobachteten Patientinnen und Patienten mit Ereignis nach <u>12 und 24 Wochen herangezogen</u>, im Kontrollarm <u>wird für alle Patientinnen und Patienten mit Response zu Woche 12 auch zu Woche 24 eine Response angenommen</u>.</p> <p>In anderen Worten: Der für uns relevante Endpunkt für die Robustheit der Nutzenendpunkte zu Woche 24 ist die <u>confirmed response</u>. Dafür bildet die Response zu Woche 12 die Obergrenze.</p> <p>Insofern ist Ansatz 1 auch in Bezug auf die Nutzenendpunkte <u>maximal konservativ</u> und bildet somit die bestmögliche Entwicklung für den Kontrollarm ab. Abbildung 2 illustriert dies am Beispiel der Verbesserung der 6-Minuten-Gehstrecke um ≥ 40 m.</p>	

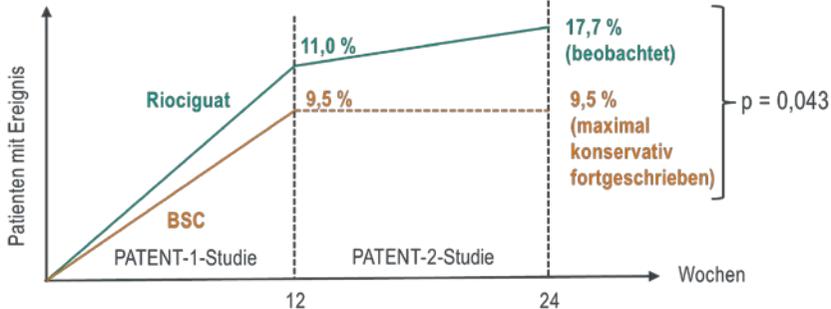
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	 <p>Abbildung 2: Ansatz 1 ist maximal konservativ auch für die Nutzenendpunkte. Im Kontrollarm ist eine höhere <u>confirmed response</u> als 23,0 % der Patientinnen und Patienten nicht möglich. Beispielhaft wiedergegeben ist die Verbesserung der 6-Minuten-Gehstrecke um ≥ 40 m in der PATENT-1/2-Studie.</p> <p>Für die Verbesserung der 6-Minuten-Gehstrecke (≥ 40m) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (physischer Subscore des LPH-Fragebogens) sind demnach selbst in einem maximal konservativen Ansatz Vorteile von Riociguat gegenüber Kontrolle zu Woche 12 und 24 belegt</p> <p>Aufgrund der maximal konservativen Ersetzung des 24-Wochen-Wertes im Kontrollarm sind diese Vorteile bei Woche 24</p>	

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>mindestens so ausgeprägt, wie in Tabelle 1 dargestellt. Zum Beispiel findet sich bei Woche 24 für die 6-Minuten-Gehstrecke ($\geq 40\text{m}$) zugunsten von Riociguat ein relatives Risiko von 1,58 [1,10; 2,26] oder besser, bei einem p-Wert von $p = 0,013$ oder besser.</p> <p>Tabelle 1. Vorteile von Riociguat gegenüber Kontrolle bei PAH (PATENT-1/2-Studien).</p> <table border="1" data-bbox="309 767 1158 1185"> <thead> <tr> <th></th> <th>Woche 12 (RR, 95 %-KI, p-Wert)</th> <th>Woche 24 (Ansatz 1) (RR, 95 %-KI, p-Wert)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Verbesserung der 6-Minuten-Gehstrecke ($\geq 40\text{ m}$)</td> <td>1,90 [1,34; 2,69] $p < 0,001$</td> <td>1,58* [1,10; 2,26] $p = 0,013^*$</td> </tr> <tr> <td>Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Physischer LPH-Subscore)</td> <td>1,69 [1,25; 2,27] $p < 0,001$</td> <td>1,37* [1,01; 1,86] $p = 0,046^*$</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>* Oder besser (Confirmed Response mit maximal konservativer Ersetzung im Kontrollarm, indem für alle Patienten des Kontrollarms mit Response zu Woche 12 auch eine Response zu Woche 24 angenommen wird).</small></p> <p><small>KI: Konfidenzintervall; LPH: Living with Pulmonary Hypertension; RR: Relatives Risiko</small></p> <p><small>Quelle. Modul 4B des Dossiers zur Nutzenbewertung (Seiten 98 und 126)</small></p>		Woche 12 (RR, 95 %-KI, p-Wert)	Woche 24 (Ansatz 1) (RR, 95 %-KI, p-Wert)	Verbesserung der 6-Minuten-Gehstrecke ($\geq 40\text{ m}$)	1,90 [1,34; 2,69] $p < 0,001$	1,58* [1,10; 2,26] $p = 0,013^*$	Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Physischer LPH-Subscore)	1,69 [1,25; 2,27] $p < 0,001$	1,37* [1,01; 1,86] $p = 0,046^*$	
	Woche 12 (RR, 95 %-KI, p-Wert)	Woche 24 (Ansatz 1) (RR, 95 %-KI, p-Wert)									
Verbesserung der 6-Minuten-Gehstrecke ($\geq 40\text{ m}$)	1,90 [1,34; 2,69] $p < 0,001$	1,58* [1,10; 2,26] $p = 0,013^*$									
Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Physischer LPH-Subscore)	1,69 [1,25; 2,27] $p < 0,001$	1,37* [1,01; 1,86] $p = 0,046^*$									

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme 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>Ableitungen zum Zusatznutzen robust auch für Nutzenendpunkte, die zu Woche 12 statistisch nicht signifikant waren</p> <p>Unsere Fragestellung war, ob statistisch signifikante Vorteile zu Woche 12 auch für Woche 24 als statistisch signifikant belegbar waren. Diese Fragestellung bezog sich somit auf die fünf Endpunkte Verbesserung der 6-Minuten-Gehstrecke ($\geq 40m$), Verbesserung der WHO-Funktionsklasse, Verbesserung des Gesundheitszustandes (EQ-5D VAS) sowie die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Gesamtscore sowie im physischen Subscore des LPH-Fragebogens.</p> <p>In der Dossierbewertung des IQWiG wird angeregt, das maximal konservative Vorgehen auf Nutzenendpunkte zu erweitern, welche zu Woche 12 statistisch nicht signifikant waren.</p> <p>Dem folgen wir gerne. Eine Übersicht zu den Ergebnissen findet sich in Tabelle 2 in blau; die Ergebnisse selbst finden sich in Anlage I. Die Ableitungen zum Zusatznutzen sind davon unberührt. Es bleibt bei robusten Vorteilen von Riociguat für die Verbesserung der 6-Minuten Gehstrecke und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (physischer Subscore des LPH-Fragebogens).</p>	

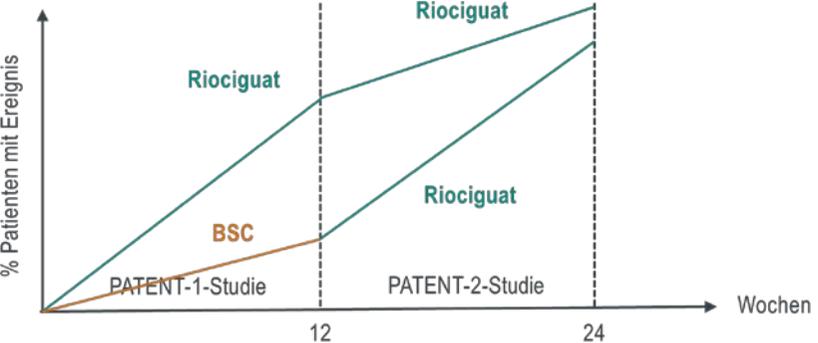
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																							
	<p>Tabelle 2. Übersicht zur Robustheit der Ergebnisse zu PAH (PATENT-1/2-Studie). Ergebnisse zu Nutzenendpunkten, welche zu Woche 12 statistisch nicht signifikant waren, blau kursiv dargestellt. EQ-5D VAS: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions Visual Analog Scale; LPH: Living with Pulmonary Hypertension; n. s.: nicht signifikant; WHO: World Health Organization.</p> <table border="1" data-bbox="309 869 1169 1209"> <thead> <tr> <th></th> <th>Woche 12</th> <th>Woche 24</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mortalität</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>• Gesamtsterblichkeit</td> <td>n. s.</td> <td><i>Ergebnis robust</i></td> </tr> <tr> <td>Morbidität</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>• <i>Verbesserung der 6-Minuten-Gehstrecke (≥ 40m)</i></td> <td><i>Vorteil (p<0,001)</i></td> <td><i>Ergebnis robust</i></td> </tr> <tr> <td>• Verbesserung der WHO-Funktionsklasse</td> <td>n. s.</td> <td><i>Ergebnis robust</i></td> </tr> <tr> <td>• <i>Verbesserung von Dyspnoe/Ermüdungsempfinden (Borg Skala)</i></td> <td><i>Vorteil (p=0,004)</i></td> <td>n. s.</td> </tr> <tr> <td>• Hospitalisierung aufgrund von Pulmonaler Hypertonie</td> <td>n. s.</td> <td><i>Ergebnis robust</i></td> </tr> <tr> <td>• <i>Verbesserung des Gesundheitszustands (EQ-5D VAS)</i></td> <td><i>Vorteil (p=0,021)</i></td> <td>n. s.</td> </tr> <tr> <td>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>• <i>Verbesserung des LPH-Gesamtscores</i></td> <td><i>Vorteil (p=0,025)</i></td> <td>n. s.</td> </tr> <tr> <td>• <i>Verbesserung des Physischen LPH-Subscores</i></td> <td><i>Vorteil (p<0,001)</i></td> <td><i>Ergebnis robust</i></td> </tr> <tr> <td>• Verbesserung des Emotionalen LPH-Subscores</td> <td>n. s.</td> <td><i>Ergebnis robust</i></td> </tr> </tbody> </table>		Woche 12	Woche 24	Mortalität			• Gesamtsterblichkeit	n. s.	<i>Ergebnis robust</i>	Morbidität			• <i>Verbesserung der 6-Minuten-Gehstrecke (≥ 40m)</i>	<i>Vorteil (p<0,001)</i>	<i>Ergebnis robust</i>	• Verbesserung der WHO-Funktionsklasse	n. s.	<i>Ergebnis robust</i>	• <i>Verbesserung von Dyspnoe/Ermüdungsempfinden (Borg Skala)</i>	<i>Vorteil (p=0,004)</i>	n. s.	• Hospitalisierung aufgrund von Pulmonaler Hypertonie	n. s.	<i>Ergebnis robust</i>	• <i>Verbesserung des Gesundheitszustands (EQ-5D VAS)</i>	<i>Vorteil (p=0,021)</i>	n. s.	Gesundheitsbezogene Lebensqualität			• <i>Verbesserung des LPH-Gesamtscores</i>	<i>Vorteil (p=0,025)</i>	n. s.	• <i>Verbesserung des Physischen LPH-Subscores</i>	<i>Vorteil (p<0,001)</i>	<i>Ergebnis robust</i>	• Verbesserung des Emotionalen LPH-Subscores	n. s.	<i>Ergebnis robust</i>	
	Woche 12	Woche 24																																							
Mortalität																																									
• Gesamtsterblichkeit	n. s.	<i>Ergebnis robust</i>																																							
Morbidität																																									
• <i>Verbesserung der 6-Minuten-Gehstrecke (≥ 40m)</i>	<i>Vorteil (p<0,001)</i>	<i>Ergebnis robust</i>																																							
• Verbesserung der WHO-Funktionsklasse	n. s.	<i>Ergebnis robust</i>																																							
• <i>Verbesserung von Dyspnoe/Ermüdungsempfinden (Borg Skala)</i>	<i>Vorteil (p=0,004)</i>	n. s.																																							
• Hospitalisierung aufgrund von Pulmonaler Hypertonie	n. s.	<i>Ergebnis robust</i>																																							
• <i>Verbesserung des Gesundheitszustands (EQ-5D VAS)</i>	<i>Vorteil (p=0,021)</i>	n. s.																																							
Gesundheitsbezogene Lebensqualität																																									
• <i>Verbesserung des LPH-Gesamtscores</i>	<i>Vorteil (p=0,025)</i>	n. s.																																							
• <i>Verbesserung des Physischen LPH-Subscores</i>	<i>Vorteil (p<0,001)</i>	<i>Ergebnis robust</i>																																							
• Verbesserung des Emotionalen LPH-Subscores	n. s.	<i>Ergebnis robust</i>																																							

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>Ansatz 1 für die Schadensendpunkte</p>  <p>Abbildung 3: Ansatz 1 für die Schadensendpunkte. Beispielhaft wiedergegeben sind „Hämorrhagien“ als unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse in der PATENT-1/2-Studie. Das zu Woche 12 statistisch nicht signifikante Ergebnis ($p = 0,655$) ist nicht robust zu Woche 24.</p> <p>Für die Nutzenbewertung werden von MSD im Dossier alle unerwünschten Ereignisse, Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse herangezogen, ferner <u>alle</u> unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse des G-BA-Beschlusses 2014</p>	

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>(Hypotonie, Hämorrhagien), sowie zusätzlich das in der PATENT-1-Studie präspezifizierte unerwünschte Ereignis „Synkopen“.</p> <p>Für vier dieser sechs Schadensendpunkte bestätigt sich im Dossier zu Woche 24 das Woche-12-Ergebnis unter einer maximal konservativen Ersetzung des 24-Wochen-Wertes im Kontrollarm (Tabelle 3).</p> <p>Tabelle 3. Robustheit der Ergebnisse zu den Schadensendpunkten bei PAH (PATENT-1/2-Studie). n. s.: nicht signifikant</p> <table border="1" data-bbox="309 884 1173 1102"> <thead> <tr> <th></th> <th>Woche 12</th> <th>Woche 24</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Unerwünschte Ereignisse</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>• Unerwünschte Ereignisse</td> <td>n. s.</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>• Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</td> <td>n. s.</td> <td>Ergebnis robust</td> </tr> <tr> <td>• Studienabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses</td> <td>n. s.</td> <td>Ergebnis robust</td> </tr> <tr> <td>• Hypotonie</td> <td>Nachteil (p=0,026)</td> <td>Ergebnis robust</td> </tr> <tr> <td>• Hämorrhagie</td> <td>n. s.</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>• Synkopen</td> <td>n. s.</td> <td>Ergebnis robust</td> </tr> </tbody> </table> <p>Für zwei dieser sechs Schadenendpunkte kann eine Robustheit zu Woche 24 nicht belegt werden (Tabelle 3). Wegen der jeweils maximal konservativen Ersetzung des 24-Wochen-Wertes im Kontrollarm darf allerdings daraus für diese beiden Endpunkte kein Schaden zu Woche 24 abgeleitet werden.</p> <p>Insgesamt eine von 23 Systemorganklassen testet im Dossier bei Woche 12 zuungunsten von Riociguat (Erkrankungen des</p>		Woche 12	Woche 24	Unerwünschte Ereignisse			• Unerwünschte Ereignisse	n. s.	-	• Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	n. s.	Ergebnis robust	• Studienabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses	n. s.	Ergebnis robust	• Hypotonie	Nachteil (p=0,026)	Ergebnis robust	• Hämorrhagie	n. s.	-	• Synkopen	n. s.	Ergebnis robust	
	Woche 12	Woche 24																								
Unerwünschte Ereignisse																										
• Unerwünschte Ereignisse	n. s.	-																								
• Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	n. s.	Ergebnis robust																								
• Studienabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses	n. s.	Ergebnis robust																								
• Hypotonie	Nachteil (p=0,026)	Ergebnis robust																								
• Hämorrhagie	n. s.	-																								
• Synkopen	n. s.	Ergebnis robust																								

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>Gastrointestinaltraktes, $p = 0,002$). Aufgrund der maximal konservativen Ersetzung des 24-Wochen-Wertes im Kontrollarm testet diese Systemorganklasse bei Woche 24 zwangsläufig ebenfalls zuungunsten von Riociguat ($p < 0,001$).</p> <p>Auch Ansatz 2 auf Nutzenendpunkte erweitert, die zu Woche 12 statistisch nicht signifikant waren</p> <p>Ansatz 2 wird in der Dossierbewertung methodisch korrekt wiedergegeben:</p> <p><i>„Ergänzende Analyse für Riociguat vs. Placebo zu Woche 24 („as allocated“): Die Daten des Riociguat-Arms nach 24 Wochen werden mit denen des (ursprünglichen) Kontrollarms nach 24 Wochen verglichen; Patientinnen und Patienten werden entsprechend den ursprünglich zugewiesenen Armen verglichen (auch wenn die Patientinnen und Patienten im Kontrollarm in Woche 12 bis 24 ebenfalls Riociguat erhalten hatten“)</i></p> <p>Auch für Ansatz 2 ergänzen wir die Ergebnisse zu den bei Woche 12 statistisch nicht signifikanten Nutzenendpunkten. Die Ergebnisse sind robust (Anlage II); es ergeben sich auch hier keine Folgen für die Ableitung des Zusatznutzens.</p> <p>Ansatz 2 ist - anders als Ansatz 1 - grundsätzlich nicht für Schadensendpunkte geeignet, da ein Vergleich von Riociguat mit Riociguat im Zeitraum Woche 13 bis 24 antikonservativ wäre (Abbildung 4).</p>	<p>Die 12-wöchige Studie PATENT-1 kann aufgrund der zu kurzen Studiendauer sowie der nicht umgesetzten zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden.</p> <p>Darüber hinaus wurde vom pharmazeutischen Unternehmer die einarmige Extensionsstudie der Phase III PATENT-2 vorgelegt. Diese einarmige Studie ist nicht für die vorliegende Nutzenbewertung relevant, da keine Daten für eine Bewertung von Riociguat im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen.</p> <p>Somit wurde für diese Patientenpopulation seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Riociguat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme 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>The graph plots the percentage of patients with events over a 24-week period. The y-axis is labeled '% Patienten mit Ereignis' and the x-axis is labeled 'Wochen'. Two studies are shown: PATENT-1-Studie (0-12 weeks) and PATENT-2-Studie (0-24 weeks). In the PATENT-1-Studie, the Riociguat group (green line) shows a higher cumulative percentage of events compared to the BSC group (orange line). In the PATENT-2-Studie, the Riociguat group (green line) again shows a higher cumulative percentage of events compared to the BSC group (orange line). Vertical dashed lines indicate the end of each study at 12 and 24 weeks.</p> <p>Abbildung 4: Ansatz 2 eignet sich nicht für die Schadensendpunkte (schematische Darstellung).</p>	

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>Zusammenfassung</p> <p>Für die Nutzenbewertung von Riociguat bei PAH liegt ein intakter 24-Wochen-Riociguat-Arm vor. Die 24-Wochen-Werte des Kontrollarmes wurden maximal konservativ ersetzt. Für die Verbesserung der 6-Minuten-Gehstrecke ($\geq 40m$) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (physischer Subscore des LPH-Fragebogens) sind selbst in einem maximal konservativen Ansatz Vorteile von Riociguat gegenüber Kontrolle zu Woche 12 und 24 belegt.</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Riociguat für die Behandlung erwachsener Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklassen (FK) II bis III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit, wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers die 12-wöchige, zulassungsbegründende, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie der Phase III PATENT-1 vorgelegt. Die 12-wöchige Studie PATENT-1 kann aufgrund der zu kurzen Studiendauer sowie der nicht umgesetzten zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden.</p> <p>Darüber hinaus wurde vom pharmazeutischen Unternehmer die einarmige Extensionsstudie der Phase III PATENT-2 vorgelegt. Diese einarmige Studie ist nicht für die vorliegende Nutzenbewertung relevant, da keine Daten für eine Bewertung von Riociguat im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen.</p> <p>Somit wurde für diese Patientenpopulation seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Riociguat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.</p>

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)
Seite 12	<p>Vorteile von Riociguat unabhängig davon, ob die Patientinnen und Patienten vorbehandelt waren oder nicht.</p> <p>In der Dossierbewertung wird korrekt darauf hingewiesen, dass etwa die Hälfte der Patientinnen und Patienten in der PATENT-1-Studie nicht vorbehandelt waren. Im Dossier wurden daher alle Nutzen- und Schadensendpunkte Homogenitätstest unterzogen. Diese Tests waren besonders aussagekräftig, da therapienaive und vorbehandelte Patientinnen und Patienten stratifiziert randomisiert und beide Teilpopulationen in etwa gleich groß waren. Diese Tests belegen, dass die Vorteile von Riociguat unabhängig davon beobachtet werden, ob die Patientinnen und Patienten vorbehandelt waren oder nicht (Tab. 4). Wir fügen die Ergebnisse nochmals an.</p> <p>Tabelle 4: Ergebnisse der Homogenitätstests nach Vorbehandlung im Dossier (Tab. 4-77). Alle Vorteile von Riociguat sind für therapienaive und vorbehandelte Patientinnen und Patienten gleichgerichtet. Es gab keine Effektmodifikationen. Im Endpunkt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Physischer Subscore des LPH-Fragebogens) besteht ein statistisch signifikanter Vorteil von Riociguat sowohl für therapienaive als auch für vorbehandelte Patientinnen und Patienten. LPH: Living with Pulmonary Hypertension; n. c.: nicht berechnet; PH: Pulmonale Hypertonie; WHO: World Health Organization.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

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)
-----------------	--	---

Endpunkt	Riociguat 1,0 - 2,5 mg		Placebo		Riociguat 1,0 - 2,5 mg vs. Placebo		p-Wert für Interaktions Test (I2)
	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Relatives Risiko/Peto-Odds Ratio ^b [95 %-KI]	p-Wert ^b	
Gesamtmortalität							
Therapienav	123	2 (1,6)	66	1 (1,5)	n.c. (n.c.; n.c.)	n.c.	n.c.
Vorbehandelt	131	0 (-)	60	2 (3,3)	n.c. (n.c.; n.c.)	n.c.	(n.c.)
Verbesserung der 6-Minuten-Gebstrecke							
Therapienav	123	60 (48,8)	66	13 (19,7)	2,48 (1,47; 4,16)	< 0,001	0,113
Vorbehandelt	131	49 (37,4)	60	16 (26,7)	1,40 (0,87; 2,25)	0,162	(60,11%)
Verbesserung der WHO-Funktionsklasse							
Therapienav	123	19 (15,4)	66	10 (15,2)	1,02 (0,50; 2,06)	0,957	0,216
Vorbehandelt	131	34 (26,0)	60	8 (13,3)	1,91 (0,94; 3,88)	0,072	(34,69%)
Hospitalisierung auf Grund der PH							
Therapienav	123	2 (1,6)	66	1 (1,5)	n.c. (n.c.; n.c.)	n.c.	n.c.
Vorbehandelt	131	2 (1,5)	60	3 (5,0)	n.c. (n.c.; n.c.)	n.c.	(n.c.)
Verbesserung der Dyspnoe und des Ermüdungsempfindens gemäß Borg-Skala							
Therapienav	123	55 (44,7)	66	18 (27,3)	1,64 (1,06; 2,55)	0,028	0,795
Vorbehandelt	131	56 (42,7)	60	17 (28,3)	1,51 (0,96; 2,36)	0,072	(0,00%)
Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität: LPH Gesamtscore (mindestens 7 Punkte)							
Therapienav	123	50 (40,7)	66	20 (30,3)	1,35 (0,89; 2,06)	0,159	0,823
Vorbehandelt	131	55 (42,0)	60	17 (28,3)	1,45 (0,93; 2,27)	0,101	(0,00%)
Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität: Emotionaler LPH Subscore (mindestens 3 Punkte)							
Therapienav	123	44 (35,8)	66	21 (31,8)	1,14 (0,75; 1,75)	0,532	0,893
Vorbehandelt	131	44 (33,6)	60	18 (30,0)	1,10 (0,70; 1,72)	0,687	(0,00%)
Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität: Physischer LPH Subscore (mindestens 3 Punkte)							
Therapienav	123	60 (48,8)	66	18 (27,3)	1,81 (1,17; 2,78)	0,007	0,591
Vorbehandelt	131	65 (49,6)	60	19 (31,7)	1,54 (1,02; 2,30)	0,038	(0,00%)

Tabelle 5: Ergebnisse der Homogenitätstests nach Vorbehandlung im Dossier (Tab. 4-77). Alle Schadensendpunkte sind für therapienaive und vorbehandelte Patientinnen und Patienten gleichgerichtet und homogen. Es gab keine Effektmodifikationen. n. c.: nicht berechnet.

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)																																																																																																																																																														
	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Endpunkt</th> <th colspan="2">Riociguat 1,0 - 2,5 mg</th> <th colspan="2">Placebo</th> <th colspan="2">Riociguat 1,0 - 2,5 mg vs. Placebo</th> <th rowspan="2">p-Wert für Interaktions Test (I2)</th> </tr> <tr> <th>N^a</th> <th>Patienten mit Ereignis n (%)</th> <th>N^a</th> <th>Patienten mit Ereignis n (%)</th> <th>Relatives Risiko/Peto-Odds Ratio^b [95 %-KI]</th> <th>p-Wert^b</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="8">Unerwünschte Ereignisse gesamt</td> </tr> <tr> <td>Therapienaiv</td> <td>123</td> <td>107 (87,0)</td> <td>66</td> <td>56 (84,8)</td> <td>1,03 (0,91; 1,16)</td> <td>0,690</td> <td>0,719</td> </tr> <tr> <td>Vorbehandelt</td> <td>131</td> <td>120 (91,6)</td> <td>60</td> <td>52 (86,7)</td> <td>1,06 (0,94; 1,18)</td> <td>0,332</td> <td>(0,00%)</td> </tr> <tr> <td colspan="8">Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse</td> </tr> <tr> <td>Therapienaiv</td> <td>123</td> <td>5 (4,1)</td> <td>66</td> <td>6 (9,1)</td> <td>0,45 (0,14; 1,41)</td> <td>0,170</td> <td>0,981</td> </tr> <tr> <td>Vorbehandelt</td> <td>131</td> <td>3 (2,3)</td> <td>60</td> <td>3 (5,0)</td> <td>0,46 (0,10; 2,20)</td> <td>0,330</td> <td>(0,00%)</td> </tr> <tr> <td colspan="8">Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</td> </tr> <tr> <td>Therapienaiv</td> <td>123</td> <td>10 (8,1)</td> <td>66</td> <td>8 (12,1)</td> <td>0,67 (0,28; 1,62)</td> <td>0,374</td> <td>0,790</td> </tr> <tr> <td>Vorbehandelt</td> <td>131</td> <td>19 (14,5)</td> <td>60</td> <td>15 (25,0)</td> <td>0,58 (0,32; 1,06)</td> <td>0,077</td> <td>(0,00%)</td> </tr> <tr> <td colspan="8">Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hypotonie</td> </tr> <tr> <td>Therapienaiv</td> <td>123</td> <td>14 (11,4)</td> <td>66</td> <td>0 -</td> <td>5,21 (1,67; 16,27)</td> <td>0,004</td> <td>0,214</td> </tr> <tr> <td>Vorbehandelt</td> <td>131</td> <td>12 (9,2)</td> <td>60</td> <td>4 (6,7)</td> <td>1,38 (0,46; 4,15)</td> <td>0,565</td> <td>(35,18%)</td> </tr> <tr> <td colspan="8">Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hämorrhagie</td> </tr> <tr> <td>Therapienaiv</td> <td>123</td> <td>11 (8,9)</td> <td>66</td> <td>5 (7,6)</td> <td>1,18 (0,43; 3,25)</td> <td>0,748</td> <td>0,929</td> </tr> <tr> <td>Vorbehandelt</td> <td>131</td> <td>17 (13,0)</td> <td>60</td> <td>7 (11,7)</td> <td>1,11 (0,49; 2,54)</td> <td>0,800</td> <td>(0,00%)</td> </tr> <tr> <td colspan="8">Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Synkope</td> </tr> <tr> <td>Therapienaiv</td> <td>123</td> <td>3 (2,4)</td> <td>66</td> <td>4 (6,1)</td> <td>n.c. (n.c.; n.c.)</td> <td>n.c.</td> <td>n.c.</td> </tr> <tr> <td>Vorbehandelt</td> <td>131</td> <td>5 (3,8)</td> <td>60</td> <td>3 (5,0)</td> <td>n.c. (n.c.; n.c.)</td> <td>n.c.</td> <td>(n.c.)</td> </tr> </tbody> </table>	Endpunkt	Riociguat 1,0 - 2,5 mg		Placebo		Riociguat 1,0 - 2,5 mg vs. Placebo		p-Wert für Interaktions Test (I2)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/Peto-Odds Ratio ^b [95 %-KI]	p-Wert ^b	Unerwünschte Ereignisse gesamt								Therapienaiv	123	107 (87,0)	66	56 (84,8)	1,03 (0,91; 1,16)	0,690	0,719	Vorbehandelt	131	120 (91,6)	60	52 (86,7)	1,06 (0,94; 1,18)	0,332	(0,00%)	Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse								Therapienaiv	123	5 (4,1)	66	6 (9,1)	0,45 (0,14; 1,41)	0,170	0,981	Vorbehandelt	131	3 (2,3)	60	3 (5,0)	0,46 (0,10; 2,20)	0,330	(0,00%)	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse								Therapienaiv	123	10 (8,1)	66	8 (12,1)	0,67 (0,28; 1,62)	0,374	0,790	Vorbehandelt	131	19 (14,5)	60	15 (25,0)	0,58 (0,32; 1,06)	0,077	(0,00%)	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hypotonie								Therapienaiv	123	14 (11,4)	66	0 -	5,21 (1,67; 16,27)	0,004	0,214	Vorbehandelt	131	12 (9,2)	60	4 (6,7)	1,38 (0,46; 4,15)	0,565	(35,18%)	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hämorrhagie								Therapienaiv	123	11 (8,9)	66	5 (7,6)	1,18 (0,43; 3,25)	0,748	0,929	Vorbehandelt	131	17 (13,0)	60	7 (11,7)	1,11 (0,49; 2,54)	0,800	(0,00%)	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Synkope								Therapienaiv	123	3 (2,4)	66	4 (6,1)	n.c. (n.c.; n.c.)	n.c.	n.c.	Vorbehandelt	131	5 (3,8)	60	3 (5,0)	n.c. (n.c.; n.c.)	n.c.	(n.c.)	
Endpunkt	Riociguat 1,0 - 2,5 mg		Placebo		Riociguat 1,0 - 2,5 mg vs. Placebo		p-Wert für Interaktions Test (I2)																																																																																																																																																									
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/Peto-Odds Ratio ^b [95 %-KI]	p-Wert ^b																																																																																																																																																										
Unerwünschte Ereignisse gesamt																																																																																																																																																																
Therapienaiv	123	107 (87,0)	66	56 (84,8)	1,03 (0,91; 1,16)	0,690	0,719																																																																																																																																																									
Vorbehandelt	131	120 (91,6)	60	52 (86,7)	1,06 (0,94; 1,18)	0,332	(0,00%)																																																																																																																																																									
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse																																																																																																																																																																
Therapienaiv	123	5 (4,1)	66	6 (9,1)	0,45 (0,14; 1,41)	0,170	0,981																																																																																																																																																									
Vorbehandelt	131	3 (2,3)	60	3 (5,0)	0,46 (0,10; 2,20)	0,330	(0,00%)																																																																																																																																																									
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse																																																																																																																																																																
Therapienaiv	123	10 (8,1)	66	8 (12,1)	0,67 (0,28; 1,62)	0,374	0,790																																																																																																																																																									
Vorbehandelt	131	19 (14,5)	60	15 (25,0)	0,58 (0,32; 1,06)	0,077	(0,00%)																																																																																																																																																									
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hypotonie																																																																																																																																																																
Therapienaiv	123	14 (11,4)	66	0 -	5,21 (1,67; 16,27)	0,004	0,214																																																																																																																																																									
Vorbehandelt	131	12 (9,2)	60	4 (6,7)	1,38 (0,46; 4,15)	0,565	(35,18%)																																																																																																																																																									
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hämorrhagie																																																																																																																																																																
Therapienaiv	123	11 (8,9)	66	5 (7,6)	1,18 (0,43; 3,25)	0,748	0,929																																																																																																																																																									
Vorbehandelt	131	17 (13,0)	60	7 (11,7)	1,11 (0,49; 2,54)	0,800	(0,00%)																																																																																																																																																									
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Synkope																																																																																																																																																																
Therapienaiv	123	3 (2,4)	66	4 (6,1)	n.c. (n.c.; n.c.)	n.c.	n.c.																																																																																																																																																									
Vorbehandelt	131	5 (3,8)	60	3 (5,0)	n.c. (n.c.; n.c.)	n.c.	(n.c.)																																																																																																																																																									

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)
Seite 12 Seite 13	<p>Alle verfügbaren und in einer Doppelblindstudie mit der Intervention Riociguat indizierten PAH-Therapien wurden in der PATENT-1-Studie eingesetzt.</p> <p>Wir stimmen mit IQWiG überein, dass Substanzen, deren Anwendung in Kombination mit Riociguat kontraindiziert sind, im Rahmen einer doppelblinden randomisierten Studie nicht zur Anwendung kommen können. PATENT-1 war eine solche doppelblinde randomisierte Studie, mit dem Vorteil einer unverzerrten Erhebung insbesondere symptomatischer Endpunkte. Darüber hinaus wurden in der PATENT-1-Studie alle verfügbaren PAH-Therapien eingesetzt.</p>	<p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine patientenindividuelle optimierte medikamentöse Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapien und des Gesundheitszustandes, unter Berücksichtigung folgender Therapien: Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (Ambrisentan, Bosentan, Macitentan), Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitoren (Sildenafil, Tadalafil), Prostazyklin-Analoga (Iloprost) und Selektive Prostazyklin-Rezeptor-Agonisten (Selexipag) bestimmt.</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Riociguat für die Behandlung erwachsener Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklassen (FK) II bis III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit, wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers die 12-wöchige, zulassungsbegründende, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie der Phase III PATENT-1 vorgelegt.</p> <p>Die 12-wöchige Studie PATENT-1 kann aufgrund der zu kurzen Studiendauer sowie der nicht umgesetzten zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden.</p> <p>In der Studie PATENT-1 wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie der patientenindividuellen optimierten medikamentösen Therapie nicht umgesetzt, da sowohl für therapienaive als auch für therapieerfahrene Patienten keine patientenindividuelle Optimierung der Therapie erfolgte.</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme 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>Die Teilpopulation der therapienaiven Patienten erhielt in der Studie PATENT-1 im Kontrollarm lediglich ein Placebo und keinerlei spezifische medikamentöse Therapie oder nicht-medikamentöse Unterstützung zur Behandlung der PAH. Es fand somit weder zu Studienbeginn noch im weiteren Verlauf der Studie eine patientenindividuelle Optimierung der Therapie statt.</p> <p>In die Studie PATENT-1 wurden außerdem vorbehandelte Patienten eingeschlossen, die mit einem Endothelin-Rezeptorantagonisten (ERA) oder einem Prostazyklin-Analogen stabil eingestellt waren. Die vorbehandelten Patienten führten im Kontrollarm diese Monotherapie unverändert fort, d. h. eine ggf. notwendige Eskalation (Wechsel oder Hinzufügen eines Wirkstoffs oder Dosierungsänderung) erfolgte im Kontrollarm nicht. Darüber hinaus waren nur 2 der 4 aufgeführten Wirkstoffklassen erlaubt.</p> <p>Somit ist sowohl für therapienaive als auch für therapieerfahrene Patienten die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie PATENT-1 nicht umgesetzt.</p>
Seite 12	<p>Therapieanpassungen bei vorbehandelten Patientinnen und Patienten im Erwartungsbereich</p> <p>In der Dossierbewertung wird angemerkt, dass im Kontrollarm unter vorbehandelten Patientinnen und Patienten keine Anpassung der PAH-Therapie stattgefunden hätte. MSD hält dem entgegen, dass in beiden Therapiearmen der Anteil der</p>	<p>In der Studie PATENT-1 wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie der patientenindividuellen optimierten medikamentösen Therapie nicht umgesetzt, da sowohl für therapienaive als auch für therapieerfahrene Patienten keine patientenindividuelle Optimierung der Therapie erfolgte.</p> <p>Die Teilpopulation der therapienaiven Patienten erhielt in der Studie PATENT-1 im Kontrollarm lediglich ein Placebo und keinerlei</p>

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>vorbehandelten Patientinnen und Patienten mit Therapieanpassung im Erwartungsbereich lag (Tab. 6). Leitlinien empfehlen die Überprüfung der PAH-Therapie in Intervallen von drei bis sechs Monaten ((Galie N. 2016)Tab. 14). Folgerichtig waren im Rahmen der 12-wöchigen PATENT-1 Studie Wirkstoff- oder Dosiswechsel selten.</p> <p>Tabelle 6: Therapieanpassungen in der PATENT-1-Studie. Mit Ausnahme von zwei Patientinnen und Patienten unter Prostazyklin-Analoga im Kontrollarm erfolgten alle Therapieanpassungen bei vorbehandelten Patientinnen und Patienten.</p> <table border="1" data-bbox="309 932 1169 1225"> <thead> <tr> <th>Studie: PATENT-1, Woche 12</th> <th colspan="2">Riociguat 1,0 - 2,5 mg N^a=254 (100%)</th> <th colspan="2">Kontrolle N^a=126 (100%)</th> <th colspan="2">Insgesamt N^a=380 (100%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="7">Endothelin-Rezeptor-Antagonisten</td> </tr> <tr> <td>Insgesamt</td> <td>113</td> <td>44,5%</td> <td>52</td> <td>41,3%</td> <td>165</td> <td>43,4%</td> </tr> <tr> <td>Initiierung nach Randomisierung oder Dosisänderung</td> <td>4</td> <td>1,6%</td> <td>1</td> <td>0,8%</td> <td>5</td> <td>1,3%</td> </tr> <tr> <td colspan="7">Prostazyklin-Analoga</td> </tr> <tr> <td>Insgesamt</td> <td>22</td> <td>8,7%</td> <td>12</td> <td>9,5%</td> <td>34</td> <td>8,9%</td> </tr> <tr> <td>Initiierung nach Randomisierung oder Dosisänderung</td> <td>4</td> <td>1,6%</td> <td>5</td> <td>4,0%</td> <td>9</td> <td>2,4%</td> </tr> <tr> <td colspan="7">Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitoren</td> </tr> <tr> <td>Insgesamt</td> <td>0</td> <td>0,0%</td> <td>1</td> <td>0,8%</td> <td>1</td> <td>0,3%</td> </tr> <tr> <td>Initiierung nach Randomisierung oder Dosisänderung</td> <td>0</td> <td>0,0%</td> <td>1</td> <td>0,8%</td> <td>1</td> <td>0,3%</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: Anzahl der Patienten: Sicherheits-Population. Tab. 8-14 des Studienberichtes</p>	Studie: PATENT-1, Woche 12	Riociguat 1,0 - 2,5 mg N ^a =254 (100%)		Kontrolle N ^a =126 (100%)		Insgesamt N ^a =380 (100%)		Endothelin-Rezeptor-Antagonisten							Insgesamt	113	44,5%	52	41,3%	165	43,4%	Initiierung nach Randomisierung oder Dosisänderung	4	1,6%	1	0,8%	5	1,3%	Prostazyklin-Analoga							Insgesamt	22	8,7%	12	9,5%	34	8,9%	Initiierung nach Randomisierung oder Dosisänderung	4	1,6%	5	4,0%	9	2,4%	Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitoren							Insgesamt	0	0,0%	1	0,8%	1	0,3%	Initiierung nach Randomisierung oder Dosisänderung	0	0,0%	1	0,8%	1	0,3%	<p>spezifische medikamentöse Therapie oder nicht-medikamentöse Unterstützung zur Behandlung der PAH. Es fand somit weder zu Studienbeginn noch im weiteren Verlauf der Studie eine patientenindividuelle Optimierung der Therapie statt.</p> <p>In die Studie PATENT-1 wurden außerdem vorbehandelte Patienten eingeschlossen, die mit einem Endothelin-Rezeptorantagonisten (ERA) oder einem Prostazyklin-Analoga stabil eingestellt waren. Die vorbehandelten Patienten führten im Kontrollarm diese Monotherapie unverändert fort, d. h. eine ggf. notwendige Eskalation (Wechsel oder Hinzufügen eines Wirkstoffs oder Dosierungsänderung) erfolgte im Kontrollarm nicht. Darüber hinaus waren nur 2 der 4 aufgeführten Wirkstoffklassen erlaubt.</p> <p>Somit ist sowohl für therapienaive als auch für therapieerfahrene Patienten die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie PATENT-1 nicht umgesetzt.</p>
Studie: PATENT-1, Woche 12	Riociguat 1,0 - 2,5 mg N ^a =254 (100%)		Kontrolle N ^a =126 (100%)		Insgesamt N ^a =380 (100%)																																																																			
Endothelin-Rezeptor-Antagonisten																																																																								
Insgesamt	113	44,5%	52	41,3%	165	43,4%																																																																		
Initiierung nach Randomisierung oder Dosisänderung	4	1,6%	1	0,8%	5	1,3%																																																																		
Prostazyklin-Analoga																																																																								
Insgesamt	22	8,7%	12	9,5%	34	8,9%																																																																		
Initiierung nach Randomisierung oder Dosisänderung	4	1,6%	5	4,0%	9	2,4%																																																																		
Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitoren																																																																								
Insgesamt	0	0,0%	1	0,8%	1	0,3%																																																																		
Initiierung nach Randomisierung oder Dosisänderung	0	0,0%	1	0,8%	1	0,3%																																																																		

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme 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)
Seite 1 Seite 2 Seite 3	<p>Bei der IQWiG-Nutzenbewertung wurde aufgrund der Corona-Pandemie auf die Einbindung von externen Sachverständigen und Betroffenen verzichtet. Darüber hinaus wurde auf die Erstellung eines Abschnitts mit Kommentaren zu den Modulen 3 A (Abschnitt 3.1) und Modul 4 A des Dossiers, sowie auf die Verwendung der Daten in Modul 5 des Dossiers des pU verzichtet.</p> <p>MSD erkennt die besondere Situation bedingt durch die Corona-Pandemie an. Gleichwohl weisen wir darauf hin, dass insbesondere das Fehlen der begründenden Kommentare zum Vorgehen des IQWiG bezüglich der relevanten Aspekte der Nutzenbewertung die Nachvollziehbarkeit und Transparenz der IQWiG-Argumentation zumindest erschwert. Damit fehlen womöglich auch wesentliche Ansatzpunkte für ergänzende Ausführungen in diesem Stellungnahmeverfahren.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Anlagen

Anlage I: Ansatz 1 (maximal konservative Ersetzung) für Nutzenendpunkte, die zu Woche 16 statistisch nicht signifikant waren.

Anlage II: Ansatz 2 (as allocated) für Nutzenendpunkte, die zu Woche 16 statistisch nicht signifikant waren.

Literaturverzeichnis

Galie N., M. H., Vachieryc J. L., Gibbs S.,Lang I.,Torbicki A., Simonneau G, Peacock A., Noordegraaf A.V., Beghetti M.,Ghofrani A., Gomez Sanchez M. A., Hansmann G.,Klepetko W., Lancellotti P., Matuccid M., McDonagh T., Pierard L. A., Trindade P. T., Zompatorie M. and Hoepera M. (2016). "2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension." European Heart Journal **37**.

Anlage I

Ansatz 1 (maximal konservative Ersetzung) für Nutzenendpunkte, die zu Woche 16 statistisch nicht signifikant waren

In der Dossierbewertung des IQWiG wird angeregt, Ansatz 1 (maximal konservative Ersetzung) auf Nutzenendpunkte zu erweitern, welche zu Woche 12 statistisch nicht signifikant waren.

Dem folgen wir gerne. Die Ergebnisse finden sich in folgender Tabelle (Tab. I-1). Trotz maximal konservativer Ersetzung finden sich keine Nachteile von Riociguat vs. Kontrolle zu Woche 24 bei Nutzenendpunkten, welche zu Woche 12 statistisch nicht signifikant waren.

Es bleibt somit bei robusten Vorteilen von Riociguat für die Verbesserung der 6-Minuten Gehstrecke ($\geq 40\text{m}$) und der Verbesserung des physischen LPH Subscores zu Woche 12 und 24.

Tabelle I-1: 24-Wochen-Ergebnisse der nicht signifikanten Nutzenendpunkte zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ansatz 1, maximal konservative Ersetzung)

Studie	Riociguat 1,0 - 2,5 mg		Placebo		Riociguat 1,0 - 2,5 mg vs. Placebo	
	N ^a	Ereignis n (%)	N ^a	Ereignis n (%)	Relatives Risiko/Peto-Odds Ratio ^b [95 %-KI]	p-Wert ^c
Gesamt mortalität						
PATENT-1/2 (Woche 24) ^d	254	2 (0,8)	126	3 (2,4)	0,29 [0,04; 1,89]	0,195
Hospitalisierung auf Grund der PH						
PATENT-1/2 (Woche 24) ^d	254	8 (3,1)	126	4 (3,2)	0,95 [0,29; 3,12]	0,938
Verbesserung der WHO-FK						
PATENT-1/2 (Woche 24) ^e	254	49 (19,3)	126	18 (14,3)	1,30 [0,79; 2,14]	0,293
Veränderung der Lebensqualität: LPH Emotinaler Subscore ≤ -3						
PATENT-1/2 (Woche 24) ^e	254	76 (29,9)	126	39 (31,0)	0,97 [0,70; 1,34]	0,855
a: Anzahl Patienten: Intention-to-treat-Population der PATENT-1 Studie.						
b: Berechnung des RR mittels Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Region. Berechnung des Peto-Odds Ratio, wenn Ereignisraten von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle vorliegen.						
c: Zweiseitiger p-Wert (Gauß-Test)						
d: Maximal konservative Ersetzung im Kontrollarm zu Woche 24 (keine weiteren Patientinnen und Patienten mit Ereignis nach Woche 12).						
e: Anteil der Patientinnen und Patienten mit Response zu Woche 12 und 24 („confirmed response“). Maximal konservative Ersetzung im Kontrollarm zu Woche 24, indem für alle Patientinnen und Patienten mit Response zu Woche 12 auch eine Response zu Woche 24 angenommen wurde.						
EQ-5D VAS: EuroQol-Fragebogen-5 Dimensionen - Visuelle Analogskala; KI: Konfidenzintervall; LPH: Living with Pulmonary Hypertension; PH: Pulmonale Hypertonie; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; WHO-FK: World Health Organization-Funktionsklasse.						

Anlage II

Ansatz 2 (as allocated) für Nutzenendpunkte, die zu Woche 16 statistisch nicht signifikant waren

In der Dossierbewertung des IQWiG wird angeregt, Ansatz 2 (as allocated) auf Nutzenendpunkte zu erweitern, welche zu Woche 12 statistisch nicht signifikant waren.

Dem folgen wir gerne. Die Ergebnisse finden sich in folgender Tabelle (Tab. II-1). Es finden sich keine Nachteile von Riociguat vs. Kontrolle zu Woche 24 bei Nutzenendpunkten, welche zu Woche 12 statistisch nicht signifikant waren.

Tabelle II-1: 24-Wochen-Ergebnisse der nicht signifikanten Nutzenendpunkte zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ansatz 2, as allocated)

Studie	Riociguat 1,0 - 2,5 mg		Placebo		Riociguat 1,0 - 2,5 mg vs. Placebo	
	N ^a	Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/Peto-Odds Ratio ^b [95 %-KI]	p-Wert ^c
Gesamtmortalität						
PATENT-1/2 (Woche 24) ^d	254	2 (0,8)	126	4 (3,2)	0,21 [0,04; 1,19]	0,078
Hospitalisierung auf Grund der PH						
PATENT-1/2 (Woche 24) ^d	254	8 (3,1)	126	9 (7,1)	0,41 [0,17; 1,03]	0,058
Verbesserung der WHO-FK						
PATENT-1/2 (Woche 24) ^d	254	79 (31,1)	126	24 (19,0)	1,60 [1,07; 2,38]	0,022
Veränderung der Lebensqualität: LPH Emotinaler Subscore ≤ -3						
PATENT-1/2 (Woche 24) ^d	254	104 (40,9)	126	38 (30,2)	1,35 [1,00; 1,83]	0,051
a: Anzahl Patienten: Intention-to-treat-Population der PATENT-1 Studie. b: Berechnung des RR mittels Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Region. Berechnung des Peto-Odds Ratio, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen. c: Zweiseitiger p-Wert (Gauß-Test) d: Es wurden die 24-Wochen-Ergebnisse der Patienten des Riociguat-Arms der PATENT-1/PATENT-2 Studie verglichen mit den 24-Wochen-Ergebnissen der Patienten des Kontrollarms, welche in den letzten acht dieser 24 Wochen in Form der PATENT-2 Studie ebenfalls Riociguat erhielten.						
EQ-5D VAS: EuroQol-Fragebogen-5 Dimensionen - Visuelle Analogskala; KI: Konfidenzintervall; LPH: Living with Pulmonary Hypertension; PH: Pulmonale Hypertonie; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; WHO-FK: World Health Organization-Funktionsklasse.						

5.2 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK), der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP)

Datum	06.Juli.2020
Stellungnahme zu	Riociguat PAH Adempas® Vorgangsnummer 2020-04-01-D-528
Stellungnahme von	<i>Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK)</i> <i>Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)</i> <i>Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP)</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Einleitung</p> <p>Die Autoren nehmen nachfolgend als Repräsentanten der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK), der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP) und der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM) Stellung zu der am 15.06.2020 veröffentlichten Nutzenbewertung von Riociguat durch das IQWiG. Riociguat ist sowohl für die Behandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) als auch der inoperablen oder nach operativer Therapie persistierenden / rezidivierenden chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie (CTEPH) zugelassen. Daher erfolgte die Nutzenbewertung getrennt nach Indikation. Diese Stellungnahme bezieht sich auf die Bewertung des Zusatznutzens von Riociguat in der Behandlung der PAH.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>2. Aktueller klinischer Stellenwert von Riociguat aus Expertensicht</p> <p>Da aufgrund der Corona-Pandemie bei Erstellung der Nutzenbewertung auf die Einbindung von Sachverständigen verzichtet wurde (S.1), soll zunächst kurz aus Sicht von Fachärzten mit langjähriger Erfahrung in der Therapie von Patient*innen mit PAH auf den klinischen Stellenwert von Riociguat eingegangen werden.</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zum Hintergrund der PAH Therapie ist anzumerken, dass grundsätzlich drei Signalwege therapeutisch beeinflusst werden können. Diese sind der Endothelin-Signalweg (therapeutisch beeinflusst durch Endothelin-Rezeptor-Antagonisten, ERA), der Prostaglandin-Signalweg (therapeutisch nutzbar über parenteral verabreichte stabile Analoga oder den oral verfügbaren Prostazyklin-Rezeptoragonisten Selexipag) und, als dritter Signalweg, die therapeutische Beeinflussung des zyklischen Guanosinmonophosphat (cGMP) durch Phosphodiesterase 5-Inhibitoren (PDE5-I) oder den Stimulator der löslichen Guanylatzyklase Riociguat. Therapeutisch günstig hat sich die kombinierte Beeinflussung der unterschiedlichen Signalwege herausgestellt, so dass diese auch in den Leitlinien verankert wurde. Neben der Eskalation der Therapie durch Adressieren eines weiteren Signalweges steht grundsätzlich auch die Modifikation desselben Signalweges durch eine andere (überlegene) Substanzgruppe als mögliche Therapieoption zur Verfügung.</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Wenngleich Riociguat aufgrund der Resultate der PATENT-1-Studie¹ auch zur initialen Monotherapie von Patient*innen mit PAH in den WHO-Funktionsklassen II und III zugelassen und in den aktuellen Leitlinien zur pulmonalen Hypertonie (PH) empfohlen wird (Klasse I-Empfehlung, Evidenzgrad B),² stellt eine initiale orale Kombinationstherapie mit einem PDE5-I und einem ERA das aktuelle Standardvorgehen bei Patient*innen mit Erstdiagnose einer PAH dar.^{2,3} Begründet liegt diese Empfehlung in der im Jahre 2015 publizierten AMBITION-Studie, welche einen signifikanten Vorteil durch die Kombination des PDE5-I Tadalafil und des ERA Ambrisentan im Vergleich mit der jeweiligen Monotherapie hinsichtlich des Auftretens vordefinierter klinischer Verschlechterungsereignisse (Risikoreduktion um 50%) bei</p>	<p>Auch diese Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patient*innen mit neu diagnostizierter PAH gezeigt hat.⁴ Die Kölner Konsensus Konferenz nimmt in ihrer Empfehlung zur initialen Kombinationstherapie bei PAH neben der in den Leitlinien empfohlenen Kombination aus PDE5-I und ERA auch die Möglichkeit einer initialen Kombination von ERA und Riociguat auf.³ Hierfür existieren jedoch keine kontrollierten Daten, so dass dies nicht dem Standardvorgehen in der Breite der PH-Zentren in Deutschland entsprechen dürfte.</p>	
<p>Für PAH-Patient*innen, die mit einer ERA-Monotherapie behandelt sind (z.B. bei Unverträglichkeit von PDE5-I oder initial eingeleiteter Monotherapie aufgrund bestimmter klinischer Faktoren gemäß Leitlinien-Empfehlung), stellt die Therapieerweiterung um Riociguat ebenfalls eine Behandlungsoption mit hohem Empfehlungsgrad in den Leitlinien (Klasse I, Evidenz B) dar.² In der PATENT-1-Studie konnte für Riociguat als erste Substanz auf dem Gebiet der PAH eine signifikante Verbesserung der Belastbarkeit auch bei mit ERA vorbehandelten Patient*innen gezeigt werden,¹ während bis dahin durchgeführte Zulassungsstudien nur bei Therapie-naiven Patient*innen gegen Placebo durchgeführt wurden oder in der Subgruppe der vorbehandelten Patient*innen keine signifikanten Therapieeffekte nachgewiesen werden konnten.⁵</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Den höchsten Stellenwert im aktuellen Behandlungsverlauf von Patient*innen mit PAH hat Riociguat aus Expertensicht jedoch bei kombiniert mittels PDE5-I und ERA vorbehandelten Patient*innen, die einen anhaltenden Therapiebedarf aufweisen. In dieser Situation (Patient*in im intermediären oder hohen Bereich der</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Risikostratifizierung²⁾ sind grundsätzlich folgende 3 Optionen zur medikamentösen Therapieerweiterung verfügbar: Ergänzung um ein parenterales Prostanoid, Ergänzung um Selexipag oder Umstellung des PDE5-I auf Riociguat. Während die Ergänzung um parenterale Prostanoid in dieser Situation nicht systematisch untersucht wurde, liegen für die anderen Optionen Daten aus klinischen Studien vor.</p>	
<p>In der GRIPHON-Studie konnte auch bei kombiniert mittels PDE5-I und ERA vorbehandelten Patient*innen (Subgruppe von 376 Patient*innen, 32,5% der Studienpopulation) die Wahrscheinlichkeit für das Eintreten einer klinischen Verschlechterung (kombinierter primärer Endpunkt) durch die Gabe von Selexipag gegenüber Placebo reduziert werden. Die Distanz im 6-Minuten-Gehtest (6MWT) konnte nach 26 Wochen in der Gesamtgruppe der Patient*innen zwar statistisch signifikant gesteigert werden, der Therapieeffekt betrug jedoch lediglich 12 m, und auch eine signifikante Verbesserung der WHO-Funktionsklasse war nach 26 Wochen im Gesamtkollektiv nicht zu beobachten.⁶ Wenngleich die GRIPHON-Studie als größte bisher durchgeführte Studie im Indikationsgebiet der PAH hervorzuheben ist und Selexipag in der beschriebenen klinischen Situation durchaus einen Stellenwert hat, so belegen die Daten dennoch „nur“ einen krankheitsstabilisierenden Effekt, nicht jedoch die gewünschte klinische Verbesserung.</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Die Umstellung eines PDE5-I auf Riociguat wurde in der RESPITE-Studie untersucht.⁷ Patient*innen (n=61) unter Therapie mit einem PDE5-I oder einer Kombination aus PDE5-I und ERA (82%) erhielten nach Absetzen des PDE5-I (Sildenafil 66%, Tadalafil 34%) eine Therapie mit Riociguat</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>über 24 Wochen inkl. 8-wöchiger Titrationsphase. Initial befanden sich alle Patient*innen in einer WHO-Funktionsklasse III (Einschlusskriterium), hatten eine mittlere Distanz im 6MWT von 357 m und einen Lungengefäßwiderstand (PVR) von 835 dyn*s*cm⁻⁵ (normal ≈ 80 dyn*s*cm⁻⁵). Die Umstellung auf Riociguat resultierte in einer Verbesserung der Belastbarkeit (6MWT +31 m), der WHO-Funktionsklasse (52% in Klasse II, 2% in Klasse I) und des PVR (- 103 dyn*s*cm⁻⁵) nach 24 Wochen. Der Anteil der Patient*innen, welche ein Niedrig-Risiko-Profil nach aktuellen Leitlinienempfehlungen aufwiesen, betrug am Studienende 41% (zu Beginn 15%).</p>	
<p>Wenngleich es sich bei RESPITE um eine offene, einarmige Studie handelte, so spricht insbesondere die gegenüber einem Placebo-Effekt nicht relevant anfällige (da mittels Rechtsherzkatheter bestimmte) PVR-Reduktion für eine Wirksamkeit der Umstellung von PDE5-I auf Riociguat, welche sich auch pathophysiologisch gut begründen lässt.⁷ Aufgrund der positiven Effekte in der RESPITE-Studie wurde die Umstellung von PDE5-I auf Riociguat in der REPLACE-Studie (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02891850) randomisiert über 24 Wochen geprüft mit dem Ziel (primärer Endpunkt) einer klinischen Verbesserung der Patient*innen (kombinierter klinischer Endpunkt aus Verbesserung der Distanz im 6MWT um ≥ 10% bzw. ≥ 30m, Vorliegen einer WHO-Funktionsklasse II und Rückgang des NT-proBNP-Wertes um ≥ 30%, wobei 2 von 3 Kriterien erfüllt sein müssen). Die Studie wurde Anfang März dieses Jahres abgeschlossen, die Veröffentlichung der Resultate steht unmittelbar bevor.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Insbesondere bei Bestätigung der positiven Effekte aus der RESPITE-Studie würde der schon jetzt hohe Stellenwert von Riociguat in dieser klinischen Situation (Bedarf der Therapieintensivierung bei PAH unter PDE5-I +/- ERA-Therapie) weiter erhöht.	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP)

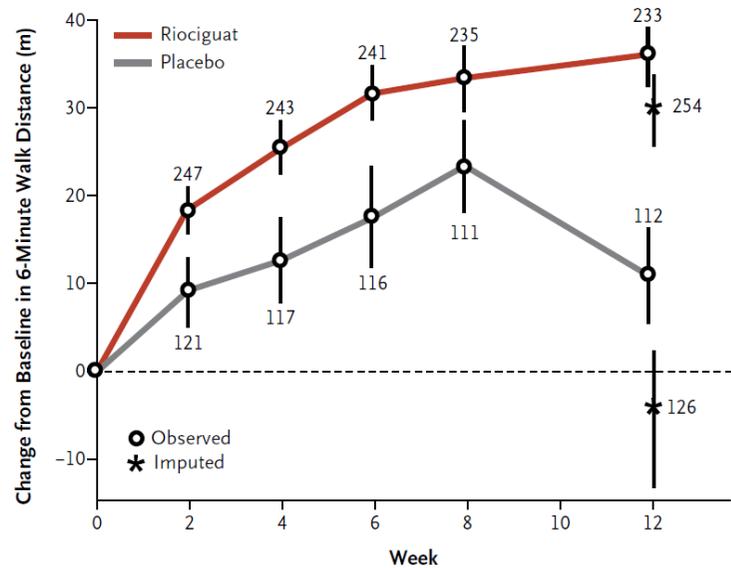
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>3. Stellungnahme zu spezifischen Aspekten der Nutzenbewertung</p> <p>3.1. 3.1.Studiendauer nicht ausreichend für die Nutzenbewertung</p> <p>Das IQWiG sieht die Zulassungsstudie PATENT-1 als ungeeignet für die Bewertung sowohl eines möglichen Nutzens als auch eines möglichen Schadens (unerwünschte Arzneimittelwirkungen, UAW) an, da diese lediglich über eine 12 Wochen Dauer den direkten randomisierten Vergleich zu Placebo untersucht hat, und fordert randomisierte Daten über mindestens 24 Wochen angesichts des chronischen Charakters der Erkrankung.</p> <p>Folgende Punkte sind dabei aus Expertensicht zu kommentieren:</p>	Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
	<p>3.1.1. Stellenwert einer Verbesserung der 6-Minuten-Gehstrecke nach 12 Wochen</p> <p>Der primäre Endpunkt der PATENT-1-Studie war die Verbesserung der Distanz im 6MWT. Die durchschnittliche Verbesserung der Gehstrecke war dabei ein stetiger Prozess, der unmittelbar nach</p>	Die 12-wöchige Studie PATENT-1 kann aufgrund der zu kurzen Studiendauer sowie der nicht umgesetzten zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden. Darüber hinaus wurde vom pharmazeutischen Unternehmer die einarmige Extensionsstudie der Phase III PATENT-2 vorgelegt.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP)

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>Therapieeinleitung (Studienbeginn) sichtbar wird (siehe Grafik¹) und nicht erst nach der 8-wöchigen Titrationsphase beginnt. Zudem lag die „patientenindividuelle optimale Dosis“ bei 25 % der Patient*innen unter der maximalen Dosis von 3 x 2,5 mg, so dass nach Ansicht der Autoren von einer Gesamt- Beobachtungsdauer von 12 Wochen unter Therapie auszugehen ist. An der Zunahme der durchschnittlichen Gehstrecke auch im Placebo-Arm bis zu Woche 8 lässt sich erkennen, dass auch die Optimierung der begleitenden supportiven Therapie einen positiven Einfluss auf die Belastbarkeit der Studienpatient*innen hatte, was ein typischer Effekt in klinischen Studien und einer der Gründe für die doppelte Verblindung ist. Trotz dieser offenbar optimalen Begleittherapie verschlechterte sich jedoch die Gehstrecke der Placebo-Patient*innen im weiteren Verlauf, während sich die durchschnittliche Belastbarkeit der mit Riociguat behandelten Patient*innen weiter verbesserte.</p>	<p>Diese einarmige Studie ist nicht für die vorliegende Nutzenbewertung relevant, da keine Daten für eine Bewertung von Riociguat im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen.</p> <p>Somit wurde für diese Patientenpopulation seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Riociguat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP)

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)
-----------------	--	---



Die Zulassung von Riociguat zur Therapie der PAH erfolgte aufgrund der signifikanten Gehstrecken-Differenz zur Placebo-Gruppe nach 12 Wochen. In einer Analyse der Langzeiteffekte (98% der Patient*innen, welche die PATENT-1-Studie abschlossen, traten nahtlos und in den ersten 8 Wochen anhaltend doppelt verblindet in die PATENT-2-Studie über⁸⁾ war jedoch die erreichte Distanz im

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP)

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>6MWT zu Woche 12 auch statistisch signifikant mit dem Überleben der Patient*innen im Verlauf (Beobachtungsdauer > 2 Jahre) assoziiert.⁹ Auch die zu Woche 12 unter Riociguat-Therapie signifikant gegenüber Placebo verbesserte klinische Symptomatik (gemessen als WHO-Funktionsklasse) und der NT-proBNP-Wert (beides sekundäre Studienendpunkte) waren statistisch signifikant mit der Langzeitprognose assoziiert. Die Validität dieser Beobachtungen wird durch Registeranalysen von medikamentös behandelten Patient*innen mit PAH außerhalb der PATENT-Studien unterstützt, welche ebenfalls einen signifikanten Zusammenhang von erreichter Distanz im 6MWT, WHO-Funktionsklasse und NT-proBNP mit dem Überleben zeigen.^{10,11} Weiterhin sind die verbesserten Parameter auch Therapieziele und Bestandteil der in den aktuellen Leitlinien empfohlenen Risikostratifizierung bei PAH-Patient*innen.²</p>	
	<p>Es ist somit sehr wahrscheinlich, dass eine Therapie, welche nach 12 Wochen zu einer deutlichen Zunahme der Distanz im 6MWT auf die in der PATENT-1-Studie erreichten Werte führt, mit einer Verbesserung des Überlebens dieser Patient*innen einhergeht.⁹</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP)

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>3.1.2. Ethische Aspekte einer randomisierten Studie über 24 Wochen</p> <p>Die Länge der PATENT-1-Studie, welche mit 12 Wochen nur die halbe der vom IQWiG geforderten Studiendauer beträgt, sollte nach Ansicht der Autoren im Kontext der klinischen Studien auf dem Gebiet der PAH sowie der Therapieempfehlungen vor bzw. im Studienzeitraum von Dezember 2008 bis Februar 2012 bewertet werden. In Deutschland zugelassene PAH-Medikamente waren die PDE5-I Sildenafil und Tadalafil, die ERA Bosentan und Ambrisentan sowie die Prostanoid-Analoga Treprostinil (zur subkutanen Anwendung) und Iloprost (zur inhalativen Anwendung). Aufgrund des doppelt verblindeten Studiendesigns und der Kontraindikation zur gleichzeitigen Verabreichung von Riociguat und PDE5-I waren letztere Substanzen im Placebo-Arm der Studie als PAH-Medikation nicht gestattet. Eine Vortherapie mit ERA und inhalativem Iloprost war einerseits gestattet, andererseits auch innerhalb der Studie (im Falle einer erforderlichen Therapieerweiterung) einsetzbar und Bestandteil des sekundären Endpunktes („clinical worsening“). Da ERA und inhalatives Iloprost jedoch zum Zeitpunkt der Studiendurchführung nicht in allen teilnehmenden Ländern verfügbar waren, war auch ein Studieneinschluss von Therapie-naiven Patient*innen möglich.</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Riociguat für die Behandlung erwachsener Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklassen (FK) II bis III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit, wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers die 12-wöchige, zulassungsbegründende, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie der Phase III PATENT-1 vorgelegt.</p> <p>Die Behandlungs- und Beobachtungsdauer der Studie PATENT-1 beträgt insgesamt 12 Wochen. Die Behandlung mit Riociguat erfolgte gemäß den Angaben in der Fachinformation. Die Behandlung von Riociguat beginnt dem zufolge mit einer 8-wöchigen Titrationsphase, während der die Dosis schrittweise alle 2 Wochen erhöht wird. Diese Titrationsphase ist in der Studie auch umgesetzt, die Beobachtungsdauer unter Erhaltungsdosis beträgt daher lediglich 4 Wochen.</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer gewählte, 12-wöchige Behandlungsphase wurde für die Zulassung als ausreichend angesehen, um die Wirksamkeit bzw. das Wirkprofil von Riociguat zu zeigen und vom G-BA im Rahmen der Nutzenbewertung unter Orphan-Kriterien, bei welchen ein Zusatznutzen grundsätzlich als belegt gilt, herangezogen.</p> <p>Diese Studiendauer ist allerdings zur Beurteilung von Effekten auf patientenrelevante Endpunkte eines Arzneimittels, welches mittlerweile einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt, zu</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP)

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>kurz, um eine valide Beurteilung des Zusatznutzens bei einer chronischen Erkrankung vornehmen zu können. Im Anwendungsgebiet der PAH sind Kurzzeitstudien (mit einer Behandlungsdauer von weniger als 24 Wochen) für die Nutzenbewertung ungeeignet.</p> <p>Des Weiteren wurde in der Studie PATENT-1 die zweckmäßige Vergleichstherapie der patientenindividuellen optimierten medikamentösen Therapie nicht umgesetzt, da sowohl für therapienaive als auch für therapieerfahrene Patienten keine patientenindividuelle Optimierung der Therapie erfolgte.</p> <p>Die 12-wöchige Studie PATENT-1 kann aufgrund der zu kurzen Studiendauer sowie der nicht umgesetzten zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden.</p> <p>Darüber hinaus wurde vom pharmazeutischen Unternehmer die einarmige Extensionsstudie der Phase III PATENT-2 vorgelegt. Diese einarmige Studie ist nicht für die vorliegende Nutzenbewertung relevant, da keine Daten für eine Bewertung von Riociguat im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen.</p> <p>Somit wurde für diese Patientenpopulation seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Riociguat gegenüber der</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP)

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)
		zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.
	Eine randomisierte Studie über 24 Wochen würde das Risiko einer längeren inadäquaten (Mono- oder reinen Placebo-) Therapie der eingeschlossenen Patient*innen deutlich erhöhen. Bereits in den 12 Wochen der PATENT-1-Studie zeigten mit 6% der Patient*innen im Placebo-Arm gegenüber der Riociguat-Gruppe (1%) signifikant mehr vordefinierte klinische Verschlechterungsereignisse. Die 2008 publizierte EARLY-Studie untersuchte Bosentan gegen Placebo (15% hatten zusätzlich Sildenafil) bei PAH-Patient*innen in WHO-Funktionsklasse II über 24 Wochen. Auch hier zeigten sich signifikant mehr klinische Verschlechterungsereignisse in der Placebo-Gruppe, welche sich durch die gleichzeitig beobachtete hämodynamische Verschlechterung der Erkrankung erklären lässt. ¹² Aufgrund der zum Zeitpunkt der Studiendurchführung verfügbaren Evidenz sowie angesichts der limitierten Therapiemöglichkeiten in der Kontrollgruppe wäre eine randomisierte Studiendauer von 24 Wochen mit dem primären Endpunkt der Änderung der Distanz im 6MWT ethisch nach Ansicht der Autoren kaum vertretbar gewesen.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP)

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)
	Der „Therapiebedarf“ der in PATENT-1 eingeschlossenen PAH-Patient*innen wird zudem auch vom IQWiG anerkannt (S.11, letzter Absatz).	
	<p>3.1.3. Analyse der Therapieeffekte nach 24 Wochen Therapie</p> <p>Das IQWiG wendet berechtigt ein, dass die Daten der PATENT-2-Studie nur eingeschränkt zur Bewertung eines Zusatznutzens berücksichtigt werden können, da in dieser Verlängerungsstudie der nicht mittels Riociguat behandelte Vergleichsarm fehlt. Aus wissenschaftlicher Sicht ist jedoch hervorzuheben, dass die ersten 8 Wochen der Verlängerungsstudie PATENT-2, welche sich nahtlos an die Placebo-kontrollierte PATENT-1-Studie anschloss, anhaltend doppelt verblindet waren (die Patient*innen des Riociguat-Arms wurden einer Scheintitration unterzogen, während die bisherige Placebo-Gruppe eine Titration mit Verum erhielt). Mit Überführung der Patient*innen in die PATENT-2-Studie ist grundsätzlich in beiden Studienarmen ein zusätzlicher Placebo-Effekt zu erwarten, da nun von ärztlicher Seite klar kommuniziert werden konnte, dass die eingenommene Studienmedikation in jedem Fall Verum (Riociguat) beinhaltet. Ein möglicher Placebo-Effekt muss natürlich</p>	<p>Die 12-wöchige Studie PATENT-1 kann aufgrund der zu kurzen Studiendauer sowie der nicht umgesetzten zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden.</p> <p>Darüber hinaus wurde vom pharmazeutischen Unternehmer die einarmige Extensionsstudie der Phase III PATENT-2 vorgelegt. Diese einarmige Studie ist nicht für die vorliegende Nutzenbewertung relevant, da keine Daten für eine Bewertung von Riociguat im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP)

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>insbesondere nach Aufhebung der Verblindung (20 Wochen nach Beginn PATENT-1 = 4 Wochen vor Woche 12 von PATENT-2) bei der Beurteilung der erreichten Distanzen im 6MWT bedacht werden. Dies könnte bei kritischer Betrachtung mit eine Erklärung dafür sein, dass der Anteil der Patient*innen in der initialen Riociguat-Gruppe, welche ihre Distanz im 6MWT um mindestens 40 m verbessern konnten (vgl. S. 98, Modul 4B), von 42,9% an Woche 12 (innerhalb der doppelt verblindeten und kontrollierten PATENT-1) auf 52,4% an Woche 24 (= Woche 12 von PATENT-2) angestiegen ist und sich dazu passend auch die durchschnittliche Gehstrecke bis zu Woche 12 der PATENT-2-Studie weiter verbessert hat (s. Grafik⁸). Wenngleich an Woche 12 auch 23% der Placebo-Gruppe eine gegenüber dem Ausgangswert um ≥ 40 m verbesserte Distanz im 6MWT zeigten, so lässt sich der beobachtete Anstieg auf 43,7% an Woche 24 sowie die durchschnittliche Verbesserung der Gehstrecke bis zu Woche 12 der PATENT-2-Studie auch bei kritischer Einschätzung jedoch nicht alleine durch einen Placebo-Effekt erklären,</p> <p>sondern spricht für einen persistierenden (ehem. Riociguatgruppe) bzw. neu einsetzenden (ehem. Placebogruppe) Effekt der Medikation, welcher zudem anhaltend war (s. Grafik⁸). Das „Aufschließen“ der ehemaligen Placebo-Gruppe ist zudem als Alleinstellungsmerkmal der PATENT-Studien bzw. der Substanz Riociguat hervorzuheben. In bis dato durchgeführten, Placebo-</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP)

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)
	kontrollierten PAH-Studien konnten die Patient*innen der Placebo-Gruppe auch nach Erhalt des Verums in der jeweiligen Verlängerungsstudie nicht denselben Effekt der ehemaligen Verum-Gruppe reproduzieren.	
	Der Effekt von Riociguat auf die Verbesserung der Belastbarkeit war zudem langfristig nachweisbar. Der Anteil der Patient*innen der initialen Riociguat-Gruppe der PATENT-1-Studie (n=254), welche ihre Distanz im 6MWT um mindestens 40 m gegenüber dem Ausgangswert verbesserten, lag nach 24 Monaten mit 45,7% sogar höher als zu Woche 12. Dabei hatten lediglich 17% der Patient*innen im Verlauf von 2 Jahren eine zusätzliche PAH-Medikation erhalten. ⁹	
	Die Wahrscheinlichkeit, dass Patient*innen des Placebo-Arms der PATENT-1-Studie nach Woche 12 unter fortgesetzter Placebo-Medikation noch ein weiteres Ansprechen gezeigt hätten (S.13), ist bei Betrachtung des Verlaufs der durchschnittlichen Distanzen im 6MWT dieser Gruppe (vgl. Grafik unter 3.a.i) sowie aufgrund anderer, den progredienten Charakter nicht ausreichend behandelter PAH reflektierende Studien (s. EARLY-Studie oben), äußerst unwahrscheinlich.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP)

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)																												
	<table border="1"> <caption>Estimated data from the line graph</caption> <thead> <tr> <th>Time Point</th> <th>Former riociguat 2.5 mg maximum</th> <th>Former riociguat 1.5 mg maximum</th> <th>Former placebo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Baseline</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>12 weeks (PATENT-1)</td> <td>~35</td> <td>~45</td> <td>~10</td> </tr> <tr> <td>12 weeks (PATENT-2)</td> <td>~50</td> <td>~55</td> <td>~50</td> </tr> <tr> <td>6 months</td> <td>~55</td> <td>~45</td> <td>~55</td> </tr> <tr> <td>9 months</td> <td>~50</td> <td>~55</td> <td>~55</td> </tr> <tr> <td>1 year</td> <td>~50</td> <td>~55</td> <td>~45</td> </tr> </tbody> </table>	Time Point	Former riociguat 2.5 mg maximum	Former riociguat 1.5 mg maximum	Former placebo	Baseline	0	0	0	12 weeks (PATENT-1)	~35	~45	~10	12 weeks (PATENT-2)	~50	~55	~50	6 months	~55	~45	~55	9 months	~50	~55	~55	1 year	~50	~55	~45	
Time Point	Former riociguat 2.5 mg maximum	Former riociguat 1.5 mg maximum	Former placebo																											
Baseline	0	0	0																											
12 weeks (PATENT-1)	~35	~45	~10																											
12 weeks (PATENT-2)	~50	~55	~50																											
6 months	~55	~45	~55																											
9 months	~50	~55	~55																											
1 year	~50	~55	~45																											

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP)

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>3.1.4. Bewertung von UAW durch nicht randomisierte Studien</p> <p>Riociguat hat ein typisches, im Rahmen der PATENT-1-Studie gut charakterisiertes Profil an UAWs.¹ Der Vergleich mit der Placebogruppe ist insbesondere erforderlich, um die relative Häufigkeit UAWs in der Verumgruppe (hier Riociguat) nicht zu überschätzen und von unspezifischen oder mit der Grunderkrankung (PAH) assoziierten Symptomen (z.B. Schwindel) und klinischen Zeichen (z.B. periphere Ödeme) abzugrenzen. Der verblindete Wechsel der Placebo- auf eine Riociguat-Therapie (PATENT-2) ermöglicht durch den Vergleich von ehemaliger Verum- und Placebogruppe eine Bestätigung sowohl des Profils als auch der relativen Häufigkeit der UAWs und stellt somit nach Auffassung der Autoren eher eine Stärke als eine Schwäche der Studien dar. Hervorzuheben ist zudem die fehlende Zunahme von speziellen UAWs wie Synkopen oder Hämoptysen in der Verlängerungsstudie sowie die geringe Rate an Therapieabbrüchen aufgrund UAWs von 11% in der Langzeitbeobachtung über mehr als 2 Jahre.⁹ Auch bei unkontrollierter Erfassung der UAWs und einer demzufolge eher überschätzten Nebenwirkungsrate ist das Verträglichkeitsprofil von Riociguat demnach sehr gut. Da Riociguat ein Vasodilatator mit raschem Wirkungseintritt (siehe Erläuterungen oben) ist, ist ein Auftreten zusätzlicher typischer UAWs durch eine Verlängerung der</p>	<p>Die 12-wöchige Studie PATENT-1 kann aufgrund der zu kurzen Studiendauer sowie der nicht umgesetzten zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden.</p> <p>Darüber hinaus wurde vom pharmazeutischen Unternehmer die einarmige Extensionsstudie der Phase III PATENT-2 vorgelegt. Diese einarmige Studie ist nicht für die vorliegende Nutzenbewertung relevant, da keine Daten für eine Bewertung von Riociguat im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen.</p> <p>Somit wurde für diese Patientenpopulation seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Riociguat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP)

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>Studiendauer um 12 Wochen nach Einschätzung der Autoren höchst unwahrscheinlich. Spezifische UAWs, welche in der längerfristigen Therapie auftreten könnten (z.B. eine Häufung von Tumorerkrankungen), ließen sich auch im vom IQWiG gewünschten Zeitraum von 24 Wochen sicherlich nicht nachweisen und sind angesichts des umfangreichen Einsatzes und der langen Erfahrung mit Riociguat seit Zulassung sehr unwahrscheinlich.</p>	
	<p>3.2. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie die patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapien und des Gesundheitszustands, unter Berücksichtigung der für die PAH zugelassenen ERA und PDE5-I sowie von inhalativem Iloprost und Selexipag, festgelegt. Das IQWiG beanstandet, dass diese Therapie in der Placebo-Gruppe der PATENT-1-Studie (trotz erkennbaren Therapiebedarfs) nicht umgesetzt sei und verweist zum einen auf die fehlende Möglichkeit der Dosisanpassung der erlaubten Begleitmedikation (ERA und inhalatives Iloprost) und zum anderen auf die nicht erlaubte Gabe von PDE5-I und Selexipag (nicht explizit im Studienprotokoll ausgeschlossen, aber erst seit 2016 in Deutschland zugelassen).</p>	<p>Die 12-wöchige Studie PATENT-1 kann aufgrund der zu kurzen Studiendauer sowie der nicht umgesetzten zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden.</p> <p>In der Studie PATENT-1 wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie der patientenindividuellen optimierten medikamentösen Therapie nicht umgesetzt, da sowohl für therapienaive als auch für therapieerfahrene Patienten keine patientenindividuelle Optimierung der Therapie erfolgte.</p> <p>Die Teilpopulation der therapienaiven Patienten erhielt in der Studie PATENT-1 im Kontrollarm lediglich ein Placebo und keinerlei spezifische medikamentöse Therapie oder nicht-medikamentöse Unterstützung zur Behandlung der PAH. Es fand somit weder zu Studienbeginn noch im weiteren Verlauf der Studie eine patientenindividuelle Optimierung der Therapie statt.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP)

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>In die Studie PATENT-1 wurden außerdem vorbehandelte Patienten eingeschlossen, die mit einem Endothelin-Rezeptorantagonisten (ERA) oder einem Prostazyklin-Analagon stabil eingestellt waren. Die vorbehandelten Patienten führten im Kontrollarm diese Monotherapie unverändert fort, d. h. eine ggf. notwendige Eskalation (Wechsel oder Hinzufügen eines Wirkstoffs oder Dosierungsänderung) erfolgte im Kontrollarm nicht. Darüber hinaus waren nur 2 der 4 aufgeführten Wirkstoffklassen erlaubt.</p> <p>Somit ist sowohl für therapienaive als auch für therapieerfahrene Patienten die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie PATENT-1 nicht umgesetzt.</p>
	<p>3.2.1. Methodik zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>, Ein nicht aufzulösender Widerspruch ist die „Beurteilung des Zusatznutzens ...vor dem Hintergrund des aktuellen Versorgungsstandards“ (S.13). Die Planung und Durchführung klinischer Studien muss sich verständlicherweise zunächst am Versorgungsstandard zum Zeitpunkt der Studiendurchführung orientieren und insbesondere bei seltenen Erkrankungen wie der PAH die Machbarkeit berücksichtigen. Zudem werden das Design und die Endpunkte klinischer Studien in der Regel erst nach Rücksprache mit den Zulassungsbehörden sowie mit Hilfe von Experten aus der zu untersuchenden Indikation festgelegt.</p>	<p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO Kriterien zu berücksichtigen. Für die Herleitung der zVT wird auf die Tragenden Gründe verwiesen.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP)

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>Der Zuwachs der Distanz im 6MWT ist im Bereich der PAH ein anerkannter primärer Studienendpunkt, welcher zur Zulassung der meisten heute verfügbaren PAH-Medikamente geführt hat. Dadurch wird klar, dass alle vom G-BA als individuelle Vergleichstherapie aufgeführten Präparate auch einen Einfluss auf diesen Wert haben können. Eine unkontrollierte Anwendung im Rahmen einer randomisierten, doppelt verblindeten, kontrollierten Studie hätte daher ein hohes Potenzial, den primären Endpunkt (Veränderung der 6-Minutengehstrecke) unabhängig vom Prüfpräparat zu beeinflussen. Dabei ist sowohl an eine Effektverstärkung bei Gabe einer zusätzlichen PAH-Medikation in der Riociguat-Gruppe als auch eine relative Effektabschwächung bei überproportionalem Einsatz in der Placebogruppe zu denken. Daher ist eine unkontrollierte Gabe von PAH-Medikamenten in Studien dieser Art aus wissenschaftlicher Perspektive nicht sinnvoll.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP)

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>Kritisch sehen die Autoren dieser Stellungnahme insbesondere die Einschätzung des zum Zeitpunkt der Studiendurchführung nicht zugelassen Präparats Selexipag als zweckmäßige Vergleichstherapie. Dieselbe Kritik richtet sich gegen die Beurteilung vor dem Hintergrund von Therapieempfehlungen,</p> <p>die aufgrund der erst deutlich später generierten Evidenz erst lange nach Durchführung der PATENT-1-Studie ausgesprochen wurden, wie z.B. die einer initialen Kombinationstherapie oder eines „niedrigen Risikos“ als Therapieziel.</p>	
	<p>Dies würde eine quasi kontinuierliche Überprüfung des Zusatznutzens aller Präparate durch den G-BA und für die pharmazeutische Industrie eine mehrfach wiederholte Studiendurchführung jeweils auf dem Boden des aktuellen Versorgungsstandards erforderlich machen, was insbesondere für seltene Erkrankungen wie die PAH unmöglich ist.</p>	<p>Auch diese Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP)

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>3.2.2. Leitlinienempfehlungen zur Zeit der Studiendurchführung</p> <p>Zur besseren Einordnung der innerhalb der PATENT-1-Studie zugelassenen Vergleichstherapie ist eine Kenntnis der Leitlinienempfehlungen für die Behandlung der PAH in den WHO-Funktionsklassen II und III mit ERA, PDE5-I und inhalativem Iloprost zur Zeit der Studiendurchführung hilfreich. Die PATENT-1-Studie wurde zwischen Dezember 2008 und Februar 2012 durchgeführt. Anzuwenden waren somit die PAH-Leitlinien von 2004 bzw. 2009.^{13,14}</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.
	Die Leitlinie von 2004 sah für PAH-Patient*innen ohne erhaltene Vasoreagibilität (bei Patient*innen mit idiopathischer PAH und erhaltener Vasoreagibilität handelt es sich um sehr kleine Subgruppe, die mit Kalziumkanalblockern behandelt werden kann) in der WHO-Funktionsklasse II <i>keine</i> PAH-Medikation vor, da hierfür keine Evidenz vorlag. Für Patient*innen in WHO-Funktionsklasse III wurde eine <i>Monotherapie</i> mit Bosentan (ERA), Sildenafil (PDE5-I) oder inhalativem Iloprost empfohlen. Zur Möglichkeit einer Kombinationstherapie wurden aufgrund fehlender kontrollierter Studiendaten keine Empfehlungen ausgesprochen, es wurde sogar auf eine mögliche Zunahme von UAWs bei Kombination mehrerer PAH-Medikamente hingewiesen. ¹³	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP)

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>In der Leitlinienempfehlung von 2009 standen zur Initialtherapie bereits mehrere ERA (Bosentan, Ambrisentan, Sitaxentan [später aufgrund von Lebertoxizität vom Markt genommen]), PDE5-I (Sildenafil, Tadalafil) und inhalatives Iloprost für Patient*innen in WHO-Funktionsklasse II und III zur Verfügung, jedoch wurde anhaltend eine initiale <i>Monotherapie</i> empfohlen. Die Empfehlung zur sequenziellen Kombinationstherapie bei „inadäquatem klinischen Ansprechen“ war auch zum damaligen Zeitpunkt noch nicht durch randomisierte, kontrollierte Studien untermauert, so dass die Empfehlung noch entsprechend vorsichtig ausfiel (Empfehlungsgrad IIa, Evidenzgrad B). Eine Reevaluation der PAH-Patient*innen unter Therapie wurde im Abstand von 3 Monaten empfohlen.¹⁴</p>	
	<p>Vor dem Hintergrund der aufgeführten Empfehlung ist die geplante Dauer der PATENT-1-Studie von 12 Wochen sehr gut nachvollziehbar, während das Studiendesign angesichts der erlaubten Vortherapie sogar als fortschrittlich zu bezeichnen ist.</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Riociguat für die Behandlung erwachsener Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklassen (FK) II bis III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit, wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers die 12-wöchige, zulassungsbegründende, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie der Phase III PATENT-1 vorgelegt.</p> <p>Die Behandlungs- und Beobachtungsdauer der Studie PATENT-1 beträgt insgesamt 12 Wochen. Die Behandlung mit Riociguat erfolgte</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP)

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>gemäß den Angaben in der Fachinformation. Die Behandlung von Riociguat beginnt dem zufolge mit einer 8-wöchigen Titrationsphase, während der die Dosis schrittweise alle 2 Wochen erhöht wird. Diese Titrationsphase ist in der Studie auch umgesetzt, die Beobachtungsdauer unter Erhaltungsdosis beträgt daher lediglich 4 Wochen.</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer gewählte, 12-wöchige Behandlungsphase wurde für die Zulassung als ausreichend angesehen, um die Wirksamkeit bzw. das Wirkprofil von Riociguat zu zeigen und vom G-BA im Rahmen der Nutzenbewertung unter Orphan-Kriterien, bei welchen ein Zusatznutzen grundsätzlich als belegt gilt, herangezogen.</p> <p>Diese Studiendauer ist allerdings zur Beurteilung von Effekten auf patientenrelevante Endpunkte eines Arzneimittels, welches mittlerweile einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt, zu kurz, um eine valide Beurteilung des Zusatznutzens bei einer chronischen Erkrankung vornehmen zu können. Im Anwendungsgebiet der PAH sind Kurzzeitstudien (mit einer Behandlungsdauer von weniger als 24 Wochen) für die Nutzenbewertung ungeeignet.</p> <p>Die 12-wöchige Studie PATENT-1 kann aufgrund der zu kurzen Studiendauer sowie der nicht umgesetzten zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP)

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>Darüber hinaus wurde vom pharmazeutischen Unternehmer die einarmige Extensionsstudie der Phase III PATENT-2 vorgelegt. Diese einarmige Studie ist nicht für die vorliegende Nutzenbewertung relevant, da keine Daten für eine Bewertung von Riociguat im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen.</p> <p>Somit wurde für diese Patientenpopulation seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Riociguat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.</p>
	<p>3.2.3. Umsetzung der patientenindividuellen Therapieoptimierung</p> <p>Als zugelassene PAH-Medikation stand allen Patient*innen der PATENT-1-Studie eine Monotherapie mit ERA oder inhalativem Iloprost zur Verfügung. Die verfügbaren ERA Bosentan und Ambrisentan stehen jeweils in 2 verschiedenen Dosierungen zur Verfügung. Bosentan wird gemäß Fachinformation in den ersten 4 Wochen der Therapie in reduzierter Dosis von 2 x 62,5 mg verabreicht und anschließend auf 2 x 125 mg gesteigert. Nach diesem Zeitraum ist keine weitere Dosismodifikation mehr vorgesehen, zudem beruht diese auf Sicherheitsaspekten (u.a. möglicher Anstieg der Leberwerte) und nicht auf unterschiedlicher</p>	<p>In der Studie PATENT-1 wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie der patientenindividuellen optimierten medikamentösen Therapie nicht umgesetzt, da sowohl für therapienaive als auch für therapieerfahrene Patienten keine patientenindividuelle Optimierung der Therapie erfolgte.</p> <p>Die Teilpopulation der therapienaiven Patienten erhielt in der Studie PATENT-1 im Kontrollarm lediglich ein Placebo und keinerlei spezifische medikamentöse Therapie oder nicht-medikamentöse Unterstützung zur Behandlung der PAH. Es fand somit weder zu Studienbeginn noch im weiteren Verlauf der Studie eine patientenindividuelle Optimierung der Therapie statt.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP)

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>Wirksamkeit der Dosierungen.¹⁵ Ambrisentan wird einmal morgens eingenommen und steht in 5 mg und 10 mg Tabletten zur Verfügung.¹⁶ In den parallel durchgeführten Zulassungsstudien (ARIES-1 und -2) wurden jeweils 2 verschiedene Ambrisentan-Dosierungen gegen Placebo getestet, die jedoch unterschiedlich waren.¹⁷ In ARIES-1 kamen 5 und 10 mg Ambrisentan, in ARIES-2 2,5 mg und 5 mg gegen Placebo zum Einsatz. In beiden Einzelstudien erwies sich die höhere Dosis jeweils als effektiver als die niedrigere, so dass beide höheren Dosierungen zugelassen wurden. Eine direkte Überlegenheit der 10 mg-Dosis gegenüber der 5 mg-Dosis wurde jedoch nicht nachgewiesen und auch im Nachgang nicht mehr systematisch untersucht. Inhalatives Iloprost wird in Einzeldosen von 2,5 oder 5 µg 6-9 x täglich inhaliert.¹⁸ Die Dosisanpassungsempfehlungen beziehen sich auch bei diesem Medikament dabei lediglich auf die Verträglichkeit, nicht auf die Wirksamkeit der Substanz.</p>	<p>In die Studie PATENT-1 wurden außerdem vorbehandelte Patienten eingeschlossen, die mit einem Endothelin-Rezeptorantagonisten (ERA) oder einem Prostazyklin-Analogen stabil eingestellt waren. Die vorbehandelten Patienten führten im Kontrollarm diese Monotherapie unverändert fort, d. h. eine ggf. notwendige Eskalation (Wechsel oder Hinzufügen eines Wirkstoffs oder Dosierungsänderung) erfolgte im Kontrollarm nicht. Darüber hinaus waren nur 2 der 4 aufgeführten Wirkstoffklassen erlaubt. Somit ist sowohl für therapienaive als auch für therapieerfahrene Patienten die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie PATENT-1 nicht umgesetzt.</p> <p>Die Studie PATENT-1 kann aufgrund der zu kurzen Studiendauer sowie der nicht umgesetzten zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP)

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 Dosisanpassung der innerhalb der PATENT-1-Studie zugelassenen PAH-Medikamente wäre somit – abgesehen von einer Dosisanpassung aufgrund von UAWs – nicht möglich gewesen bzw. wäre dadurch voraussichtlich kein relevanter Zusatznutzen für die Patient*innen zu erreichen gewesen. Ein Verbot der Dosisanpassung in der PATENT-1-Studie ist somit vor allem vor dem Hintergrund einer standardisierten Begleittherapie zu sehen, da die Studie ansonsten wissenschaftlich angreifbar würde.</p>	
	<p>Dosisanpassungen der supportiven Begleittherapie, z.B. von Diuretika, waren im Verlauf der Studie nicht untersagt. Insbesondere bei klinischer Verschlechterung oder bei durch die Prüffärzt*innen gesehenem zusätzlichem Therapiebedarf war auch in der PATENT-1-Studie jederzeit der Beginn einer zusätzlichen PAH-Medikation möglich, was sogar Bestandteil des sekundären Endpunktes war und mit 4% in der Placebo-Gruppe häufiger vorkam als in der Riociguat-Gruppe (3 x 2,5 mg) mit 1%. Aufgrund der damals noch nicht bestehenden Zulassung für Riociguat war in diesem Falle jedoch eine Beendigung der Studienmedikation obligatorisch.</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP)

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>3.2.4. Testung von Medikamenten in offenen Studien</p> <p>Das IQWiG argumentiert, dass PDE5-I im Vergleichsarm der PATENT-1-Studie hätten zugelassen werden können, wenn anstelle eines doppelt verblindeten ein offenes Studiendesign gewählt worden wäre (S.13, Absatz 1). Dies ist aus wissenschaftlicher Sicht nicht nachvollziehbar, da der sogenannte Placebo-Effekt, welcher in positiver als auch negativer Hinsicht auftreten kann, eine im Einzelfall unkalkulierbare Effektstärke entwickeln und in Wirklichkeit vorhandene Effekte einer Therapie auf den Studienendpunkt überdecken, andererseits aber auch in Wirklichkeit nicht vorhandene Effekt vortäuschen kann. Eine doppelte Verblindung ist daher eines der wichtigsten Instrumente zur Vermeidung systematischer Fehler („Bias“) in klinischen Studien.¹⁹ Da eine Therapie mit Riociguat bei gleichzeitiger Einnahme von PDE5-I kontraindiziert ist,²⁰ konnte diese Gruppe der PAH-Medikamente in der PATENT-1-Studie nicht gestattet werden.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>
	<p>3.2.5. Vergleich von Riociguat und Phosphodiesterase 5-Inhibitoren</p> <p>Der gleichzeitige Einsatz von Riociguat und PDE5-I ist kontraindiziert, so dass innerhalb der PATENT-1-Studie kein direkter Vergleich zwischen den Substanzen möglich war. Ausgehend vom unterschiedlichen Wirkungsmechanismus innerhalb desselben</p>	<p>In der Studie PATENT-1 wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie der patientenindividuellen optimierten medikamentösen Therapie nicht umgesetzt, da sowohl für therapienaive als auch für therapieerfahrene Patienten keine patientenindividuelle Optimierung der Therapie erfolgte.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP)

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>Signalweges lassen sich pathophysiologisch Vorteile für Riociguat gegenüber PDE5-I erkennen.</p> <p>Während PDE5-I auf eine intakte, NO-abhängige Produktion von cGMP als Gefäß-erweiterndem Botenstoff, dessen Abbau sie verhindern, angewiesen sind, stimuliert Riociguat die lösliche Guanylatzyklase direkt und NO-unabhängig.²¹ Bei PAH sind reduzierte NO-Spiegel beschrieben, so dass das gefäßerweiternde Potenzial von PDE5-I gegenüber Riociguat als geringer anzunehmen ist.²²</p>	<p>Die Teilpopulation der therapienaiven Patienten erhielt in der Studie PATENT-1 im Kontrollarm lediglich ein Placebo und keinerlei spezifische medikamentöse Therapie oder nicht-medikamentöse Unterstützung zur Behandlung der PAH. Es fand somit weder zu Studienbeginn noch im weiteren Verlauf der Studie eine patientenindividuelle Optimierung der Therapie statt.</p> <p>In die Studie PATENT-1 wurden außerdem vorbehandelte Patienten eingeschlossen, die mit einem Endothelin-Rezeptorantagonisten (ERA) oder einem Prostazyklin-Analogen stabil eingestellt waren. Die vorbehandelten Patienten führten im Kontrollarm diese Monotherapie unverändert fort, d. h. eine ggf. notwendige Eskalation (Wechsel oder Hinzufügen eines Wirkstoffs oder Dosierungsänderung) erfolgte im Kontrollarm nicht. Darüber hinaus waren nur 2 der 4 aufgeführten Wirkstoffklassen erlaubt. Somit ist sowohl für therapienaive als auch für therapieerfahrene Patienten die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie PATENT-1 nicht umgesetzt.</p> <p>Die Studie PATENT-1 kann aufgrund der zu kurzen Studiendauer sowie der nicht umgesetzten zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP)

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>Ein direkter randomisierter Vergleich zwischen Riociguat und PDE5-I erfolgte in der REPLACE-Studie. Patient*innen mit PAH, bei denen unter Monotherapie mit PDE5-I oder Kombinationstherapie aus ERA und PDE5-I anhand des Vorliegens einer WHO-Funktionsklasse III ein zusätzlicher Therapiebedarf bestand, wurden 1:1 zwischen einer Fortführung der bisherigen Therapie und einer Umstellung des PDE5-I auf Riociguat randomisiert. Primärer Endpunkt der Studie war der Anteil der Patient*innen, die nach 24 Wochen randomisierter Therapie einen kombinierten Endpunkt zur klinischen Verbesserung / Stabilisierung (s.o.) erreichen (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02891850). Die Resultate liegen jedoch leider erst in Kürze vor und können daher in dieser Stellungnahme nicht weiter diskutiert werden. Die Rationale für die REPLACE-Studie stellte die nicht-randomisierte RESPITE-Studie dar, welche ebenfalls die Umstellung von PDE5-I auf Riociguat bei PAH-Patient*innen in einer WHO-Funktionsklasse III getestet und hinsichtlich mit der Prognose der PAH assoziierter Parameter relevante Verbesserungen gezeigt hat (vgl. Punkt 2 dieser Stellungnahme).⁷</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP)

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)
	Wenngleich PDE5-I aus o.g. Gründen in der PATENT-1-Studie nicht gestattet waren, gibt es dennoch Hinweise auf eine überlegene Wirksamkeit von Riociguat gegenüber diesen Substanzen.	
	<p>4. Zusammenfassung</p> <p>Riociguat ist eine effektive Therapie von Patient*innen mit PAH, welche zur Verbesserung der Belastbarkeit und positiven, wenngleich nicht randomisiert geprüften, Langzeiteffekten (Assoziation mit verbessertem Überleben) führt. Insbesondere bei vorbehandelten PAH-Patient*innen hat es aufgrund der aktuellen Datenlage einen hohen Stellenwert für die klinische Versorgung. Im Rahmen der PATENT-Studien liegen doppelt verblindete Daten über zumindest 20 Wochen und im Vergleich mit Placebo über 12 Wochen vor, eine längere randomisierte Studienphase wäre nicht zuletzt aufgrund ethischer Bedenken problematisch gewesen. Jedoch zeigte sich in der offenen RESPITE-Studie nach 24-wöchiger Therapie ein signifikanter Therapieeffekt nach Umstellung von einem PDE5-I auf Riociguat. Die anhaltende Wirksamkeit und Sicherheit von Riociguat bei PAH über mehr als 2 Jahre ist aus prospektiv erfassten Daten ableitbar. Die festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie wurde in der PATENT-1-Studie unter</p>	<p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des Wirkstoffes Riociguat aufgrund der Überschreitung der 50 Mio. Euro Umsatzgrenze. Die vorliegende Bewertung bezieht sich auf das Anwendungsgebiet „für die Behandlung erwachsener Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklassen (FK) II bis III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit“.</p> <p>Riociguat weist eine Zulassung als Orphan Drug auf.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine patientenindividuelle optimierte medikamentöse Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapien und des Gesundheitszustandes, unter Berücksichtigung folgender Therapien: Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (Ambrisentan, Bosentan, Macitentan), Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitoren (Sildenafil, Tadalafil), Prostazyklin-Analoga (Iloprost) und Selektive Prostazyklin-Rezeptor-Agonisten (Selexipag) bestimmt.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP)

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)
	Berücksichtigung der Notwendigkeiten (randomisierter, kontrollierter und doppelt verblindeter, klinischer Studien, Leitlinienempfehlungen) zum Zeitpunkt der Studiendurchführung, verfügbarer PAH-Medikamente sowie von Kontraindikationen vollständig und konsequent umgesetzt.	Für die Bewertung des Zusatznutzens von Riociguat für die Behandlung erwachsener Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklassen (FK) II bis III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit, wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers die 12-wöchige, zulassungsbegründende, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie der Phase III PATENT-1 vorgelegt. Die 12-wöchige Studie PATENT-1 kann aufgrund der zu kurzen Studiendauer sowie der nicht umgesetzten zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden. Darüber hinaus wurde vom pharmazeutischen Unternehmer die einarmige Extensionsstudie der Phase III PATENT-2 vorgelegt. Diese einarmige Studie ist nicht für die vorliegende Nutzenbewertung relevant, da keine Daten für eine Bewertung von Riociguat im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen. Somit wurde für diese Patientenpopulation seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Riociguat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP)

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)
	Die Autoren sehen daher im Gegensatz zur Einschätzung des IQWiG zumindest einen geringen Zusatznutzen im Indikationsgebiet der PAH als erwiesen an, der sich je nach Resultat der REPLACE-Studie auch noch erhöhen könnte.	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

1. Ghofrani H-A, Galiè N, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369(4):330-340. DOI: [10.1056/NEJMoa1209655](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209655)
2. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J*. 2015;46(4):903-975. DOI: [10.1093/eurheartj/ehv317](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv317)
3. Hoeper MM, Apitz C, Grünig E, et al. Targeted therapy of pulmonary arterial hypertension: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol*. Published online August 25, 2018. doi:[10.1016/j.ijcard.2018.08.082](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.08.082)
4. Galiè N, Barberà JA, Frost AE, et al. Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*. 2015;373(9):834-844. DOI: [10.1056/NEJMoa1413687](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1413687)
5. Galiè N, Brundage BH, Ghofrani HA, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2009;119(22):2894-2903. doi:[10.1161/CIRCULATIONAHA.108.839274](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.839274)
6. Sitbon O, Channick R, Chin KM, et al. Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*. 2015;373(26):2522-2533. doi: [10.1056/NEJMoa1503184](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1503184).
7. Hoeper MM, Simonneau G, Corris PA, et al. RESPITE: switching to riociguat in pulmonary arterial hypertension patients with inadequate response to phosphodiesterase-5 inhibitors. *Eur Respir J*. 2017;50(3). doi:[10.1183/13993003.02425-2016](https://doi.org/10.1183/13993003.02425-2016)
8. Rubin LJ, Galiè N, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a long-term extension study (PATENT-2). *Eur Respir J*. 2015;45(5):1303-1313. doi:[10.1183/09031936.00090614](https://doi.org/10.1183/09031936.00090614)
9. Ghofrani H-A, Grimminger F, Grünig E, et al. Predictors of long-term outcomes in patients treated with riociguat for pulmonary arterial hypertension: data from the PATENT-2 open-label, randomised, long-term extension trial. *Lancet Respir Med*. 2016;4(5):361-371. doi:[10.1016/S2213-2600\(16\)30019-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30019-4)
10. Boucly A, Weatherald J, Savale L, et al. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2017;50(2). doi:[10.1183/13993003.00889-2017](https://doi.org/10.1183/13993003.00889-2017)
11. Benza RL, Farber HW, Frost A, et al. REVEAL risk scores applied to riociguat-treated patients in PATENT-2: Impact of changes in risk score on survival. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. 2018;37(4):513-519. doi:[10.1016/j.healun.2017.11.006](https://doi.org/10.1016/j.healun.2017.11.006)
12. Galiè N, Rubin L, Hoeper M, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371(9630):2093-2100. doi: [10.1016/S0140-6736\(08\)60919-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60919-8).
13. Galiè N, Torbicki A, Barst R, et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2004;25(24):2243-2278 doi: [10.1016/j.ehj.2004.09.014](https://doi.org/10.1016/j.ehj.2004.09.014).
14. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary

Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2009;30(20):2493-2537. doi: [10.1093/eurheartj/ehp297](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp297).

15. Tracleer® 62,5 / 125 mg Filmtabletten. **Published online 2019:11.**
16. Volibris® 5 mg/10 mg Filmtabletten. **Published online 2018:9.**
17. Galiè N, Olschewski H, Oudiz RJ, et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation*. 2008;117(23):3010-3019. doi:[10.1161/CIRCULATIONAHA.107.742510](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.742510)
18. Ventavis® 10 Mikrogramm/ml / 20 Mikrogramm/ml. **Published online 2019:7.**
19. Anonymous. ICH E9 statistical principles for clinical trials. European Medicines Agency. Published September 17, 2018. Accessed July 2, 2020. <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e9-statistical-principles-clinical-trials>
20. Adempas® 0,5 mg/-1 mg/-1,5 mg/-2 mg/-2,5 mg Filmtabletten. **Published online 2019:9.**
21. Ghofrani H-A, Humbert M, Langleben D, et al. Riociguat: Mode of Action and Clinical Development in Pulmonary Hypertension. *Chest*. 2017;151(2):468-480. doi:[10.1016/j.chest.2016.05.024](https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.05.024)
22. Stasch J-P, Evgenov OV. Soluble guanylate cyclase stimulators in pulmonary hypertension. *Handb Exp Pharmacol*. 2013;218:279-313. doi:[10.1007/978-3-642-38664-0_12](https://doi.org/10.1007/978-3-642-38664-0_12)

5.3 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	06.07.2020
Stellungnahme zu	Riociguat (Adempas®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. Juni 2020 eine vom IQWiG erstellte Nutzenbewertung zu Riociguat (Adempas®) von Novartis Pharma GmbH veröffentlicht.</p> <p>Riociguat ist u.a. zugelassen als Monotherapie oder in Kombination mit Endothelin-Rezeptorantagonisten für die Behandlung erwachsener Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklassen (FK) II bis III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA eine patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapien und des Gesundheitszustandes unter Berücksichtigung folgender Therapien fest: Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (Ambrisentan, Bosentan, Macitentan), Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitoren (Sildenafil, Tadalafil), Prostazyklin-Analoga (Iloprost), selektive Prostazyklin-Rezeptor-Agonisten (Selexipag).</p> <p>Das IQWiG sieht in seiner Bewertung den Zusatznutzen als nicht belegt an. Die vorgelegte randomisierte Studie (PATENT-1) schließt das IQWiG mit Verweis auf die Studiendauer von unter 24 Wochen und die unzureichende Umsetzung der Vergleichstherapie aus. Die Extensionsstudie (PATENT-2) lehnt das Institut aufgrund des einarmigen Designs ab. Der Hersteller beansprucht hingegen einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Diesen begründet er insb. mit Vorteilen bei der körperlichen Leistungsfähigkeit, dem Gesundheitszustand sowie der Lebensqualität.</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Studien PATENT-1 und PATENT-2 sind heranzuziehen</p> <p>Das IQWiG schließt die vorgelegte randomisierte Studie (PATENT-1) mit Verweis auf die Beobachtungsdauer aus, die mit 12 Wochen zu kurz für die Nutzenbewertung sei. Das IQWiG sieht hier eine Studiendauer von mindestens 24 Wochen als notwendig an. Dieses Vorgehen widerspricht jedoch der Feststellung der Zulassungsbehörde (EMA), die in der „Guideline on the clinical investigations of medicinal products for the treatment of pulmonary arterial hypertension“ eine Behandlungsdauer von 3 bis 6 Monaten empfiehlt. Zugleich hat auch der G-BA in seiner Beschlusspraxis festgestellt, dass auch bei einer chronischen Erkrankung eine kürzere Studiendauer ausreichend sein kann. Zudem zeigt der Hersteller durch eine Ersetzungsstrategie, dass die Ergebnisse der 12-Wochen-Daten aus der Studie PATENT-1 auch zum Zeitpunkt 24 Wochen nach Randomisierung bestätigt werden.</p> <p>Insgesamt ist der vfa der Auffassung, dass die vorliegende Evidenz aus Studien PATENT-1 und PATENT-2 heranzuziehen ist.</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Riociguat für die Behandlung erwachsener Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklassen (FK) II bis III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit, wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers die 12-wöchige, zulassungsbegründende, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie der Phase III PATENT-1 vorgelegt. Die 12-wöchige Studie PATENT-1 kann aufgrund der zu kurzen Studiendauer sowie der nicht umgesetzten zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden. Darüber hinaus wurde vom pharmazeutischen Unternehmer die einarmige Extensionsstudie der Phase III PATENT-2 vorgelegt. Diese einarmige Studie ist nicht für die vorliegende Nutzenbewertung relevant, da keine Daten für eine Bewertung von Riociguat im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen.</p> <p>Somit wurde für diese Patientenpopulation seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Riociguat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.</p>
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der</p>	<p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO Kriterien zu berücksichtigen. Für die Herleitung der zVT wird auf die Tragenden Gründe verwiesen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

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

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Riociguat (D-527 + D-528)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 27. Juli 2020
von 12:24 Uhr bis 13:32 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Jannowitz
Frau Schmid
Frau Smolka
Herr Weißflog

Angemeldete Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, Herz- und
Kreislaufforschung (DGK)**:

Herr PD. Dr. Lange
Herr Prof. Dr. Rosenkranz

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)**:

Herr Prof. Dr. Sauerbruch
Herr PD Dr. Halank

Angemeldete Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. (DGP):**

Herr Prof. Dr. Leuchte

Herr Prof. Dr. Ghofrani

Angemeldeter Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 12:24 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, mit immerhin noch 25 Minuten Verspätung herzlich willkommen zu unserer Anhörung im Stellungnahmeverfahren Riociguat, zwei Verfahren, also Doppelverfahren, zum einen im Anwendungsgebiet CTEPH und PAH; die beiden Verfahren D-527 und D-528. Wir haben in beiden Bereichen nach Überschreiten der 50-Millionen-Euro-Grenze Dossierbewertungen des IQWiG vom 10. Juni dieses Jahres, zu denen Stellung genommen haben: jeweils der pharmazeutische Unternehmer, MSD Sharp & Dohme, dann gibt es eine gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, Herz- und Kreislaufforschung, der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, und es gibt eine Stellungnahme des vfa.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, weil wir heute wie üblich, ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer müssten anwesend sein: Frau Jannowitz, Frau Schmid, Frau Smolka und Herr Weißflog. Als klinische Experten müssten dabei sein: zum einen Herr Privatdozent Dr. Lange und Herr Professor Dr. Rosenkranz für die DGK, Herr Rosenkranz fehlt, ist noch verschollen, aber die DGK ist ja vertreten, Herr Professor Dr. Sauerbruch und Herr Privatdozent Dr. Halank für die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin, Herr Professor Dr. Leuchte und Herr Professor Dr. Ghofrani für die DGP, und Herr Rasch vom vfa ist immer noch da. Jetzt frage ich: Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht der Fall.

Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, zu den beiden Dossierbewertungen jeweils aus Anlass des Überschreitens der 50-Millionen-Euro-Grenze aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte darzustellen, und dann würden wir in eine Frage- und-Antwort-Runde eintreten. Wer macht das? – Herr Weißflog, Sie haben sich zuerst bewegt und gemeldet. Sie haben das Wort, bitte schön.

Herr Weißflog (MSD): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Danke an dieser Stelle wieder für die Möglichkeit, auf unsere Sicht der Dinge einzugehen. Weil wir uns nicht persönlich in Berlin treffen können, möchte ich Ihnen kurz das Team vorstellen, das heute mit mir in genügendem Abstand im Raum ist. Da haben wir Frau Jannowitz, die bereits maßgeblich an der Dossiererstellung beteiligt war, außerdem Tamara Schmid aus dem Bereich Market Access hier bei MSD, meine Kollegin Wenefrieda Smolka aus der Medizin, und mein Name ist Jan Weißflog; ich koordiniere den Bereich Nutzenbewertung bei MSD.

Bei der pulmonalen Hypertonie handelt es sich um eine seltene und für die Patienten sehr belastende Erkrankung der Pulmonalarterien. Riociguat ist als einziger Wirkstoff für zwei Formen der pulmonalen Hypertonie zugelassen, bei der chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie, kurz CTEPH, und der pulmonal-arteriellen Hypertonie, PAH. Riociguat hat sich seit der ersten Orphan-Drug-Nutzenbewertung 2014 in der klinischen Praxis bewährt und gehört mittlerweile selbst zum Therapiestandard. Bei CTEPH ist Riociguat seit der Erstbewertung insoweit immer noch die einzige in Deutschland verfügbare zugelassene medikamentöse Therapieoption, und bei PAH ist Riociguat mittlerweile selbst vom G-BA zur zVT bestimmt worden bestimmt worden.

Für die Erstbewertung lag uns jeweils nur Teil I der Studien CHEST und PATENT vor. Jetzt können wir jeweils Teil II der Studien vorlegen, sodass es die dargestellte Datenbasis

durchaus hergibt, auch unter den Kriterien einer Nutzenbewertung außerhalb der Orphan-Bedingungen valide Ableitungen zum patientenrelevanten Nutzen zu ziehen. Was haben wir also gemacht? Wir sind der Herausforderung gefolgt, 24-Wochen-Daten vorzulegen. Mit unserem analytischen Ansatz der maximalen konservativen Ersetzung im Kontrollarm können wir erstens vergleichende Ergebnisse zum Riociguat über die geforderten 24 Wochen zeigen; zweitens haben wir damit die konservativste Herangehensweise gewählt, um Schadens- und Nutzenendpunkte zu Woche 24 auszuwerten, und drittens können wir zeigen, dass sich die signifikanten Vorteile zu Woche 16 und zwölf aus den Zulassungsstudien auch zu Woche 24 bestätigen. Wir haben dies in unserer Stellungnahme detailliert und auch graphisch beschrieben. Auf die weiteren Punkte aus der IQWiG-Bewertung, vor allem bezüglich der adäquaten Umsetzung der vom G-BA bestimmten zVT, gehen wir sicher in der Diskussion noch ein. Wir haben uns in der Stellungnahme dazu nochmals geäußert.

Damit möchte ich es schon zusammenfassen: Für diese Nutzenbewertung von Riociguat haben wir eine neue bewertungsrelevante Evidenz mit neuen Daten und neuen Analysen vorgelegt. Bei CTEPH liegt damit ein intakter 24-Wochen-Riociguatarm vor, und die 24-Wochen-Werte des Kontrollarms wurden maximal konservativ ersetzt. Für die Verbesserung der 6-Minuten-Gehstrecke und der WHO-Funktionsklasse sind damit die signifikanten Vorteile von Riociguat gegenüber Best-Supportive-Care bei CTEPH zu Woche 16 und 24 belegt.

Für die Nutzenbewertung von Riociguat bei PAH liegt ebenfalls ein intakter 24-Wochen-Arm vor. Auch hier wurden die 24-Wochen-Werte des Kontrollarms maximal konservativ ersetzt, und für die Verbesserung der 6-Minuten-Gehstrecke unter gesundheitsbezogener Lebensqualität sind selbst unter diesen sehr konservativen Annahmen die Vorteile von Riociguat gegenüber der Kontrolle zu Woche 12 und 24 belegt. Das heißt für die Patienten und Patientinnen konkret, dass sich die Krankheitssymptome und die körperliche Leistungsfähigkeit signifikant verbessern und dieser Therapieeffekt über 24 Wochen und darüber hinaus erhalten bleibt. Damit ist der patientenrelevante Nutzen, der sich in den letzten Jahren in der praktischen Therapie von CTEPH und PAH gezeigt hat, auch über bewertungsrelevante Studiendaten belegt. – Vielen Dank. Jetzt freuen wir uns auf die Diskussion mit Ihnen und Ihre Fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Weißflog, für diese Einführung. – Ich will nur fürs Protokoll feststellen, dass Herr Professor Rosenkranz zwischenzeitlich auch zugeschaltet ist. Ich schaue jetzt in die Runde: Wer hat die erste Frage? Wer möchte? – Frau Wieseler, IQWiG, bitte.

Frau Dr. Wieseler: Vielen Dank. – Ich würde gern noch einmal auf die Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Indikation CTEPH zurückkommen. Wir hatten in der Dossierbewertung zwei Punkte adressiert. Zum einen ging es um die NO-Donatoren; das scheint nach Ihren Stellungnahmen jetzt weniger relevant zu sein. Aber ein Punkt, der für uns weiterhin offenbleibt, sind die begleitenden physiotherapeutischen Maßnahmen. Sie sind in dieser Indikation ein ganz relevanter Teil von Best-Supportive-Care. Dass das für uns so einen Stellenwert hat, liegt unter anderem an verschiedenen Arbeiten, die aus Ihrem Kreis kommen. Mir liegen zum Beispiel zwei Arbeiten aus dem Jahr 2012 vor, an denen Herr Rosenkranz, Herr Halank und Herr Leuchte beteiligt waren, also durchaus klinische Sachverständige, die wir heute hier in der Runde haben. Aus diesen Arbeiten geht eigentlich hervor, dass die Physiotherapie einen relevanten Effekt zum Beispiel auf die 6-Minuten-Gehstrecke hat, also

die körperliche Leistungsfähigkeit der Patienten durchaus zum Positiven beeinflussen kann. Sie schreiben in Ihrer Stellungnahme, dass das der Fall ist, und beschreiben dann, dass Sie die Physiotherapie nicht für einen Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie halten würden, weil dadurch ein Studienergebnis verfälscht werden würde, weil die Physiotherapie sowohl einen Einfluss auf die Patienten im Riociguatarm als auch auf die Patienten im Kontrollarm hätte.

Das mag kritisch sein, wenn ich einen Effekt gegen Placebo messen möchte, aber es ist eigentlich genau das, was wir sehen möchten, wenn wir den Zusatznutzen im Vergleich zu dem Therapiestandard beschreiben. Für mich ist die Frage: Ist dieser Effekt, den die Physiotherapie hat, nicht genau das, was wir sehen wollen, was uns in dieser Bewertung des Zusatznutzens interessiert? Warum halten Sie die Physiotherapie – basierend auf Ihren eigenen Ergebnissen – nicht für einen Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Wieseler. – Frau Smolka hat sich dazu gemeldet. Bitte schön, Frau Smolka.

Frau Smolka (MSD): Gemäß den Leitlinien müssen die Patienten vor der Physiotherapie medikamentös bestmöglich behandelt und stabilisiert sein. Das heißt, CTEPH-Patienten benötigen eine Vortherapie mit Riociguat oder, falls es dafür Gründe gibt, eine Off-Label-Therapie. Diese Vortherapien standen vor CHEST nicht zur Verfügung, und Riociguat war noch nicht verfügbar. Die Off-Label-CTEPH-Therapien waren in den letzten drei Monaten vor Randomisierung verboten. So war der Ausschluss von physiotherapeutischen Maßnahmen aus der CHEST-1 leitliniengerecht, und passt zur Umsetzung der vom G-BA festgelegten zVT.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt noch einmal Frau Wieseler, dann würde ich gern die Experten fragen. Eben sind namentlich Herr Rosenkranz, Herr Halank und Herr Leuchte adressiert worden. Aber zunächst Frau Wieseler, bitte.

Frau Dr. Wieseler: Die Tatsache, dass der Einsatz der Physiotherapie zunächst bei Patienten geschehen soll, die medikamentös stabil eingestellt sind, ist nachvollziehbar, aber das bedeutet immer, medikamentös unter den verfügbaren Therapien stabil eingestellt. Das ist bei der Fragestellung der Nutzenbewertung: Ist das die Best-Supportive-Care? Das heißt, auch der Einsatz der Physiotherapie im Zusammenhang mit der Best-Supportive-Care wäre hier aus unserer Sicht leitliniengerecht. Da können Sie nicht, wenn Sie den Zusatznutzen von Riociguat zeigen möchten, verlangen, dass alle Patienten erst einmal stabil auf Riociguat eingestellt sind. Das ist in der Fragestellung nicht sinnvoll.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Wieseler. – Möchte MSD darauf antworten, oder sollen wir sofort die Experten befragen?

Herr Weißflog (MSD): Ich denke, dass die Experten das besser einordnen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Dann fange ich mit den drei eben erwähnten Experten an, die an den Publikationen beteiligt waren, die Frau Wieseler genannt hat. Fangen wir mit Herrn Rosenkranz an, dann Herr Halank und dann Herr Leuchte. Dann können die drei anderen selbstverständlich auch. – Bitte schön, Herr Rosenkranz.

Herr Prof. Dr. Rosenkranz (DGK): Zunächst einmal einen wunderschönen guten Tag auch von meiner Seite. – Zu dieser Thematik: Ich glaube, aus Patientenversorgungssicht muss man zunächst einmal einen ganz wichtigen Aspekt in den Vordergrund stellen, und das ist, dass Patienten mit Lungenhochdruck eigentlich jedweder Ursache durch körperliche Aktivität viel mehr gefährdet sind. Ich glaube, das ist ein wichtiger Punkt für die Sicherheit, auch im Studienkontext. Warum ist das so?

Diese Patienten haben aufgrund der chronischen Nachlasterrhöhung des rechten Herzens eine Rechtsherzinsuffizienz, und die kann bei körperlicher Aktivität aggraviert werden. Deshalb hat man in diesem Zusammenhang seither von körperlicher Aktivität abgeraten, sodass das, glaube ich, ein ganz wichtiger Aspekt für das Verständnis ist: Man kann nicht einfach sagen, Best-Supportive-Care, gerade in Abwesenheit von medikamentösen Therapieoptionen, das machen wir eben so mit. Das ist grundsätzlich als gefährlich anzusehen.

Wir haben bei der pulmonal-arteriellen Hypertonie zunächst gelernt, dass, wenn die Patienten einmal gut eingestellt sind, man, wenn man so will, die Folgen einer chronischen Rechtsherzinsuffizienz, nämlich die Dekonditionierung, die dem dann folgt, ganz gut beeinflussen kann, indem man die Patienten zusätzlich einem wohldosierten Training zuführt, sodass es aus meiner Sicht nicht legitim wäre und aus Sicherheitsaspekten sogar absolut davon abzuraten ist, solche Patienten unkritisch einem körperlichen Training zuzuführen, solange sie nicht optimal behandelt sind. Im Kontext der chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie hätten wir als potenzielle Therapieoption die Operation, danach Training, okay. Wir hätten heutzutage auch die Intervention, BPA, auch da anschließend Training im Kontext der medikamentösen Therapie, okay. Wenn die Patienten einmal gut eingestellt sind, ist das ein Konzept, das man verfolgen kann. Im Jahre 2012 hat man das untersucht, einmal bei Patienten mit PAH, dann aber auch bei Patienten mit CTEPH, die zu diesem Zeitpunkt in Abwesenheit zugelassener Therapien zum größten Teil Off Label mit anderen pulmonalen Hypertoniemedikamenten behandelt waren. Ich glaube, der Sicherheitsaspekt ist hier ein ganz wichtiger.

Im Studienkontext muss man sagen, hätte man innerhalb dieses Zeitraumes ein Trainingskonzept erlaubt – das ist vorhin angesprochen worden –, verfälscht man damit sein Studienergebnis, weil man gleichzeitig eine zweite Intervention hat, sodass es aus meiner Sicht für diesen zeitlichen Rahmen der Studienteilnahme völlig legitim und auch alternativlos ist, ein Medikament gegen Placebo zu testen. Im Anschluss an die Studie kann man Trainingsprogramme erlauben. Aber ich glaube, dass der Sicherheitsaspekt ein ganz wichtiger und wahrscheinlich sogar der entscheidende für diese Frage ist. Nur zum Verständnis: Die Patienten sind schwerkrank, sie sind gefährdet, Rechtsherz zu dekomensieren, wenn wir sie unkritisch einem Trainingskonzept zuführen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Rosenkranz. – Ergänzend vielleicht Herr Halank und Herr Leuchte, dann habe ich Herrn Marx auf der Fragestellerliste. Haben Sie noch etwas zu ergänzen, Herr Dr. Halank? – Offenbar nicht. Ich sehe ihn auch nicht. – Herr Leuchte vielleicht?

Herr Prof. Dr. Leuchte (DGP): Nein, ich glaube, den Ausführungen von Herrn Rosenkranz gibt es nicht viel hinzuzufügen. Tatsächlich ist die Sequenz, die das entscheidend macht, dass die Patienten optimal medikamentös behandelt sein müssen, bevor sie eine körperliche

Belastung eingehen dürfen. Ich glaube, das ist ein ganz wesentlicher Punkt, insbesondere im klinischen Setting. Das ist tatsächlich die Voraussetzung für eine physikalische Unterstützung jedweder Art. Wir haben bis vor gar nicht allzu langer Zeit die Patienten mehr oder minder ins Bett und auf die Couch verfrachtet, weil wir sagten ihr müsst jegliche Überlastung vermeiden. Es gab und gibt immer mehr neue Daten zu dieser rehabilitativen Therapie; das ist richtig. In dem Kontext ist es entscheidend, zu wissen, dass wir im letzten Jahrzehnt eine medikamentöse Weiterentwicklung hatten, sodass sich unser Paradigma, dass wir gesagt haben, körperliche Ruhe ist das Entscheidende, dadurch geändert hat, dass wir medikamentöse Therapien einsetzen können, dass die Patienten überhaupt eine relevante körperliche Belastung eingehen können und nicht drohen, Rechtsherz zu dekomensieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Dann direkt dazu Herr Marx vom GKV-SV.

Herr Dr. Marx: Vielen Dank. – Meine Frage dazu ist ganz konkret, dass Sie jetzt wegen der Gefahr der Rechtsherzdekompensation das Training so stark kritisiert haben. Inwiefern ist eine Physiotherapie in der Form als belastendes Training zu sehen, und inwiefern ist das vielleicht als eine Abgrenzung zu sehen? Könnten Sie darauf bitte noch eingehen?

Eine weitere Frage ist: Wenn die Gefahr zur Dekompensation derart groß ist, inwiefern ist dann die Erhebung der 6-Minuten-Gehstrecke zu bewerten? Ist es nicht auch eine Gefahr für die Patienten, sie überhaupt gehen zu lassen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Marx. – Wer möchte, wer winkt? – Herr Professor Ghofrani, bitte.

Herr Prof. Dr. Ghofrani (DGP): Kurz ergänzend zu dem, was bisher gesagt wurde und auch zur Frage von Herrn Marx: Im Nachgang dessen, was Herr Rosenkranz und Herr Leuchte gesagt haben, möchte ich auch zu bedenken geben, dass in den internationalen Leitlinien die Bewegungs- und Physiotherapie unter kontrollierten Bedingungen aufgeführt ist. Wie Herr Rosenkranz gesagt hat, ist das nicht eine alltägliche körperliche Belastung oder auch eine Erwähnung des 6-Minuten-Gehtestes, welche keine physikalische Therapie bzw. keine Rehabilitation oder Rekonditionierungstherapie meinen, sondern es ist ein Kurzzeittest unter medizinischer Observierung. Die Evidenzlage, selbst in den aktuellsten Leitlinien für die Trainings- und Rehabilitationstherapie, ist in allen Fällen niedriger als die Evidenzlage für die auf der Basis der randomisierten placebokontrollierten Studien zugelassenen Medikamente. Es ist eine in der Community mittlerweile quasi akzeptierte supportive Therapie, die aber nach wie vor untersucht werden muss. Insbesondere greift sie nicht in die Pathophysiologie der Erkrankung ein, wie es Herr Rosenkranz erwähnt hat. Dafür gibt es überhaupt noch keinen Nachweis. Was sie tut, ist, diese chronisch dekonditionierten Patienten zu rekonditionieren, und zwar bezüglich der Ausschöpfung der kardiopulmonalen Reserve, die die pulmonale Hypertonie noch zulässt; das Ganze aber unter kontrollierten Bedingungen. Dafür werden die in den hoffentlich spezialisierten Zentren entsprechend trainiert. Es ist leider auch nicht immer der Fall, dass diese Trainingstherapie von spezialisierten Zentren angeboten wird. Dazu kann vielleicht Herr Thimm noch Stellung nehmen.

Zusätzlich zur Frage von Herrn Marx: Der 6-Minuten-Gehtest ist eine submaximale Belastung, die – so ist es auch in den ATS-Guidelines beschrieben – in einer entsprechend

abgemessenen Strecke unter medizinischer Observierung durchgeführt wird, submaximal deshalb, um genau das, was Sie angesprochen haben, Herr Marx, zu vermeiden, nämlich, dass die Patienten über ihre Leistungsgrenze hinausgehen. Während dieses Tests werden regelmäßig Fragen an die Patienten gestellt, wie sie sich fühlen und auf welchem Belastungsgrad nach der Borg-Skala sie sich gerade befinden. Der Test wird entweder vom Patienten beim Erreichen von Maximalsymptomen oder durch den Supervisor des Testes abgebrochen. Man misst während des Testes diskontinuierlich die Sättigung und die Pulsrate. Auch das erhöht die medizinische Sicherheit, ist aber nicht vergleichbar mit den alltäglichen Belastungen oder einer kontrollierten Trainingstherapie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Ghofrani, für diese Erläuterungen. – Sonst noch jemand von den Klinikern dazu? – Ich sehe keinen mehr. Dann Frau Teupen, dann Herr Mayer vom GKV-SV. – Zunächst Frau Teupen, bitte.

Frau Teupen: Vielen Dank. – Vielleicht noch eine Frage zur Physiotherapie: Wir haben die ASV zur PAH beschlossen. Ein Qualitätskriterium dabei ist, dass es eine Kooperation mit physiotherapeutischen Einrichtungen geben muss. Ich bin ein wenig irritiert, weil ich eigentlich die Physiotherapie als die Profession ansehe, die ihr Handwerk versteht und durchaus mit den Patienten nicht ein reines Trainingsprogramm macht, sondern es geht hier um Mobilisation. Es kann auch um Atemtraining gehen. Das sind sehr verschiedene Module. Habe ich eben etwas falsch verstanden? Ich denke schon, dass das bei den Patienten eigentlich zum Standard gehören sollte. Sie sehen mich etwas verwirrt, muss ich sagen. – Aber vielleicht war es nur ein Kommentar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Also, möchte jemand die Verwirrung von Frau Teupen auflösen, oder lassen wir sie einfach so im Raume stehen? – Frau Teupen, ich sehe keine Wortmeldung, dann lassen wir es so stehen. – Herr Mayer.

Herr Dr. Mayer: Ich würde die Verwirrung noch deutlich vergrößern wollen. Ich sehe es nämlich sehr ähnlich wie Frau Teupen. In dem Ärzteblatt-Artikel von 2017 werden supportive Therapie und Maßnahmen, wozu auch die Physio gehört, begleitend nach Diagnosestellung vor Therapieeinleitung im Algorithmus ebenfalls ganz klar nach ganz vorne gestellt. Physiotherapie ist in jeder Hinsicht, in jeder Art von Reha oder unterstützender Maßnahme doch immer submaximal. Sie soll den Patienten hinführen, wieder eine alltägliche Bewegung machen zu können oder eine Mobilisation zu machen. Physiotherapeuten machen doch nie maximale Belastungen. Ich würde gerne von den Klinikern hören, wie Sie das Konzept der Physiotherapie oder Trainingskonzept – – Die machen keinen Trainingsplan wie ein Leistungssportler, sondern sie sollen langsam wieder anfangen, ihre Alltagsbewegungen adaptiert zu machen. Von daher verstehe ich den Algorithmus null. Physiotherapie gehört für mich für den Patienten initial, immer individuell auf seine Belastungsfähigkeit abstimmend, dazu. Ich denke, dass ein 6-Minuten-Gehtest im Einzelfall belastender ist als eine physiotherapeutische Maßnahme. Also, ich bin von den Klinikern noch nicht ganz überzeugt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte von den Klinikern noch etwas dazu sagen? – Herr Ghofrani fängt an. Herr Professor Ghofrani.

Herr Prof. Dr. Ghofrani (DGP): Vielleicht ganz kurz zu Herrn Mayers Einwurf: Physiotherapie ist tatsächlich ein sehr weitgefasster Begriff. Sie haben natürlich Recht, wenn es darum geht,

chronisch immobilisierte Patienten wieder in die Alltagsfähigkeit und in die Bewegungsfähigkeit zurückzuführen. Dann reden wir von einem Bereich der Physiotherapie. Im Zusammenhang mit Lungenhochdruck und dem, was von Frau Teupen und Frau Wieseler vorher angesprochen wurde, geht es um die kontrollierte Trainingstherapie. Die ist in diesen therapeutischen Guidelines und in den Algorithmen gemeint, wenn man von Trainingstherapie redet. Das geht auf die Analogie zurück, die einmal zur Linksherzinsuffizienz erhoben wurde, wo man gesehen hat, dass sich kontrolliertes körperliches Training zu einer gewissen Stabilisierung der Patienten und als adäquate Zusatztherapie zur besten medikamentösen Therapieeinstellung etabliert hat.

Bei Lungenhochdruck, wie es die Kliniker bereits erwähnt haben, ist Bewegung, insbesondere körperlich belastende Bewegung, zunächst einmal sehr kritisch zu sehen. Man muss da immer wieder auf die Pathophysiologie der Erkrankung hinweisen. Das ist, als wenn Sie in Ihrer pulmonalen Situation einen Riegel haben und das rechte Herz gegen diesen mechanischen Widerstand mit maximaler Belastbarkeit bereits unter Ruhebedingungen anpumpen muss. Diese rechten Ventrikel, insbesondere bei den schwererkrankten Patienten, befinden sich eigentlich in einem Dauerzustand, der kurz vor der Dekompensation ist.

Wenn man diese Patienten unter unkontrollierten Bedingungen oder in physiotherapeutischer Behandlung von mit pulmonaler Hypertonie nicht erfahrene Kolleginnen und Kollegen behandeln lässt, gefährdet man diese Patienten. Das gilt nach wie vor, obwohl die kontrollierte Trainingstherapie in die Therapiealgorithmen Eingang gefunden hat, allerdings mit vergleichsweise niedriger Evidenz. Das heißt, die Tatsache, dass sie dort auftauchen, muss man kritisch bewerten, auch vor dem Hintergrund des Levels der Evidenz, und sie ist in allen Leitlinien, die wir haben, niedriger als die Evidenz für die medikamentösen Therapien. Es gilt also, erst einmal diesen Riegel in der pulmonalen Zirkulation so maximal wie möglich durch die medikamentöse Therapie zu erweitern, um den rechten Ventrikel zu entlasten, bevor man quasi die Zirkulation, die kardiopulmonale Reserve der Patienten ausschöpft, um – und das ist eigentlich der Sinn und das wollen wir auch für unsere Patienten – ihnen dann die Möglichkeit zu geben, aus ihrer kardiopulmonalen Reserve das Maximum, das tolerabel, das noch nicht gefährdend ist, herauszuholen, um ihre Muskulatur wieder zu rekonditionieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Ghofrani. – Jetzt habe ich Frau Teupen und dann Herrn Mayer.

Frau Teupen: Vielen Dank für die Erläuterung. Vielleicht reden wir über unterschiedliche Dinge. Wir reden über den Heil- und Hilfsmittelkatalog des G-BA und dass die professionellen Physiotherapeuten genau das machen, was Herr Mayer sagte. Was Sie gerade beschrieben haben, ist eine ganz andere Art der Intervention, die keine GKV-Leistung ist. Habe ich Sie richtig verstanden?

Herr Prof. Dr. Ghofrani (DGP): Wir wiederum reden eigentlich über das, was vom IQWiG, was auch von Frau Wieseler kritisch angemerkt wurde, dass die Trainingstherapie eine Komponente des Best-Supportive-Care ist, welche bei allen Patienten angewendet hätte werden sollen, auch im zeitlichen Rahmen zu der CHEST-Studie. Frau Teupen, die Physiotherapie, die Sie ansprechen, was in dem Katalog und vielleicht auch in den ASV-Vereinbarungen aufgeführt ist, ist davon unbenommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Thimm.

Herr Thimm: Zuerst einmal zur Physiotherapie: Es gibt in Deutschland nur eine zertifizierte Klinik, die dieses PAH-spezifische Training durchführt, sodass auf der einen Seite viele gar nicht in den Genuss kommen, dieses Training durchzuführen. Auf der anderen Seite muss man sehen, dass das nicht alle machen können. Im fortgeschrittenen Alter ist es gar nicht möglich, diese spezielle Physiotherapie für PAH durchzuführen. Das Zweite, was ich sagen will, ist: Die PAH ist eine progressive Krankheit. Das heißt, diese Trainingseinheiten führen zwar zur besseren Lebensqualität, zur besseren Leistungsfähigkeit, aber sie stoppen die Progression der Krankheit nicht. Ich denke, dass die Arzneimittel, die wir zur Verfügung haben, diese Progression wenigstens verzögern, im besten Fall vielleicht sogar aufhalten können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Thimm. – Jetzt Herr Rosenkranz, der sich dazu gemeldet hat, und dann Herr Mayer.

Herr Prof. Dr. Rosenkranz (DGK): Ich wollte die Stellungnahmen von Herrn Thimm und Herrn Ghofrani ergänzen, um Ihnen von den Patienten ein Bild zu geben. Wir reden hier in den meisten Fällen über schwerkranke Patienten mit einer deutlichen Rechtsherzvergrößerung, die wir bei Erstdiagnose sehen. Das bedeutet klinisch für die Patienten, dass sie uns in vielen Fällen sagen: Ich schaffe es noch, fünf Treppenstufen zu laufen, und dann muss ich wegen Luftnot und/oder Schwindel Pause machen. Das zeigt die Schwere der Erkrankung an. Ich glaube, das, was Herr Ghofrani gesagt hat, ist ein wichtiger Punkt: Wir müssen klar trennen zwischen einer Physiotherapie und dann Trainingsprogrammen bei bereits vorbehandelten Patienten mit dem Ziel, die Leistungsfähigkeit on top sozusagen noch weiter zu verbessern. Ich glaube, das muss man klar trennen.

Ganz klar, und ich hoffe, das ist herausgekommen: Wir reden bei Riociguat über ein Medikament, das kausal im Lungenkreislauf die Situation verbessert und die Erkrankung als solche angeht. Bei Physiotherapie oder Trainingskonzepten versuchen wir, die Folgen, nämlich die Dekonditionierung, zu behandeln. Ich glaube, das sind ganz unterschiedliche Herangehensweisen. Aus meiner Sicht – und so ist es in den Leitlinien abgebildet – macht die Sequenz und nur der sequenzielle Einsatz Sinn, primär die Grundbehandlung zu behandeln, und wenn eine Stabilisierung geschaffen ist, dann ein Trainingskonzept darauf zu setzen.

Davon unbenommen – wie es vorher schon gesagt wurde – ist die Physiotherapie als solche. Nun haben wir als Experten in den Expertenzentren über mehrere Jahre Erfahrung in der Behandlung dieser Patienten mit Riociguat. Ich kann aus meiner Warte – ich weiß nicht, wie es die anderen Experten sehen – nur sagen, dass wir diesen Patienten völlig eindeutig helfen können, wenn wir eine solche Therapie initiieren und sie damit erst in vielen Fällen in eine Situation überführen, in der man mit gutem Gewissen ein Trainingsprogramm anbieten kann. Ich glaube, diese klinische Erfahrung ist wichtig. Wir haben zusätzlich zu den Studienergebnissen, von denen wir gehört haben, mittlerweile eine relativ breite Erfahrung, die aus meiner Sicht ganz eindeutig das zeigt, was auch die Studie gezeigt hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Rosenkranz. – Er hat jetzt die anderen Experten angesprochen. Herr Professor Ghofrani hatte sich schon geäußert. Möchte jemand von den anderen – Herr Sauerbruch, Herr Halank, Herr Leuchte oder Herr Lange – noch irgendetwas ergänzend sagen, oder ist das Konsens?

Herr PD Dr. Lange (DGK): Das ist Konsens; das kann ich nur bestätigen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann habe ich Herrn Mayer, GKV-SV.

Herr Dr. Mayer: Dann würde ich aber gerne noch einmal differenzieren und besser herausgearbeitet haben, was Physiotherapie im ursprünglichen Sinne wirklich ist und was dieses Training, wie Sie es genannt haben, ist. Wir haben hier Patienten, die eine gewisse Spanne in ihrer Einschränkung von der NYHA-Klassifikation haben. Wie ich jetzt Herrn Ghofrani verstanden habe, sehen Sie immer den NYHA-IV-Patienten, der bettlägerig ist und nichts mehr machen kann. Es sind doch nicht alle Patienten in der Studie in dieser Endphase gewesen. Wir reden zu einem Zeitpunkt darüber, an dem es kein Riociguat gab. Das heißt, dass Patienten, die sozusagen die vier Stufen nicht gehen, aber sonst Sachen machen konnten, doch davon profitieren, wenn sie einer gewissen Physiotherapie und Bewegung mit Unterstützung zugeführt werden, die sie möglicherweise selbst nicht machen könnten. Meines Erachtens wird sich so etwas auch auf die Gehstrecke auswirken, wenn man nichts machen darf und dann praktisch seine Gehstrecke machen muss. Er würde möglicherweise in der Physiotherapie versuchen, das, was er muskulär noch kann, zu erhalten. Der Rest ist Abbau. So richtig verstehe ich es nicht, muss ich sagen.

Intensives Training ist etwas anderes, aber so, wie Sie, Herr Ghofrani, es vorher gesagt haben, wenn die unter Riociguat und Medikation sind, kämen sie auch ans Maximum. Dann verstehe ich es nicht, denn das Maximum ist nur vom Niveau her verschoben. Also, er ist besser, weil die Lungenstrombahn etwas erweitert ist, aber wenn Sie dann ans Maximum gehen, geht er auch in die Richtung Dekompensation. Das heißt, die Physiotherapie oder das Trainingskonzept muss auch da die Grenzen berücksichtigen und den Patienten vor der Dekompensation schützen. Das würde ich doch auch bei einem Konzept erwarten, das ohne Medikamente stattfindet, nämlich soweit der Patient kann, natürlich nicht bis zur Dekompensation. Also von daher finde ich das Maximale als Belastung unter Riociguat nicht besser, wenn ich ehrlich bin.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Mayer. – Herr Lange, Sie haben sich gerade am Kopf gekratzt. Ich werte das mal als Wortmeldung. Wenn Sie anfangen möchten, und dann gehen wir durch.

Herr PD Dr. Lange (DGK): Ich glaube, es ist unbenommen, dass man Patienten bewegen kann und diese sich dann in ihrer Belastbarkeit verbessern. Letzten Endes geht es hier darum, ob im Rahmen der Studie eine zweckmäßige Vergleichstherapie möglich war. Da ist erst einmal der Sicherheitsaspekt der gesamten Patientengruppe im Vordergrund zu sehen, dass man Patienten, die nicht therapiert, sondern gerade diagnostiziert sind – das ist bei diesen Patienten der Fall – nicht einer Trainingstherapie oder auch einer unkontrollierten Physiotherapie, sage ich einmal, aussetzen kann. Die Erfahrung – – Das ist unser Beitrag, das wollen Sie von uns wissen, wenn ich einen Patienten zur Reha oder nur zur Physiotherapie schicke. Diese Erkrankungen sind so wenig bekannt und so selten, dass sie die Ausprägung maximaler Art in zwei Richtungen erleben. Zum einen werden Patienten, die schwerkrank sind, überfordert und richtig trainiert – die dekompensieren, bekommen Herz-Rhythmus-Störungen, müssen stationär eingewiesen werden. Bei den anderen Patienten sagen die Physiotherapeuten: O Gott, der hat eine pulmonale Hypertonie; mit dem mache ich gar nichts.

Deshalb ist die Erfahrung der Physiotherapie da so wichtig. Es ist nicht ausreichend, professioneller Physiotherapeut zu sein, und dann weiß man schon, wie man mit rechtsherzerkrankten Patienten umgeht. Das ist ganz wichtig an dieser Stelle.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Lange. – Ergänzungen dazu? Sehe ich nicht. – Herr Mayer, Frage beantwortet?

Herr Prof. Dr. Leuchte (DGP): Vielleicht kann ich dazu was ergänzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Gerne.

Herr Prof. Dr. Leuchte (DGP): Es wurde schon so vieles gesagt. Sicherlich ist der Ansatz der rehabilitativen oder körperlichen Ertüchtigung im Verlauf der richtigen Sequenz der PAH-Therapie heutzutage wichtig und richtig. Aber wir haben auch eine zeitliche Entwicklung dieser Evidenz. Sie sprachen ursprünglich von einem *Deutschen Ärzteblatt*-Artikel von 2017. Das war deutlich nach der Zeit, als die Studie schon abgeschlossen war. Von daher haben wir eine Evidenz, die sich über die Zeit entwickelt hat. Wenn Sie die Publikation außerhalb der PAH-Indikation ansprechen, war es auch dort so, dass die Patienten damals zum großen Teil mit Off-Label-Anträgen und Off-Label-Therapien vorbehandelt waren, die diese Patienten zunächst pulmonal vaskulär therapiert und antherapiert haben. Es wurden dort nur die Patienten hingeschickt, von denen man sagte, man bringt sie nicht in Gefahr, wenn man sie körperlich belastet. Vielleicht sind das noch wesentliche Punkte. Ich glaube, dass das Zusammenspiel der medikamentösen Therapie und der körperlich unterstützenden Therapie – das ist ein sehr weitreichender Begriff – ganz essenziell und wichtig ist. Aber vergleichen wir es mit einer Pflanze: Wenn Sie eine Pflanze düngen, ohne ihr Wasser zu geben, dann wird das nicht funktionieren. Man sollte es erst mit dem Wasser probieren und dann düngen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Frau Bickel, Herrn Lenzen und Herrn Mayer. – Frau Bickel, KBV.

Frau Bickel: Bei mir geht es um einen anderen Themenkomplex, weil Herr Mayer geschrieben hat, dass es dazu noch Fragen gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Dann nehme ich Herrn Mayer dazu, und dann frage ich Herrn Lenzen, ob auch dazu; ansonsten wären Sie dann dran, Frau Bickel. – Herr Mayer dazu.

Herr Dr. Mayer: Was ich noch zu dem Letztgesagten nachfragen wollte: Ich meine, die Patienten hier sind, wie ich schon gesagt habe, relativ breit, und auch die initiale Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest war sehr variabel und weitreichend. Es geht um die Frage: Muss ich in einer Studie Physiotherapie ganz ausschließen, auch für Patienten, die unzweideutig nicht an der Dekompensation sind und möglicherweise von dem Trainingseffekt profitieren würden, weil sie von der Gehstrecke her gar nicht so schlecht sind? Es geht doch gerade um die Verfügbarkeit und nicht um den kompletten Ausschluss. Darum ging es mir in der Frage. Es sind sicher auch Patienten drin, die von der Dekompensation weit entfernt gewesen sind, wenn man den Ausgang der Gehstrecken sieht. – Das nur so als Kommentar, aber ich sehe schon, ich bekomme keine offenen Ohren bezüglich dieses Findens.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir haben uns jetzt schon 24-mal pirouettenartig gedreht.
– Herr Lenzen, auch dazu oder anderes Thema?

Herr Dr. Lenzen: Ich würde den Themenkomplex gerne etwas erweitern, aber doch noch irgendwie dabei bleiben. Wir haben gerade gehört, dass die Physiotherapie gerade bei Patienten sinnvoll sein kann, die noch nicht kurz vor der akuten Dekompensation stehen, sondern die sich möglicherweise im Rahmen eines solchen Studienprogramms verbessern können. Wenn wir uns die CTEPH-Studie anschauen, sehen wir, dass im Placeboarm, sprich: im Kontrollarm, schon knapp ein Viertel der Patienten Response im 40 Meter Gehstest hat. Dazu meine Frage: Wie erklärt sich das überhaupt? Dann aber die andere Frage: Wären das nicht die Patienten gewesen, die sich mit Physiotherapie vielleicht zwischen Woche 16 und 24 – – Da sind Sie davon ausgegangen, dass die einfach so eingefroren bleiben und sich weder in die eine noch in die andere Richtung verbessern. Das spricht also die Frage der 24-Wochen-Berechnung an. Wäre es nicht zu erwarten gewesen, dass sich solche Patienten gerade im längeren Verlauf – die Studie war initial sehr kurz – noch verbessert hätten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte dazu? – Herr Ghofrani.

Herr Prof. Dr. Ghofrani (DGP): Wenn ich das kurz kommentieren darf: Die Studien wurden zu einem Zeitpunkt durchgeführt, als das Paradigma für die Behandlung und Betreuung von Patienten mit Lungenhochdruck noch ganz oben in der Hierarchie die Abarbeitung des therapeutischen Algorithmus körperliche Ruhe vorausgesetzt hat. In der Zeit, als die Studien durchgeführt wurden, gab es eine zunehmende Evidenz, aber immer noch auf der Basis von Gleit-/Fallserien und Fallberichten, dass diesen Patienten körperliches Training helfen kann, wenn es unter kontrollierten Bedingungen durchgeführt wird. Das Spektrum der Belastbarkeit von den NYHA-Klassen abzuleiten, ist bei diesen Patienten häufig fehlleitend. Die NYHA-Klasse kann sehr variabel sein, ist angesichts der Wahrnehmung der Patienten extrem subjektiv. Insbesondere jüngere Patienten neigen dazu, zu dissimilieren und sich stark zu belasten, weil zum Beispiel der Auseinandersetzungsprozess mit der Tatsache, dass man an einer tödlichen und fortschreitenden Erkrankung leidet, für junge Patienten schwer zu akzeptieren ist, man aus der Zeit vor der Erkrankung gewohnt war, sich körperlich zu belasten und es Einschränkungen gegeben hat. Insofern sind die NYHA-Klassen sehr variabel.

Zu Herrn Lenzens Punkt bezüglich der Verbesserung in der Placebogruppe: Ich glaube, alle Anwesenden hier sind Experten genug im Rahmen der Beurteilung der klinischen Studien und Beobachtungen, die in Metaanalysen aus Placebogruppen zusammengeführt wurden, bei Studien ganz unterschiedlichen Hintergrunds, ganz unterschiedlicher Indikation. Allein der Einschluss von Patienten in kontrollierte klinische Studien hat sich als vorteilhaft für die Patienten erwiesen, selbst wenn sie in der Placebogruppe sind, weil die Betreuung in meistens für diese Erkrankung spezialisierten Zentren – und das sind die meisten Studienzentren – im Vergleich zur Betreuung dieser Patienten im niedergelassenen oder ambulanten Setting oder in Nichtexpertenhand bereits zu einer Verbesserung eben dieser Background-Therapie der Best-Supportive-Care führt.

Das heißt, regelhaft sehen wir bei Studien, die im Bereich pulmonal hypertensiver Erkrankungen durchgeführt werden, auch Verbesserungen in der Placebogruppe. Die meisten davon sind transient. Das spricht dafür, dass man an der Pathophysiologie der Erkrankung nichts ändert, dass man zwar die Patienten kurzfristig etwas verbessern und stabilisieren kann,

auch durch Einschluss in die Studie, selbst wenn sie in der Placebogruppe sind. Dieser Effekt verliert sich aber in aller Regel, wenn die Medikamente, die im Gegensatz dazu an einem eigenen Arm getestet werden, effektiv sind. Über die Zeit geht dann die Schere der Effektivität auseinander. Das ist das Phänomen, das wir durch die Verbesserung der Best-Supportive-Care im Placeboarm bei diesen kontrollierten klinischen Studien sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Ghofrani. – Frau Schmid, haben Sie wieder Strom? Funktioniert wieder. – Herr Lenzen, hat das Ihre Frage beantwortet?

Herr Dr. Lenzen: Ja, vielen Dank für die Erläuterung mit dem Placeboeffekt. Das ist schon klar. Die Frage ist nur: Wie hätten sich diese Patienten zwischen Woche 16 und 24 entwickelt? Der Hersteller ist einfach davon ausgegangen, dass die so stabil bleiben und dass es, glaube ich, weder eine Schwankung nach oben noch eine Schwankung nach unten gibt. Ist das denn sachgerecht?

Herr Prof. Dr. Ghofrani (DGP): Ja, es gibt die Langzeitnachbeobachtungsstudien, die offenen Arme beider Studien, sowohl der CHEST- als auch der PATENT-Studie, in denen man genau darauf geschaut hat. Es war auch eine Anforderung oder ein Wunsch der Zulassungsbehörden, dass man diese Patienten langfristig nachverfolgt. Die Nachverfolgungsrate bei beiden Studien, CHEST-2 und PATENT-2, ist mit wenigen Lost-to-Follow-up-Daten bemerkenswert lang. Dort sieht man, dass es einen überraschend guten, sogenannten maintenance of effect gibt. Das heißt, dass sich die in der initialen Phase Woche 12 und 16 hinzugewonnene Gehstrecke, die verblindet jeweils auch 20 und 24 Wochen weitergeführt wurde, bis zwei Jahre nach Einschluss in die Studie auf aktiver Therapie auf einem konstant hohen Niveau hält. Wenn man dazu historische Daten aus Zeiten vergleicht, in denen es wenige oder keine Medikamente für die Behandlung des Lungenhochdrucks gab, oder auch die Vergleiche mit dem NIH Registry durchführt, dann ist die Beibehaltung der körperlichen Belastbarkeit, also des Therapieeffektes, auf einem hohen Niveau überraschend gut gewesen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Ghofrani. – Jetzt hat sich dazu noch Frau Jannowitz gemeldet, dann Frau Bickel.

Frau Jannowitz (MSD): Das hat sich bei mir durch die Antwort von Herrn Professor Ghofrani erledigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Danke schön. – Dann Frau Bickel, bitte, dann noch mal Herrn Lenzen.

Frau Bickel: Trotzdem hätte ich die Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, wieso Sie eine Studiendauer von nur 16 Wochen gewählt haben, warum nicht eine länger vergleichende Studiendauer von mindestens 24 Wochen? Dann habe ich eine Frage, die sich auf die PAH bezieht; das ist eine Frage an die Kliniker. Da haben wir eine patientenindividuelle optimierte medikamentöse Therapie unter Berücksichtigung der folgenden Therapien, ERAS etc. bestimmt. Es war so, dass die therapienaiven Patienten in der Studie PATENT-1 keine weitere Therapie bekommen haben, und bei den bereits eingestellten wiederum konnte die Therapie nicht optimiert werden. Mir geht es insbesondere darum: Entspricht das dem klinischen

Versorgungsalltag, dass man auch bei bereits eingestellten Patienten, die vorbehandelt sind, die Therapie gar nicht anpasst?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Bickel. – Zunächst die erste Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, dann die PAH-Frage an die Kliniker. – Bitte schön, pU.

Herr Weißflog (MSD): Frau Bickel, ich beantworte den ersten Teil der Frage zu dem Studienprogramm. Die Studien CHEST-1 und CHEST-2 und die Studien PATENT-1 und PATENT-2 sind im Grunde jeweils eine Studie mit zwei Abschnitten; vielleicht kann man es so besser erklären. Die Patienten, die im ersten Teil Riociguat zugewiesen waren, haben im zweiten Teil die Therapie nahtlos fortgesetzt und wurden weiter beobachtet. Wir haben also jeweils einen intakten Interventionsarm über die 24 Wochen vorgelegt und, wie schon gesagt, bei CTEPH wurde die Studie erst nach 24 Wochen entblindet. Vielleicht helfen die Daten, die wir jetzt vorgelegt haben, ein wenig zur Aufklärung, auch im Unterschied zu dem, was in der Erstbewertung bewertet wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön.

Frau Bickel: Darf ich kurz nachfragen? – Mir ging es um die vergleichenden Studiendaten. Das ist mir schon klar, dass Sie für den Riociguatarm längere Studienarme haben. Mir geht es um die vergleichenden Studiendaten. Warum haben Sie nicht längere vergleichende Studiendaten erhoben?

Herr Weißflog (MSD): Zur Konzeption der Zulassungsstudien bin ich jetzt vielleicht nicht ganz sprachfähig. Weil die 24-Wochen-Daten gefordert sind, haben wir versucht, mit einer sehr konservativen Herangehensweise einen andocktauglichen Vergleich anzustellen, weil uns aus der Beratung, die wir beim G-BA eingeholt haben, klar war, dass die Studiendauer für eine volle Nutzenbewertung so unzureichend gewesen wäre.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel, okay? – Unbefriedigend?

Frau Bickel: Es ist jetzt keine befriedigende Antwort.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Es ist, wie es ist. Okay. – Zweite Frage. Wer möchte?

Herr PD Dr. Lange (DGK): Ich hätte vielleicht kurz ergänzend, wenn ich darf, eine Anmerkung zur Studiendauer. Neben dem, was man gern sehen würde, muss man auch das berücksichtigen, was machbar ist. Es gibt Vorläuferstudien mit dem Riociguat, die schon einen Effekt zeigen, das heißt einen wirklichen Einfluss auf die Rechtsherzentlastung, auch mit Tests, die nicht einem Placeboeffekt unterliegen, wie zum Beispiel der Rechtsherzkatheteruntersuchung, wobei man bei PAH-/CTEPH-Patienten gesehen hat, dass der Lungengefäßwiderstand sinkt, dass eine Rechtsherzentlastung stattfindet. Jetzt geht man zum einen mit den Behörden zur Studienplanung; dann müssen Sie andererseits aber berücksichtigen, dass die Patienten einwilligen müssen, an einer solchen placebokontrollierten Studie teilzunehmen; im Falle der CHEST-Studie beispielsweise Best-Supportive-Care über 24 Wochen. Wenn Sie sich den Gehtestverlauf, die klinischen Verschlechterungsereignisse im Rahmen der Studie anschauen, dann ist es schwer, Patienten, die Sie in klinische Studien einschließen wollen, eine sehr lange Placebophase ohne eine weitere kausale Therapie der

Erkrankung in Aussicht zu stellen. Das würde eine Ethikkommission unter Umständen nicht genehmigen. Schließlich sind CTEPH- Patienten häufig älter. Ich glaube nicht, dass vor dem Hintergrund der Daten, die man zum damaligen Zeitpunkt hatte, jemand von Ihnen bereit wäre, einen Angehörigen in so eine klinische Studie einzuschließen, die über 24 Wochen wirklich Placebo testet. Also, ethische Bedenken sollten dabei in der Überlegung eine Rolle spielen; wie in der Stellungnahme beschrieben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön.

Herr Prof. Dr. Rosenkranz (DGK): Ich kann dem nur beipflichten, wenn ich das noch kurz ergänzen darf. Ich kann mich in diesem Zusammenhang an eine Diskussion in unserer Ethikkommission erinnern, in der genau dieser Punkt aufkam und ich konkret gefragt wurde: Es gibt eine Phase-II-Studie; ist es überhaupt gerechtfertigt, diese Patienten auch nur über 16 Wochen einem Placeboarm in einer Situation zuzuführen, in der wir keine weitere zugelassene Therapie haben? Ich glaube, vor diesem Hintergrund muss man das sehen.

Zum Zweiten, glaube ich, wenn wir uns anschauen: Wir haben eine 24-wöchige verblindete Phase im Übergang von CHEST-1 zu CHEST-2. Die Verblindung war über 24 Wochen, sodass man sagen könnte, es ist als besonders überzeugend anzusehen, dass die Placebogruppe, die im Rahmen der verblindeten Studie in Verum überführt wurde, im Hinblick auf den primären Studienendpunkt einen nahezu gleichen Effekt gezeigt hat, wie die initiale Verumgruppe. Ich glaube, das ist ein besonderes Studiendesign, aber ich kann Herrn Lange nur beipflichten: Diese Patienten verschlechtern sich einfach, wenn wir nichts tun. Insofern haben wir nicht ewig Zeit, die Patienten in der Placebogruppe zu lassen. Aus meiner Sicht war es ein sehr überzeugendes und gelungenes Studiendesign, diese Verblindung über 24 Wochen fortzuführen und im Rahmen dieser Zeit zu zeigen, dass auch die Placebogruppe, nachdem sie im Verum überführt wurde, aber eben verblindet, profitiert hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön für diese Ergänzung.

Herr Prof. Dr. Ghofrani (DGP): Darf ich ganz kurz zu Frau Bickels Frage bezüglich der Medikamentenanpassung während der PAH-Studie noch etwas sagen, weil ich glaube, die Frage war noch unbeantwortet?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, die PAH-Frage, die war noch unbeantwortet. – Herr Ghofrani, bitte.

Herr Prof. Dr. Ghofrani (DGP): Die Anpassung der Basismedikation oder der Backgroundmedikation ist im Rahmen der Adjustierung der Best-Supportive-Care in den weitgehend meisten Studienprotokollen, die im Bereich der PAH und auch der CTEPH mittlerweile durchgeführt werden, angezeigt und auch erlaubt. Wenn wir aber in dem Fall von Anpassungen der Background- und Begleitmedikation reden, dann handelt es sich um Medikamente wie Diuretika oder die Anpassung der Antikoagulanzen, möglicherweise auch andere chronische Medikationen, die zum Beispiel Begleiterkrankungen betreffen.

Was nicht erlaubt bzw. natürlich erlaubt ist, aber ein klinisches Event darstellt, ist, wenn Patienten im Laufe der Studie die Notwendigkeit zeigen, klinisch symptomatisch mit einem PH-spezifischen Medikament eine Therapieerweiterung zu haben. Dann ist auch das erlaubt.

Laut Studienprotokoll ist auch das erlaubt, es stellt allerdings ein klinisches Verschlechterungsereignis dar, was als solches dann auch gezählt wird. Diese Ereignisse der Notwendigkeit der Therapieerweiterung durch PH-spezifische Medikamente war in beiden Studien – sowohl in PATENT als auch CHEST –, obwohl sie nur so kurz waren, dennoch signifikant häufiger der Fall in der Placebogruppe als im Riociguatarm, was ebenfalls ein Hinweis darauf ist, dass man durch das effektive Medikament die Notwendigkeit einer Therapieerweiterung im spezifischen Medikament verzögern oder auch vermindern kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Ghofrani. – Frau Bickel, beantwortet das Ihre Frage?

Frau Bickel: Nein; ich habe eine Nachfrage dazu. – Sie sprechen jetzt von den Studienbedingungen. Mir ging es um den klinischen Alltag. Wenn Sie eine Verschlechterung sehen, würden Sie diese Therapie, sagen wir einmal Ambrisentan, belassen oder stattdessen eine andere Therapie ansetzen oder Dosierungen erhöhen etc.? Das mag unter Studienbedingungen eine Rolle spielen, um dann die Ergebnisse für den Verumarm herauszuziehen, aber mir ging es um die klinischen Bedingungen. Was machen Sie in der Klinik?

Herr Prof. Dr. Ghofrani (DGP): In der Klinik ist es so, wie Sie sagen. Das ist eigentlich ein ständiger Prozess der Evaluation der Parameter der Patienten, der laborchemischen Parameter, der Untersuchung der kardiopulmonalen Zirkulation, die wir durchführen, und natürlich auch der Berichte der Patienten über ihre Symptome. Auf der Basis werden bei diesen wiederholten, im wesentlichen ambulanten Vorstellungen der Patienten auch die Notwendigkeiten besprochen und evaluiert, ob eine Therapieerweiterung oder Therapieanpassung notwendig ist. Das ist im klinischen Bereich der Fall. Im Rahmen eines Studienprotokolls würde das, wie gesagt, ein Ereignis darstellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich Herrn Mayer dazu und dann Herrn Lenzen. Herr Mayer hatte sich zweimal gemeldet, aber einmal dazu, dann kann er auch seine andere Frage stellen, dann Herr Lenzen.

Herr Dr. Mayer: Das war noch zu dem Komplex, den Herr Lange und Herr Rosenkranz, glaube ich, bezüglich der ethischen Komponente dieser 24-Wochen-Studie angesprochen haben. Aber wir befinden uns schon im richtigen Dossier. Hier geht es um PAH. Die Patienten haben keine Mortalitätsunterschiede, haben eine marginale Gehstreckenverlängerung, die mit den 40 Metern Unterschied von der MID fraglich ist. Wenn ich in den onkologischen Therapien eine Überlebensvorteilhaftigkeit vermute und dann möglicherweise eine unethische Studie konstatiere, weil ich sage, die Patienten sterben, wenn ich es ihnen vorenthalte, muss ich bei den gezeigten Effekten am Ende schon die Frage stellen: War das in der Phase II so vielversprechend, dass man eine 24-Wochen-Studie wirklich als unethisch bezeichnen muss? Das würde ich gerne von den Stellungnehmern einmal kritisch erläutert haben. Wir haben keine onkologische Studie, in der ich eine neue Therapie für einen unheilbaren Tumor habe, sondern ich habe eine weitere PAH-Therapie bzw. die erste CTEPH-Therapie, aber, wie gesagt, es kamen keine Mortalitätsunterschiede heraus. Von daher würde ich das gerne erläutert haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Lange.

Herr PD Dr. Lange (DGK): Gerne. – Da ich direkt angesprochen wurde, fange ich gleich an. – Natürlich sterben die Patienten nicht unmittelbar als erstes Ereignis innerhalb einer solchen Studie über zwölf oder 16 Wochen. Es ist allerdings so, dass wir in den Verlängerungsstudien beider Studien – sowohl der CHEST- als auch der PATENT-Studie, in denen sehr viele Patienten weiter beobachtet wurden – durchaus Mortalitätsunterschiede über den Zeitraum einer Nachbeobachtungszeit nach mehr als zwei Jahren beobachtet haben. Patienten, die innerhalb der Kernstudie ihren Gehstest verbesserten bzw. auf ein gewisses Niveau haben verbessern können, hatten ein signifikant besseres Überleben als die Patienten, die das nicht konnten. Zudem ist es so, dass Ereignisse der klinischen Verschlechterung im weiteren Verlauf Prädiktoren sind, dass solche Patienten versterben können. Das wissen wir aus Langzeitstudien, die mittlerweile viel im Feld durchgeführt werden, bei denen der primäre Endpunkt nicht die Gehstrecke nach einer kurzen Studiendauer ist, sondern die Zeit bis zur klinischen Verschlechterung, dass solche Ereignisse, die hier auftreten können, auch wenn die Patienten nicht im Studienzeitraum versterben, durchaus für den weiteren Verlauf prädiktiv sind und sich insbesondere durch eine spätere Therapie häufig nicht mehr auffangen lassen. In diesen beiden Verlängerungsstudien sieht man, dass die Patienten, die im vorherigen Placeboarm behandelt wurden, ihre Gehstrecke danach auf das Niveau der Verumpatienten innerhalb der verblindeten Studienphase verbessern. Das ist etwas, das mit diesem Medikament erstmals gezeigt werden konnte. Sonst war es immer so, dass Patienten im Studienarm nie mehr den vollen Effekt erreicht haben. Die klinische Erfahrung zeigt, dass der Zeitfaktor, wann man anfängt, zu behandeln, durchaus ein kritischer ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Lange. – Herr Professor Rosenkranz.

Herr Prof. Dr. Rosenkranz (DGK): Ich kann das gerne ergänzen, weil ich auch angesprochen wurde. – Ich stimme Herrn Lange zu. Herr Mayer, zu Ihrer initialen Frage zum Mortalitätsunterschied: Man muss klar sagen, dass es sich bei der CHEST-Studie nicht um eine Mortalitätsstudie handelte. Mortalität ist gar nicht untersucht worden. Insofern ist auch nicht zu erwarten, dass wir hier einen Mortalitätsunterschied zeigen, sondern es gab bestimmte Endpunkte, es gab ein Studiendesign; dafür war die Studie gepowert. Ich kann nur noch einmal sagen: Im Kontext der CTEPH sprechen wir zu diesem Zeitpunkt der Studienplanung und der Studieninitiierung von einer Erkrankung, bei der es keine zugelassene medikamentöse Therapie gab. Insofern sind in diesem Zusammenhang sicherlich auch Daten wichtig, die wir mittlerweile aus großen Registern haben, die zeigen, dass Patienten mit CTEPH, die als operabel eingestuft und dann operiert wurden, eine wesentlich bessere Langzeitprognose als die Patienten haben, denen wir das nicht anbieten konnten. In diesen Registerstudien – darauf möchte ich hinweisen – ging die Schere bei der Mortalität schon sehr frühzeitig auseinander. Um Ihnen vielleicht einen Einblick in das zu geben, was uns klinisch vor die Flinte kommt: Wir reden über einen Patienten, der in vielen Fällen nicht weit laufen kann, der mit einem NTproBNP von 8.000, 9.000 ins Rennen geht, den wir jetzt beginnen, zu behandeln, der in seinen echokardiographischen Parametern in der 6-Minuten-Gehstrecke, aber auch in dem NTproBNP, das uns in diesem Kontext die, wenn man so will, Rechtsherzüberlastung anzeigt, deutlich profitiert.

Noch einmal: Die ethische Komponente würde ich nach wie vor so vertreten. Ich bin in der Ethikkommission damals konkret gefragt worden, daran kann ich mich noch sehr gut daran

erinnern. Wir müssen von dem damaligen Kenntnisstand ausgehen: Daten aus der Phase-II-Studie, die sowohl Patienten mit PAH als auch mit CTEPH eingeschlossen hat, und der Erkenntnis, dass es zu diesem Zeitpunkt keine zugelassene medikamentöse Therapie gab, und wir wussten, dass Patienten, die nicht operabel sind, im Vergleich zu Patienten, die operiert werden können, einem hohen Mortalitätsrisiko ausgesetzt sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Rosenkranz. – Herr Mayer.

Herr Dr. Mayer: Das kann ich nur kommentieren. Dann können wir letztendlich in Indikationsgebieten, in denen es noch nichts gibt, keine Studien mehr durchführen. Die Überlebensvorteile hätte ich im Rahmen der Studie dann gern gezeigt. Das ist von Ihnen spekulativ oder retrospektiv erhoben, aber meines Erachtens wäre es schicker gewesen, wenn man das auch gezeigt hätte. Aber das ist nur ein Kommentar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Mayer. – Herr Lenzen.

Herr Dr. Lenzen: Das hat sich bereits erledigt, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Weitere Fragen? – Ich sehe keine mehr. Dann würde ich Herrn Weißflog oder wer es macht die Gelegenheit geben, aus seiner Sicht die letzte Stunde zusammenzufassen. Bitte schön.

Herr Weißflog (MSD): Vielen Dank für die Möglichkeit, das kurz zusammenzufassen. Seien Sie versichert, wir waren alles andere als entspannt. Wir sind der Diskussion sehr gespannt gefolgt. Erfreulicherweise ist heute sehr viel über die klinische Sicht auf Riociguat diskutiert worden. Wir haben, denke ich, den Themenkomplex zweckmäßige Vergleichstherapie, insbesondere physiotherapeutische Maßnahmen abschließend beraten können. Ich denke, es ist deutlich geworden, dass wir bei der Umsetzung der zVT in unserer Studie und bei dem, was wir im Dossier gezeigt haben, leitliniengerecht vorgegangen sind und die vom G-BA bestimmte zVT zweckmäßig adäquat umgesetzt haben.

Deutlich geworden ist heute, glaube ich, auch der medizinische Bedarf bei CTEPH und bei PAH, und von den Klinikern wurde sehr bildhaft beschrieben, um welche schwerwiegende Erkrankung es sich bei der pulmonalen Hypertonie handelt. Mit der zielgerichteten Therapie mit Riociguat lassen sich die Krankheitssymptome signifikant verbessern, und die körperliche Belastungsfähigkeit – das ist heute, glaube ich, auch gut herausgekommen – der Patienten wird entscheidend gesteigert. Ich denke, das sind die Vorteile, um die es gehen sollte.

Weniger gesprochen haben wir über die formalen Kriterien. Wir sind dafür – und ich denke, das konnten wir im Dossier gut zeigen –, dass die formalen Kriterien für eine Nutzenbewertung für diesen Orphan Drug erfüllt sind, um eine aussagekräftige Bewertung des Zusatznutzens vornehmen zu können. Wir haben mit der Datenbasis aus den Zulassungs- und Verlängerungsstudien Langzeitdaten vorgelegt, bei denen die Patienten nahtlos weiterbehandelt und -beobachtet wurden. Mit unserem vorgelegten analytischen Ansatz haben wir Ihnen zeigen können, dass die Vorteile robust sind und über die Therapiedauer erhalten bleiben. Die körperliche Leistungsfähigkeit der Patienten in Form der 6-Minuten-Gehstrecke – Der Endpunkt war heute ein wenig in der Diskussion, ist aber, glaube ich, klinisch anerkannt. Die WHO-Funktionsklassen und die gesundheitsbezogene Lebensqualität

werden dauerhaft gesteigert. Das ist der Grund, warum wir bei CTEPH und PAH in dieser Bewertung einen Zusatznutzen mehr als gerechtfertigt ansehen. – Ganz herzlichen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Weißflog, für diese Zusammenfassung. Herzlichen Dank an alle, die an dieser doch sehr munteren Frage-und-Antwort-Runde teilgenommen haben, insbesondere danke an die klinischen Experten. Wir werden das in unserer Entscheidung zu wägen haben und entsprechend einbeziehen. Damit können wir diese Anhörung beenden. Danke, dass Sie dabei waren, und ich sage einmal: Bis zum nächsten Mal! Noch einen schönen Nachmittag. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 13:32 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

Vorgang: 2018-B-123 Riociguat

Stand: August 2018

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien der Verfo

Riociguat zur Behandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH)

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Satz 2 Verfo/AM-NutzenV

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	<i>Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.</i>
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	Als nicht-medikamentöse Behandlungen kommen grundsätzlich infrage: <ul style="list-style-type: none">• Lungen- oder Herz-Lungen-Transplantation.
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	<u>Verfahren der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V</u> <ul style="list-style-type: none">• Beschluss zu Macitentan vom 6. April 2017• Beschluss zu Selexipag vom 15. Dezember 2016• Beschluss zu Riociguat vom 16. Oktober 2014
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche.</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu prüfendes Arzneimittel:	
Riociguat C02KX05 Adempas®	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. (FI Adempas® März 2018)
Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA):	
Macitentan C02KX04 Opsumit®	Opsumit®, als Monotherapie oder in Kombination, ist indiziert für die Langzeitbehandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) bei erwachsenen Patienten mit funktioneller WHO-/NYHA-Klasse II bis III. Die Wirksamkeit wurde bei Patienten mit PAH nachgewiesen, einschließlich idiopathischer und erblicher PAH, PAH in Assoziation mit Bindegewebserkrankungen sowie PAH in Assoziation mit korrigierten einfachen angeborenen Herzfehlern. (FI Opsumit® Januar 2017)
Bosentan C02KX01 Bosentan Heumann®	Behandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) zur Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und Symptomen bei Patienten mit der funktionellen WHO-/NYHA-Klasse III. Die Wirksamkeit wurde nachgewiesen bei: <ul style="list-style-type: none"> – Primärer (idiopathischer und erblicher) pulmonal arterieller Hypertonie – Sekundärer pulmonal arterieller Hypertonie in Assoziation mit Sklerodermie ohne signifikante interstitielle Lungenerkrankung – Pulmonal arterieller Hypertonie in Assoziation mit kongenitalen Herzfehlern und Eisenmenger-Physiologie. Verbesserungen des Krankheitsbildes wurden ebenso bei Patienten mit PAH der funktionellen WHO-Funktionsklasse II gezeigt. (FI Bosentan Heumann® Januar 2018)
Ambrisentan C02KX02 Volibris®	Volibris® ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklassen II und III indiziert, einschließlich der Anwendung in der Kombinationstherapie (siehe Abschnitt 5.1). Die Wirksamkeit wurde bei idiopathischer PAH (IPAH) und PAH assoziiert mit einer Bindegewebserkrankung nachgewiesen. (FI Volibris® April 2017)
Phosphodiesterase-Typ-5 (PDE5)-Inhibitoren:	

Sildenafil C02KX04 Revatio®	Behandlung von erwachsenen Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklassen II und III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Die Wirksamkeit konnte nachgewiesen werden bei primärer PAH und bei pulmonaler Hypertonie in Verbindung mit einer Bindegewebskrankheit. (FI Revatio® Oktober 2017)
Tadalafil C02KX05 Adcirca®	Adcirca® ist angezeigt zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklasse II und III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei Erwachsenen. Die Wirksamkeit wurde gezeigt bei idiopathischer PAH (IPAH) und bei PAH aufgrund einer Kollagenose. (FI Adcirca® März 2017)
Prostazyklin-Analoga:	
Iloprost B01AC11 Ventavis®	Behandlung erwachsener Patienten mit primärer pulmonaler Hypertonie im funktionellen Schweregrad NYHA III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit und der Symptomatik. (FI Ventavis® Juni 2017)
Treprostinil B01AC21 Remodulin®	Behandlung von idiopathischer oder familiärer pulmonal-arterieller Hypertonie (PAH) zur Verbesserung der Belastbarkeit und zur Milderung der Krankheitssymptome bei Patienten mit New York Heart Association(NYHA)-Funktionsklasse III. (FI Remodulin® Mai 2017)
Epoprostenol B01AC09 Epoprostenol- Rotexmedica®	Epoprostenol-Rotexmedica® ist indiziert zur Behandlung pulmonaler arterielle Hypertonie (PAH) (idiopathische oder vererbare PAH und mit Bindegewebserkrankungen assoziierte PAH) bei Patienten mit Symptomen der WHO Funktionsklasse III – IV zur Verbesserung der körperlichen Belastungsfähigkeit (siehe Abschnitt 5.1). (FI Epoprostenol-Rotexmedica® März 2018)
Selektive Prostacyclin (IP)-Rezeptor-Agonisten	
Selexipag B01AC27 Uptravi®	Uptravi® ist indiziert für die Langzeitbehandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) bei erwachsenen Patienten der WHO-Funktionsklasse (WHO-FC) II bis III entweder als Kombinationstherapie bei Patienten, deren Erkrankung mit einem Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA) und/oder einem Phosphodiesterase-5(PDE-5)-Inhibitor unzureichend kontrolliert ist oder als Monotherapie bei Patienten, die für diese Therapien nicht infrage kommen. Die Wirksamkeit wurde bei PAH, einschließlich idiopathischer und erblicher PAH, PAH in Assoziation mit Bindegewebserkrankungen und PAH in Assoziation mit korrigierten einfachen angeborenen Herzfehlern nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.1). (FI Uptravi® Juli 2017)

Quelle: Fachinformation; Lauer Fischer-Taxe

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2018-B-123 (Riociguat)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 19. Juni 2018

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	5
2 Systematische Recherche.....	5
3 Ergebnisse.....	6
3.1 IQWiG-Berichte/G-BA-Beschlüsse.....	6
3.2 Cochrane Reviews	8
3.3 Systematische Reviews.....	8
3.4 Leitlinien.....	50
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	65
Referenzen	67

Abkürzungsverzeichnis

6MWD	6-minute walk distance
AE	adverse events
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BDIs	Borg dyspnea index scores
CCB	calcium channel blockers
CCW	Combined clinical worsening
CHD	congenital heart disease
CHFQ	Chronic Heart Failure Questionnaire
CI	cardiac index
CI	Confidence interval
CT	Combination therapy
CTEPH	chronic thromboembolic pulmonary hypertension
CW	Clinical worsening
DAHTA	DAHTA Datenbank
ERA	Endothelin-Rezeptor-Antagonisten
ES	Eisenmenger syndrome
FC	functional class
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
HR	heart rate Borg
HRQoL	health-related quality of life
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
mPAP	mean pulmonary arterial pressure
MT	monotherapy

NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	network meta-analysis
OR	Odds Ratio
PAE	prostacyclin analogs (PGI) combined with ERA
PAH	pulmonal arteriellen Hypertonie
PCWP	pulmonary capillary wedge pressure
PDE-5I	Phosphodiesterase-5-Inhibitor
PGI	prostacyclin analogs
PO/INH	oral/inhaled
PRA	prostacyclin receptor agonist
PVR	pulmonary vascular resistance
PVRi	pulmonary vascular resistance index
RCT	Randomized controlled trial
RR	Relatives Risiko
SC	IV/subcutaneous
sGCS	soluble guanylate cyclase stimulators
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SpO2	resting oxygen saturation
SVO2	venous oxygen saturation
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklasse (FK) II und III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *pulmonale arterielle Hypertonie* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 11.05.2018 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 613 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 26 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

3 Ergebnisse

3.1 IQWiG-Berichte/G-BA-Beschlüsse

G-BA, 2014 [8].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Riociguat. vom 16. Oktober 2014

Anwendungsgebiet

(...) 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.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Nicht zutreffend, da Orphan Drug Indikation

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Erwachsene Patienten mit PAH: gering

G-BA, 2017 [9].

Siehe auch IQWiG, 2017 [13].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Macitentan (Neubewertung eines Orphan – Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze). Vom 06. April 2017.

Anwendungsgebiet

Opsumit, als Monotherapie oder in Kombination, ist indiziert für die Langzeitbehandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) bei erwachsenen Patienten mit WHO Funktionsklasse (WHO-FC) II bis III. Die Wirksamkeit wurde bei Patienten mit PAH nachgewiesen, einschließlich idiopathischer und erblicher PAH, PAH in Assoziation mit Bindegewebserkrankungen sowie PAH in Assoziation mit korrigierten einfachen angeborenen Herzfehlern.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Macitentan zur Langzeitbehandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) bei erwachsenen Patienten mit funktioneller WHO-/NYHA-Klasse II bis III ist eine patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2016 [10].

Siehe auch IQWiG, 2016 [14].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Selexipag Vom 15. Dezember 2016

Anwendungsgebiet

Uptravi ist indiziert für die Langzeitbehandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) bei erwachsenen Patienten der WHO-Funktionsklasse (WHO-FC) II bis III entweder als Kombinationstherapie bei Patienten, deren Erkrankung mit einem Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA) und/oder einem Phosphodiesterase-5(PDE-5)-Inhibitor unzureichend kontrolliert ist oder als Monotherapie bei Patienten, die für diese Therapien nicht infrage kommen.

Die Wirksamkeit wurde bei PAH, einschließlich idiopathischer und erblicher PAH, PAH in Assoziation mit Bindegewebserkrankungen und PAH in Assoziation mit korrigierten einfachen angeborenen Herzfehlern nachgewiesen.

Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Selexipag zur Langzeitbehandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) bei erwachsenen Patienten der WHO-Funktionsklasse (WHO-FC) II bis III entweder als Kombinationstherapie bei Patienten, deren Erkrankung mit einem Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA) und/oder einem Phosphodiesterase-5(PDE-5)-Inhibitor unzureichend kontrolliert ist oder als Monotherapie bei Patienten, die für diese Therapien nicht infrage kommen, ist eine patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

3.2 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

3.3 Systematische Reviews

Zheng YG et al., 2014 [26].

Oral targeted therapies in the treatment of pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis of clinical trials

Fragestellung

Wirksamkeit und Sicherheit oraler PAH-zielgerichteter Therapien

Methodik

Population:

- erwachsene Patienten mit PAH

Intervention:

- any study on oral targeted therapies including oral prostanoids, endothelin receptor antagonists, phosphodiesterase type 5 inhibitors, prostacyclin receptor agonists, and soluble guanylate cyclase stimulators (sGCS)

Komparator:

- Placebo

Endpunkt:

- Mortalität, klinische Verschlechterung (death, lung transplantation, interatrial fistulization, hospitalization due to decompensated PAH, the initiation of a new therapy, or worsening WHO functional class)

Recherche/Suchzeitraum:

- bis 2013

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 18 Studien (RCTs), 4363 Patienten were included. Among them, eight RCTs assessed the effects of endothelin receptor antagonists (bosentan, ambrisentan and Macitentan), four RCTs assessed the effects of phosphodiesterase type 5 inhibitors (sildenafil, tadalafil and vardenafil), five RCTs assessed the effects of prostacyclin analogs (beraprost and treprostiniil), and one RCT assessed the effects of soluble guanylate cyclase stimulators (riociguat).

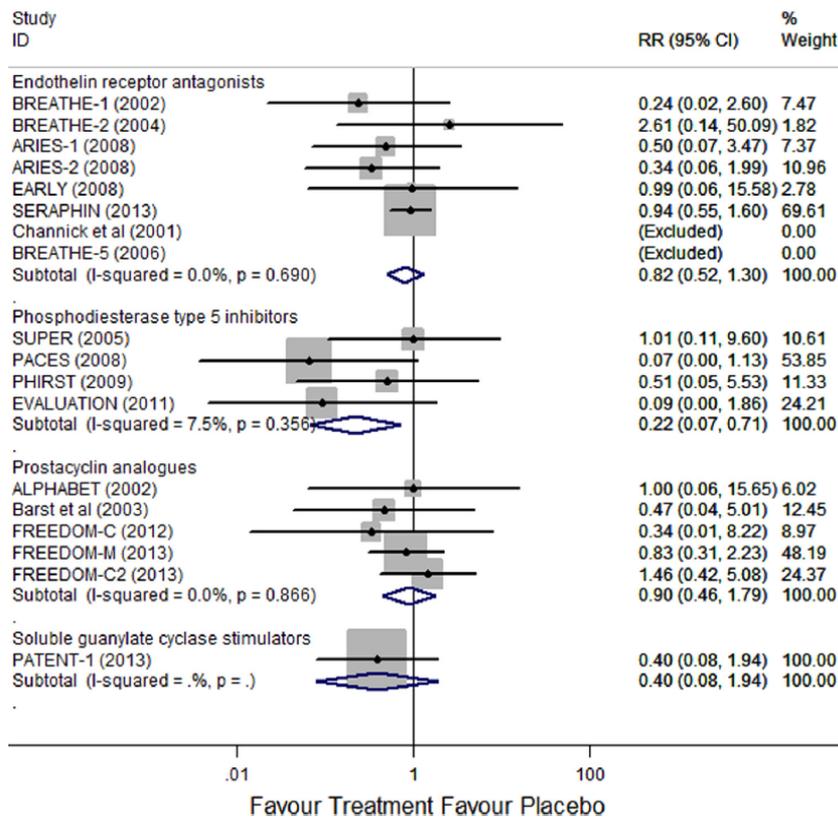
Qualität der Studien:

- Jadad Score aller Studien zwischen 3 und 4, eine Studie (Bosentan vs. Placebo) erreichte 5

Studienergebnisse:

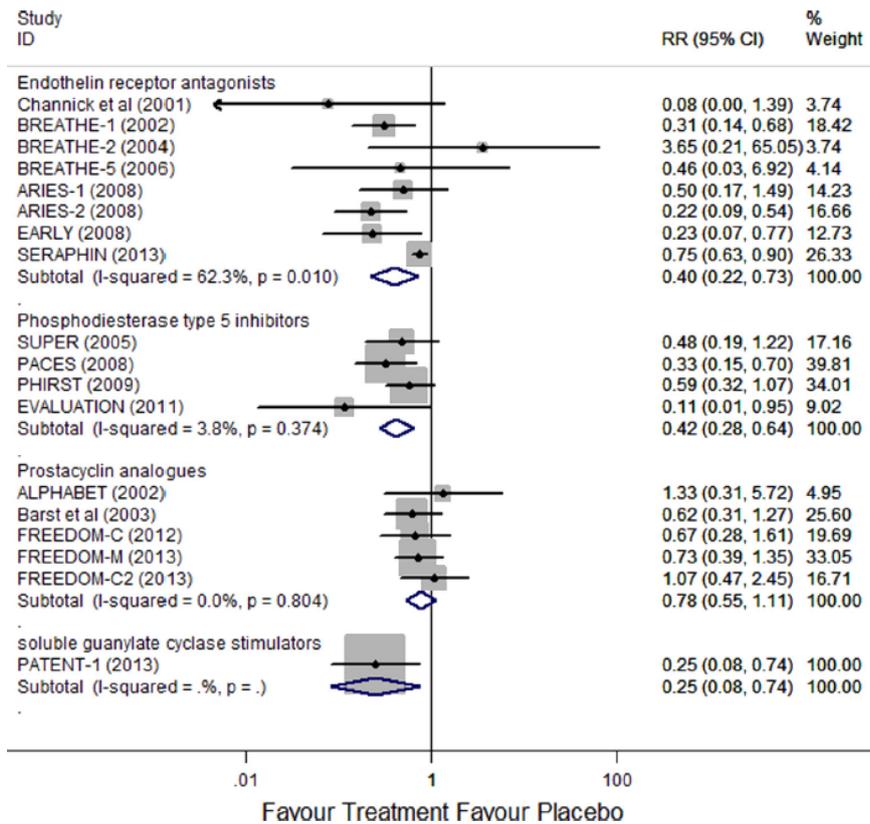
Mortalität

- Statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von PDE-5 Hemmern im Vergleich zu Placebo
- Kein statistisch signifikanter Unterschied von ERA oder Prostanoiden
- Keine der 18 Einzelstudien zeigte signifikanten Unterschied



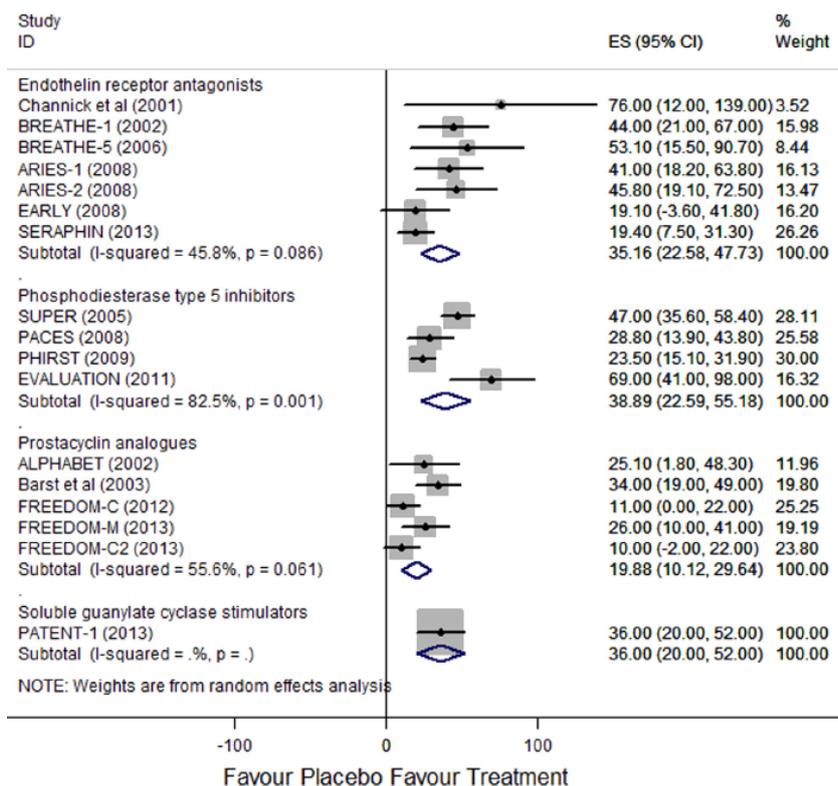
Klinische Verschlechterung

- Statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von ERA und PDE-5 Hemmern im Vergleich zu Placebo
- Kein statistisch signifikanter Unterschied von Prostanoiden



6MWD

- Statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von PDE-5 Hemmern, ERA und Prostanoiden im Vergleich zu Placebo



Anmerkung/Fazit der Autoren

In this meta-analysis, we included three new oral agents available for PAH treatment in recent years. Our study suggested that phosphodiesterase type 5 inhibitors significantly improved mortality in patients with PAH. Endothelin receptor antagonists, phosphodiesterase type 5 inhibitors and riociguat significantly reduced clinical worsening, ameliorated WHO function class, and increased the 6-min walk distance. However, oral prostanoids only showed a mild effect on 6-min walk distance, and significantly increased the incidence of withdrawal due to adverse effects.

In this study, we found that PDE-5Is were associated with a statically significant reduction in mortality. However, in a previous meta-analysis, [Ryerson et al.](#) did not find any favorable effects of PDE-5Is on survival. This difference may be explained by a larger sample size in our study. We included a new RCT and had a larger number of studies and patients. However, in [Coeytaux et al.](#)'s meta-analysis, they analyzed the same data, but got different results. This discrepancy was caused by different model which was adopted in the meta-analysis. In Coeytaux et al.'s study, they used random-effects model to calculate summary estimates. However, we chose the fixed-effect model according to the heterogeneity test ($I^2=3.8\%$; $p=0.374$). Random-effect model was more inclined to give less significant p values than fixed-effect model and draw a conservative conclusion. Therefore, we got a statistically significant result, while they got a non-significant result. The discrepancy also reflected that the mortality reduction of PDE-5I in this metaanalysis was unstable. This could be explained by small sample size, short duration and few end-point events in the four trials of PDE-5I. We also found that ERAs and oral prostanoids were not associated with a change in mortality. The results are in accordance with previous studies.

Notably, this study suggested that oral prostanoids only showed a mild effect on 6 MWD, and did not have any effect on mortality, clinical worsening, and WHO functional class amelioration. Moreover, they obviously increased the incidence of withdrawal. These results suggested that among the three classes of oral drugs, oral prostanoids might have the weakest therapeutic effects and most adverse effects. Therefore, although FDA has approved beraprost and treprostinil for the treatment of PAH, we think they should be less recommended in clinical practice.

In conclusion, our meta-analysis suggests that all oral agents confer a therapeutic benefit. Of these, only PDE-5Is has a proven survival benefit. ERAs and riociguat are efficient in reducing clinical worsening, and ameliorating exercise capacity. These observations support the use of oral targeted therapies in the treatment of PAH. However, among the four classes of drugs, oral prostanoids should be less recommended as the adverse effects and weak therapeutic effects.

Kommentare zum Review

- Kuwana et al. (2013) untersuchten nur Auswirkungen auf 6MWD und fanden vergleichbare Ergebnisse. Für alle Substanzklassen wurde ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Placebo aufgezeigt und auch für alle Wirkstoffe innerhalb dieser Substanzklassen, bis auf inhaliertes Iloprost.
- Zusätzlich wurde in dieser Studie die Subgruppe der Patienten mit PAH, die mit Bindegewebserkrankungen assoziiert ist, untersucht. Hier zeigte sich für Sildenafil, Tadalafil, Ambrisentan, Epoprostenol und Beraprost ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Placebo aber nicht für Bosentan und Treprostinil.

He CJ et al., 2015 [12].

Efficacy and safety of phosphodiesterase type-5 inhibitors for pulmonary arterial hypertension: A meta-analysis focusing on 6MWD

Fragestellung

Wirksamkeit und Sicherheit von PDE-5 Hemmern bei PAH mit Fokus auf 6MWD

Methodik

Population:

- Patienten mit PAH

Intervention:

- PDE-5 Hemmer

Komparator:

- k.A.

Endpunkt:

- 6MWD, NYHA Funktionsklasse, klinische Verschlechterung, Mortalität

Recherche/Suchzeitraum:

- Bis 08/2014

Qualitätsbewertung der Studien:

- We used the Jadad scale modified by Gummesson for assessment of the study quality. The quality scale ranges from 0 to 5 points with a report of score <3 as low quality and report of score ≥ 4 as high quality.
- Erfassung der Heterogenität: A fixed-effect model was used for consistent studies, whereas a random-effect model was used for heterogeneous studies. Statistic value I^2 was used to quantify the degree of inconsistency with a score of 25, 50, and 75% representing low, moderate, and high levels of inconsistency. $P < 0.05$ was regarded as statistically significant.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 6 RCTs, 1056 Patienten

Charakteristika der Population:

- 729 patients in the PDE-5 inhibitors treatment group and 327 patients in the placebo group. The mean follow-up duration ranged from 6 weeks to 16 weeks. The majority etiology was idiopathic PAH or associated PAH. Iversen's study only enrolled Eisenmenger syndrome (ES) patients, and half participants in Singh's studies were ES patients, others were idiopathic PAH. All six studies predominantly included NYHA class II or III patients.

Table 1
The baseline characteristics and Jadad score of six studies included in meta-analysis.

Study/publish year	Sample size (n)	Etiology (%)	Mean age (y)	Female (%)	NYHA II/III/IV (%)	Treatment group	Control group	Follow-up duration (weeks)	Jadad score
Singh 2006	20	IPAH(50) PAH-ES(50)	25	75	40/55/5	Sildenafil 100 mg tid	placebo	6	4
Iversen 2010	21	PAH-ES(100)	42	67	43/48/5	Sildenafil 50 mg tid	placebo + bosentan	12	4
Galiè 2005	278	IPAH(63), APAH(37)	49	75	27/58/3	Sildenafil 20 mg, 40 mg, 80 mg tid	placebo	12	5
Simonneau 2008	267	IPAH(79), APAH(21)	48	80	25/66/6	Sildenafil 80 mg tid	placebo + epoprostenol	16	5
Galiè 2009	405	IPAH(61), APAH(39)	54	78	32/65/3	Tadalafil 2.5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg qd	Placebo + bosentan	16	5
Jing 2011	66	IPAH(59), APAH(29)	31	80	45/54/0	Vardenafil 5 mg bid	placebo	12	4

Qualität der Studien:

- all six articles were of high quality according to four criteria: randomization, concealment of allocation, double blinding, withdrawal and dropouts

Studienergebnisse:

- 6MWD (6 RCTs): Statistisch signifikante Verbesserung gegenüber Placebo in 5 von 6 Studien. Mittlere Verbesserung von 40,17 Metern (95% KI: 22,56 bis 57,78; $p < 0,0001$, $I^2 = 74\%$)

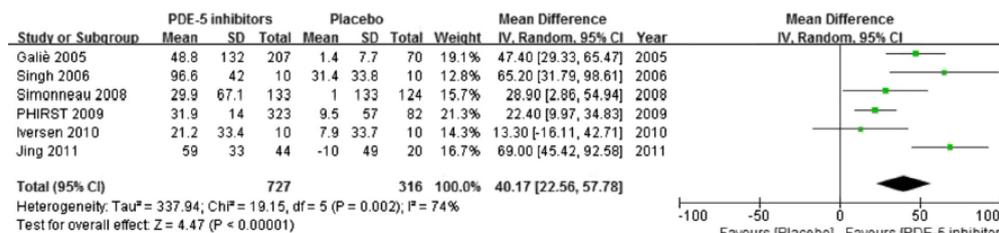


Fig. 2. Mean change from baseline in 6MWD for PDE-5 inhibitors versus placebo.

Subgruppenanalyse bezüglich Monotherapie und Kombinationstherapie zeigte bessere Ergebnisse für Patienten mit Monotherapie (Verbesserung um 49 Meter) im Vergleich zu Patienten, die zusätzlich Bosentan oder Epoprostenol erhielten (Verbesserung um 22 Meter).

- Gesamtmortalität (4 RCTs, 1016 Patienten): kein stat. signifikanter Unterschied.
- Klinische Verschlechterung (4 RCTs, 853 Patienten): stat. signifikanter Unterschied zugunsten PDE-5 Hemmern (OR=0,34, 95% KI: 0,21 bis 0,56; $p < 0,0001$; $I^2 = 0\%$)

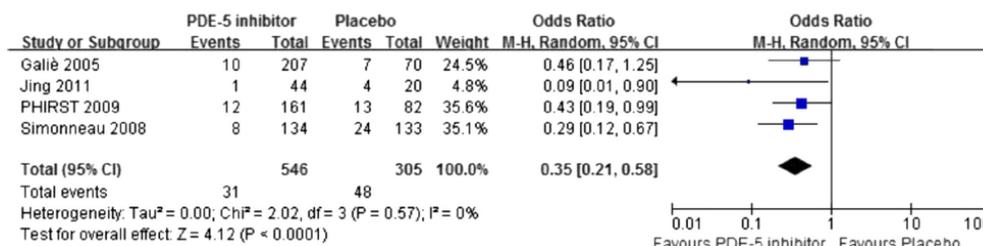


Fig. 6. Incidence of clinical worsening for PDE-5 inhibitor versus placebo.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, PDE-5 inhibitors improve 6MWD, clinical symptoms, hemodynamic parameters and have a tendency of survival benefits of patients with PAH. As for monotherapy, it can substantially increase 6MWD compared with combination therapy. Further large, well-designed randomized controlled trials focusing on long-term efficacy is necessary.

Rival G et al., 2014 [21].

Effect of pulmonary arterial hypertension-specific therapies on health-related quality of life: a systematic review.

Fragestellung

Auswirkungen verschiedener PAH-spezifischer Therapien auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität

Methodik

Population:

- erwachsene Patienten mit PAH

Intervention:

- PAH-spezifische Therapie

Komparator:

- Placebo

Endpunkt:

- gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL)

Recherche/Suchzeitraum:

- 1990-2013

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 17 Studien (RCTs)
- The generic Medical Outcomes Study 36-item Short Form (SF-36) questionnaire was most commonly used either alone (n=7) or in combination with the EuroQol 5D (EQ-5D) (n=2). Other instruments included the Medical Outcomes Study 12-item Short Form (SF-12) (n=1), the Nottingham Health Profile 35 (NHP) (n=1), the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ) (n=4), the Living with Pulmonary Hypertension Questionnaire (LPHQ) (n=1), and the Chronic Heart Failure Questionnaire (CHFQ) (n=2).

Qualität der Studien:

- Alle Studien hatten ein geringes Bias Risiko

Studienergebnisse:

- ERAs: HRQoL assessed using the SF-36 questionnaire was a secondary endpoint in five RCTs evaluating endothelin receptor antagonists. Significant improvements in the physical functioning scale were observed at 12 weeks for combined ambrisentan doses (2.5 and 5 mg) in the Ambrisentan in Pulmonary Arterial Hypertension, Randomized, double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Efficacy Study (ARIES)-2. In ARIES-1, similar trends were reported without statistical significance. Conversely, none of the eight domains of SF-36 was

significantly improved in patients with World Health Organization functional class II PAH treated with bosentan in the Endothelin Antagonist Trial in Mildly Symptomatic Pulmonary Arterial Hypertension Patients (EARLY). Nonetheless, 57% of patients treated with bosentan improved their SF-36 health transition index at 24 weeks compared with 38% of patients on placebo ($P=.02$). In the Study With and Endothelin Receptor Antagonist in Pulmonary Hypertension to Improve Clinical Outcome (SERAPHIN), both doses of macitentan (3 mg and 10 mg) improved the physical and mental component scores at 6 months, as well as seven out of eight domains of the SF-36 questionnaires. 28 Macitentan also significantly delayed time to first occurrence of a five point or more decrease in the physical score component (hazard ratio [HR], 0.70; 95% CI, 0.54-0.92; $P = .008$; and HR, 0.65; 95% CI, 0.50-0.85; $P = .001$ for the 3-mg and 10-mg doses, respectively), whereas it tended to delay the occurrence of a ≥ 5 -point decrease in the mental score (HR, 0.81; 95% CI, 0.63-1.03; $P = .085$; and HR, 0.79; 95% CI, 0.61-1.01; $P = .053$ for the 3-mg and 10-mg doses, respectively). Thus, except for macitentan, the effect of endothelin receptor antagonists on HRQoL remains largely unknown.

- PDE-5 Hemmer: In their crossover trial, Sastry et al documented significant improvement in dyspnea and fatigue as well as a trend for an improved emotional function assessed by the CHFQ during the 6-week treatment with sildenafil. The effect of sildenafil on HRQoL was further evaluated in the Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER)-1 study, in which improvements in physical functioning, general health, and vitality domains of the SF-36 were observed at 12 weeks when the 20-, 40-, and 80-mg doses were pooled. Statistically significant improvements were also seen in the EQ-5D utility index score. In the Pulmonary Arterial Hypertension and Response to Tadalafil (PHIRST) trial, tadalafil 40 mg was associated with statistically significant improvements in six of the eight domains of the SF-36 questionnaire and all sections of EQ-5D. Improvements in the US and UK population based EQ-5D utility index scores were significant in all tadalafil treatment groups, with the largest improvement seen with tadalafil 40 mg. However, a significant improvement on the EQ-5D current health state score was found only for tadalafil 40 mg ($P < .05$; effect size, 0.35). More recently, the EQ-5D score did not differ significantly between riociguat and the placebo group, whereas exploratory analyses suggested improvements in HRQoL assessed using the LPHQ. Hence, phosphodiesterase type 5 inhibitors consistently showed improvements in HRQoL measures.
- Prostanoid: Barst et al first showed that the four domains of the CHFQ and two of the six dimensions of the NHP were improved by IV epoprostenol. Inhaled iloprost was also associated with significant improvement on the EQ-5D visual-analog scale, whereas no changes were observed for the mean EQ-5D health state or the SF-12. Subcutaneous treprostinil was associated with significant improvement in the physical dimension score of the MLHFQ, and subgroup analysis suggested this improvement was of similar magnitude in PAH associated with connective tissue disease ($P=.075$). Consequently, IV epoprostenol, subcutaneous treprostinil, and inhaled iloprost have been associated with statistically significant changes in HRQoL.
- Kombinationstherapie: In the Pulmonary Arterial Hypertension Combination Study of Epoprostenol and Sildenafil (PACES)-1, positive changes were observed in patients randomized to sildenafil in addition to epoprostenol in six of eight domains of SF-36 compared with Epoprostenol alone. Similarly, in the Treprostinil Sodium Inhalation Used in the Management of Pulmonary Arterial Hypertension (TRIUMPH) study, the addition of inhaled treprostinil over concomitant bosentan or sildenafil resulted in improved global and physical scores of the MLHFQ.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Most recent RCTs evaluating the efficacy of PAH specific therapies used HRQoL as a secondary endpoint and demonstrated statistically significant improvements, especially in the physical domains of generic instruments. These improvements were generally smaller than the MID previously reported in PAH. Moreover, many pivotal trials did not assess HRQoL. More commonly, HRQoL results were only minimally detailed. Therefore, it remains difficult to draw any firm conclusion about the effects of current PAH-specific therapies on HRQoL. Further work is thus mandatory to validate PAH-specific questionnaires that are responsive to clinical changes as well as to determine their interpretability.

Wang RC et al., 2014 [23].

Efficacy and safety of sildenafil treatment in pulmonary arterial hypertension: a systematic review

Fragestellung

Wirksamkeit und Sicherheit von Sildenafil

Methodik

Population:

- erwachsene Patienten mit PAH

Intervention:

- Sildenafil

Komparator:

- Placebo oder Vasodilatoren

Endpunkt:

- klinische Verschlechterung (death, hospitalization, symptomatic deterioration, lack of improvement and the need for treatment escalation, for example, additional drugs, or lung transplantation), 6MWD, Mortalität, WHO Funktionsklasse, HRQoL, Borg Skala, Sicherheit

Recherche/Suchzeitraum:

- bis 2013

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

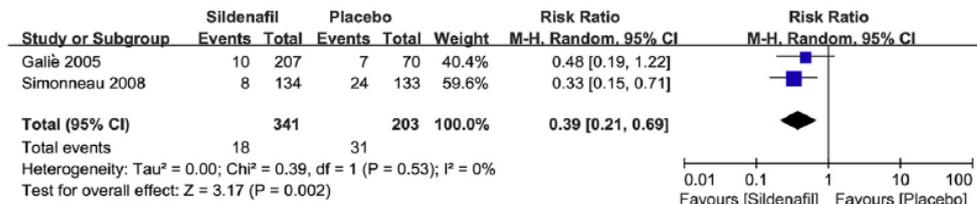
- 4 Studien (RCTs), 545 Patienten

Qualität der Studien:

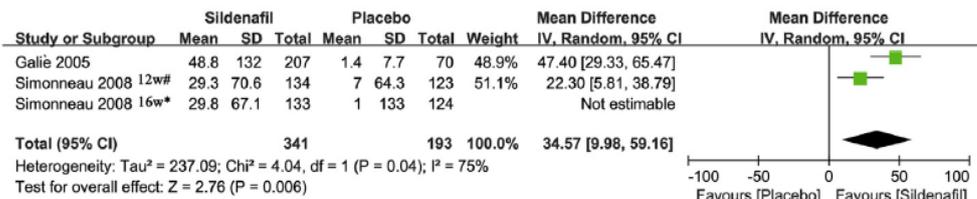
- Die Studien wiesen ein geringes Bias Risiko auf

Studienergebnisse:

- Klinische Verschlechterung: statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Sildenafil gegenüber Placebo (siehe Abbildung).



- Mortalität: kein statistisch signifikanter Unterschied.
- 6MWD: statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Sildenafil gegenüber Placebo (siehe Abbildung).



- WHO-Funktionsklasse (1 Studie): statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Sildenafil gegenüber Placebo. *Placebo-corrected difference of 21% (95% CI 9%-33%, P=0.003).*
- HRQoL basierend auf SF-36 (2Studien): Subgroup analysis indicated that the sildenafil group showed greater adjusted improvement from baseline than did the placebo group in the domains of physical functioning (MD 8.76, 95% CI 4.81 to 12.80; I²=0%; P=0.78), general health (MD 7.84, 95% CI 4.55 to 11.12; I²=0%; P=0.93), vitality (MD 8.76, 95% CI 3.80 to 11.53; I²=0%; P=0.42), social health (MD 7.15, 95% CI 2.15 to 11.56; I²=0%; P=0.83), and mental health (MD 5.38, 95% CI 2.05 to 8.72; I²=0%; P= 0.43). The sildenafil and placebo groups did not differ significantly in bodily pain (MD 3.54, 95% CI 1.13 to 8.22; I²=0%; P Z 0.52).
- Sicherheit: Two studies reported information on serious adverse events and total adverse events. In one trial, 68 serious adverse events occurred among 267 patients, but among them, only 2 in the placebo group and 3 in the sildenafil group were considered to be treatment-related. A total of 138 treatment-related adverse events were reported by 61 patients (47%) in the placebo group, significantly fewer than the 290 reported by 92 patients (69%) in the sildenafil group (difference of 22%, 95% CI 11%-34%). Most adverse events were mild or moderate in nature. In another trial, 42 of 278 patients (15%) reported 68 serious adverse events, of which only 2 were considered to be related to sildenafil. Most adverse events in either treatment group were of mild or moderate severity. Many of the adverse events were attributed to the vasodilatory effect of sildenafil; these events included headache, flushing, body pain (back, extremity pain or myalgia) and blurred vision.

Anmerkung/Fazit der Autoren

The present study suggests that sildenafil therapy for 12-16 weeks significantly reduces the likelihood of clinical worsening and improves 6MWD, WHO FC, HRQoL, mPAP, PVR, and cardiac index. However, the drug was associated with similar mortality, incidence of serious adverse events, and Borg dyspnea scores as placebo. Although sildenafil was associated with a larger number of total adverse events than was placebo, most of these additional events were mild or moderate in intensity. Our study suggests that sildenafil therapy over 12-16 weeks is effective in improving the symptoms of PAH and delaying disease progression in adults. These

findings should be verified in large, well-designed RCTs, which should also aim to determine optimal therapeutic doses.

Zhang HD et al., 2015 [24].

Effects of oral treatments on clinical outcomes in pulmonary arterial hypertension: A systematic review and meta-analysis

Fragestellung

Wirksamkeit oraler Arzneimitteltherapie bei Patienten mit PAH

Methodik

Population:

- erwachsene Patienten mit PAH

Intervention:

- orale Arzneimittel

Komparator:

- Placebo

Endpunkt:

- klinische Verschlechterung (included all-cause mortality, lung or heart-lung transplantation, hospitalization for PAH, and escalation of treatment), Gesamt mortalität, 6MWD, hämodynamische Werte

Recherche/Suchzeitraum:

- bis 04/2014

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool
- Heterogenität: The meta-analysis was performed using a fixed-effects model when there was no significant heterogeneity. In other situations, the DerSimonian-Laird random-effects model was used. For dichotomous outcomes, the Mantel and Haenszel or Peto method was used in the fixed-effects model.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 21 RCTs, 5.105 Patienten



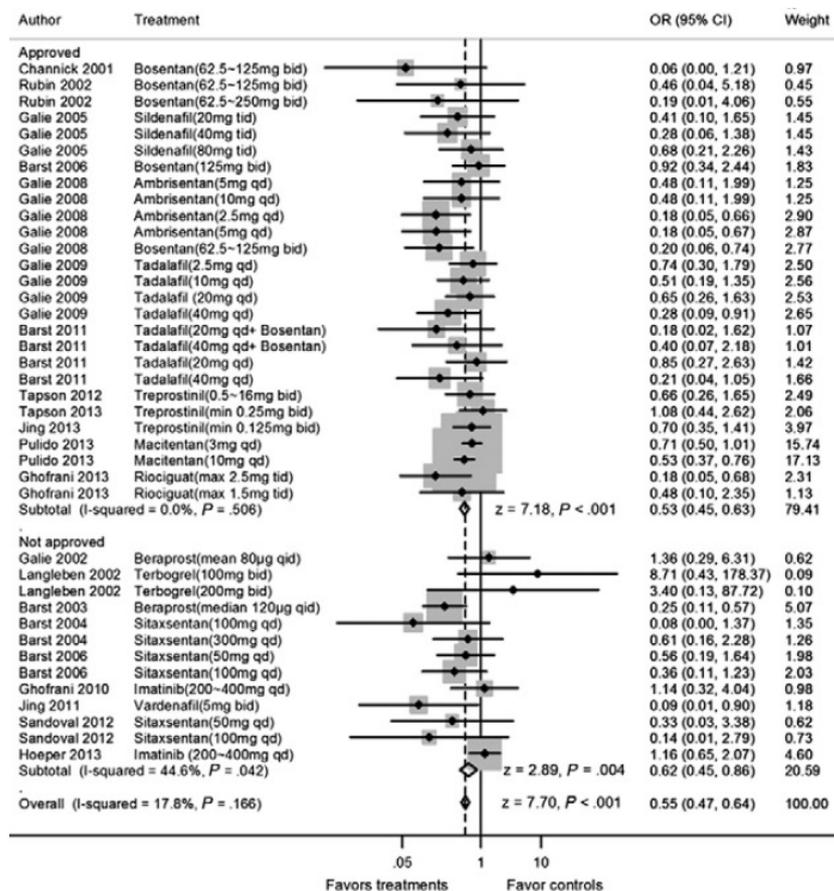
Qualität der Studien:

Author, year (reference)	Bias types					
	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and outcome assessors (performance bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other potential bias
Channick et al, 2001 ³	Low	Unclear	Low	Low	Low	Unclear
Galiè et al, 2002 ⁴	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	Unclear
Rubin et al, 2002 ⁵	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	Unclear
Langleben et al, 2002 ⁶	Unclear	Unclear	Low	High	High	High
Barst et al, 2003 ⁷	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	High
Barst et al, 2004 ⁸	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Galiè et al, 2005 ⁹	Unclear	Low	Low	Low	Low	Unclear
Barst et al, 2006 ¹⁰	Low	High	Low	Low	Low	High
Galiè et al, 2008 ¹¹	Unclear	Low	Low	Low	Low	Unclear
Galiè et al, 2008 ¹²	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Galiè et al, 2009 ¹³	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	Unclear
Ghofrani et al, 2010 ¹⁴	Unclear	Unclear	Low	High	Low	High
Jing et al, 2011 ¹⁵	Low	Unclear	Low	Low	Low	Unclear
Barst et al, 2011 ¹⁶	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	Unclear
Tapson et al, 2012 ¹⁷	Unclear	Unclear	Low	Unclear	Low	Unclear
Sandoval et al, 2012 ¹⁸	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	Unclear
Tapson et al, 2013 ¹⁹	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	Unclear
Hoepfer et al, 2013 ²⁰	Low	Low	Low	High	Low	High
Jing et al, 2013 ²¹	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	Unclear
Pulido et al, 2013 ²²	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	Unclear
Ghofrani et al, 2013 ²³	Low	Low	Low	Low	Low	Low

Studienergebnisse:

- Klinische Verschlechterung (21 RCTs): Stat. signifikanter Vorteil zugunsten der oralen Therapie im Vergleich zu Placebo (OR 0.55, 95% CI 0.47-0.64, P<.001, heterogeneity P=.166).

Der Effekt in der Sensitivitätsanalyse zur klinischen Verschlechterung (nur von der FDA zur Therapie der PAH zugelassene Arzneimittel) war vergleichbar mit der Gesamtauswertung aller AM.



- Mortalität: kein stat. signifikanter Unterschied, weder in Einzelstudien noch gepoolt, noch in der Subgruppenanalyse mit ausschließlich zugelassenen AM.

Anmerkung/Fazit der Autoren

The use of oral drugs was associated with a 45% reduction in OR of CCW events in the entire population, which was not statistically dependent on trial characteristics. Our analysis showed no sufficient efficacy on reduce mortality with oral active treatments ($P = .192$).

Although in a meta-analysis of 23 RCTs by Galiè et al, active treatments were associated with a 43% reduction in mortality ($P = .023$). This former analysis of active treatment strategies included 4 trials of epoprostenol, 2 of inhaled iloprost, and 1 of subcutaneous treprostenil.

It can be postulated that oral treatments benefited patients in WHO-FC I, II, or III with mild-to-moderate symptoms, whereas for patients in WHO-FC III with severe symptoms or in WHO-FC IV, a change in therapy or combined therapy with inhaled, subcutaneous, or intravenous prostanoids may be required.

In the cumulative analysis, our results showed that new drugs including oral treprostinil, macitentan, and riociguat may exhibit favorable effects by stabilizing the reduction in CCW events and by lowering all-cause mortality.

Chen X et al., 2018 [3].

Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A systemic review and meta-analysis

Fragestellung

to evaluate the efficacy and safety of bosentan for both PAH and CTEPH.

Methodik

Population:

- patients with unspecified type of pulmonary hypertension or other type of pulmonary hypertension; or (2) they were performed in infants.

Intervention/ Komparator:

- Bosentan (alone or as add on) with placebo in patients with either PAH or CTEPH

Endpunkte:

- Efficacy: 6-minute walk distance (6MWD); (2) hemodynamic parameters; (3) cardiac FC; and (4) clinical worsening
- Safety: (1) liver function abnormality, (2) all-cause mortality, and 3 adverse events and serious adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- A systemic search of relevant RCTs was performed through major biomedical databases, including PubMed, EMBASE, Cochrane Library, and Chinese BioMedical Literature Database (from their inception to June 30, 2017).

Qualitätsbewertung der Studien:

- The methodological quality was evaluated for the risk of bias independently by 2 authors (Wan and Xie) according to Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions

Ergebnisse

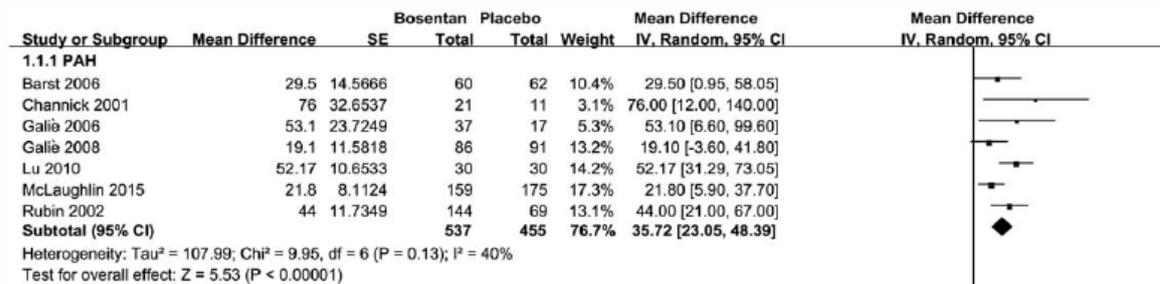
Anzahl eingeschlossener Studien:

Eight studies were conducted in PAH patients (n=1003) of which 536 were on bosentan-treated group and 467 on placebo-controlled group

Studienergebnisse:

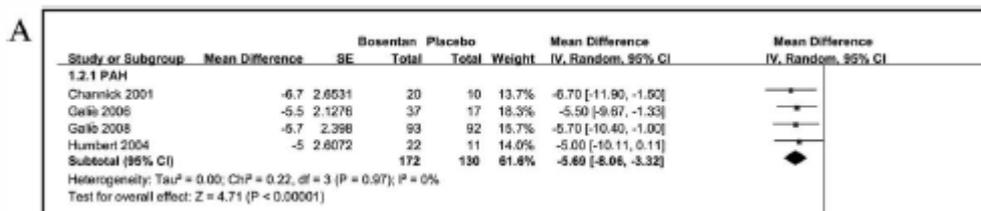
- For PAH patients, bosentan prolonged 6-minute walk distance with a weighted mean difference of 35.7 m, reduced mean pulmonary arterial pressure by 5.7 mm Hg, increased cardiac index by 0.4 L/min/m², reduced pulmonary vascular resistance by 305.1 dyn us/cm⁵, prevented functional class from deterioration and reduced clinical worsening as compared with placebo.

Meta-analysis results of bosentan on 6-minute walk distance as compared with placebo

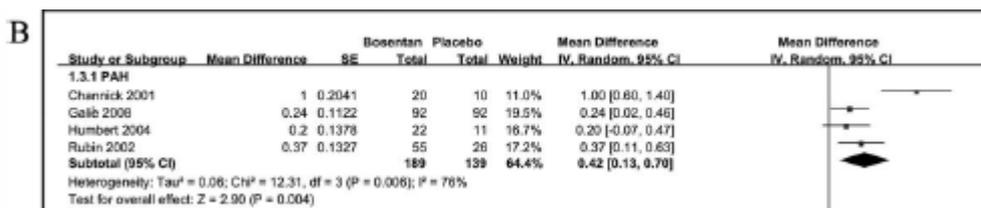


Meta-analysis results of bosentan on hemodynamics as compared with placebo.

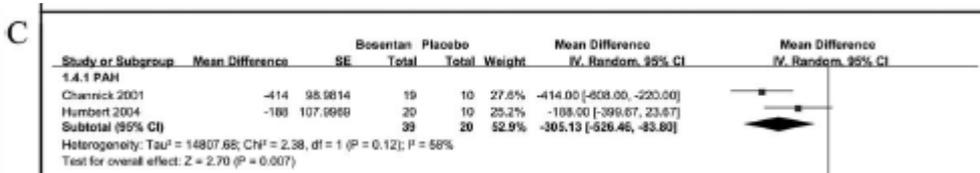
A: Mean pulmonary mPAP



B: CI



C: PVR



Anmerkung/Fazit der Autoren

Our study shows that bosentan effectively improves exercise capacity and hemodynamics of PAH patients, and prevents exacerbation. While for CTEPH, apart from certain hemodynamic parameters amelioration, bosentan does not improve symptoms or prevent deterioration. Oral bosentan is relatively safe and well tolerated, but could raise the risk of abnormal liver function.

Fox BD et al., 2016 [5].

Combination Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension: A Systematic Review and Meta-analysis

Fragestellung

to perform an updated metaanalysis.

Methodik

Population:

- PAH (class I)

Intervention/Komparator:

- CT or MT with pulmonary vasodilators in a parallel group design or to an MT vs placebo trial in which some participants were enrolled having received previous MT

Endpunkt:

clinical events, 6MW, and cardiac index

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, EMBASE, the Cochrane Database, and clinicaltrials.gov; we also manually searched review articles and conference abstracts from 1980-December 2015.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane method

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- We extracted data from 18 randomized controlled trials (RCTs) (N = 4162).

Qualität der Studien:

Table 1. Study characteristics

Study	Year	Follow-up	Baseline therapy	Active therapy arm	Risk of bias*
BREATHE-2 ²¹	2004	16 wk	Epoprostenol IV	Bosentan 125 mg bid	Unclear
COMBI ²²	2006	12 wk	Bosentan po	Inhalational iloprost 5 µg q6d	Low
STEP ²³	2006	12 wk	Bosentan po	Inhalational iloprost 5 µg q6d-q9d	Low
PACES ⁷	2008	16 wk	Epoprostenol IV	Sildenafil 20-80 mg tid	Low
TRIUMPH-1 ²⁴	2010	12 wk	Bosentan (70%) or sildenafil (30%)	Inhalational treprostinil 18-54 µg qid	Medium
PHIRST-1b ¹⁸	2011	16 wk	Bosentan	Tadalafil 40 mg qd	Low
FREEDOM-C ²⁵	2012	16 wk	PDE5I (25%); ERA (30%); both (44%)	Oral treprostinil 0.5-16 mg bid	Medium
SELEXIPAG-II ²⁶	2012	17 wk	PDE5I (28%); ERA (37%); both (35%)	Selexipag 200-800 µg bid	Low
FREEDOM-C2 ²⁷	2013	16 wk	PDE5I (42%); ERA (37%); both (40%)	Oral treprostinil 0.25+ mg bid	Unclear
PATENT-1 ^{28,1}	2013	12 wk	ERA (44%); prostacyclin (6%)	Riociguat 2.5 mg tid	Low
SERAPHIN ^{29,1}	2013	85-104 wk	PDE5I (61%); prostacyclin (4%)	Macitentan 10 mg qd	Low
ZHUANG ³⁰	2014	16 wk	Ambrisentan	Tadalafil 10 mg qid	Low
COMPASS-2 ³¹	2015	16 wk	Sildenafil	Bosentan 125 mg bid	Low
AMBITION ³²	2015	517 d	Ambrisentan 10 mg qid (25%); tadalafil 40 mg qid (25%)	Combined ambrisentan/tadalafil	Low
GRIPHON ^{33,1}	2015	63-71 wk	PDE5I (32%); ERA (15%); PDE5I and ERA (32%)	Selexipag 200-1600 µg bid	Low
SR-PAAS ³⁴	Unpub	12 wk	Sitaxsentan	Sildenafil 20 mg tid	Unclear
VISION ³⁵	Unpub	16 wk	Sildenafil ± bosentan	Inhalational iloprost 5 µg q4-6d	Unclear
PFIZER ³⁶	Unpub	12 wk	Bosentan	Sildenafil	Unclear

Studienergebnisse:

- CT was associated with a significant 38% reduction of risk of CCW (15 RCTs: n = 3906; risk ratio [RR], 0.62; 95% confidence interval [CI], 0.50-0.77). This reduction in risk was driven by a reduction in nonfatal endpoints (12 RCTs: n = 2611; RR, 0.56; 95% CI, 0.40-0.78) and not by a reduction of mortality (12 RCTs: n = 2717; RR, 0.79; 95% CI, 0.53-1.17).
- CT was also associated with improvement in 6-minute walking distance (10 RCTs: n = 1553; weighted mean difference [WMD], β 23.0 m; 95% CI, 15.9-30.1), improved functional class (9 RCTs: n = 1737; RR, 1.26; 95% CI, 1.05-1.51), and beneficial effects on pulmonary hemodynamics such as cardiac index (WMD: 0.35 L/min/m; 95% CI, 0.14-0.56).

Anmerkung/Fazit der Autoren

We performed a comprehensive meta-analysis on the sum total of PAH CT trials over more than a decade of clinical trials. CT definitively reduces CCW endpoints, driven by a significant reduction in nonfatal end points. Mortality was not significantly reduced. CT also improved pulmonary hemodynamics, exercise capacity, and functional class. CT should be tailored to individual patients according to the guidelines and the judgement of an expert PAH physician.

Jain S et al., 2017 [15].

Comparative Effectiveness of Pharmacologic Interventions for Pulmonary Arterial Hypertension A Systematic Review and Network Meta-Analysis

Fragestellung

to examine comparative efficacy and tolerability of pharmacologic interventions for pulmonary arterial hypertension (PAH)

Methodik

Population:

- Patients were primarily adults with symptomatic PAH (group 1 pulmonary hypertension).

Intervention:

- all FDA-approved drugs specifically for PAH, including ERA (bosentan, ambrisentan, macitentan), PDE5i (sildenafil, tadalafil), oral/inhaled (PO/INH) prostanoids (treprostinil, iloprost), IV/subcutaneous (SC) prostanoids (epoprostenol, treprostinil), the soluble guanylate cyclase simulator riociguat, and the selective prostacyclin-receptor agonist selexipag, alone or in combination, administered for 8 weeks or longer

Komparator:

- another active agent, placebo, or conventional therapy

Endpunkt:

- clinical worsening, hospitalization, mortality, and improvement in functional class or 6-min walk distance [6MWD]

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, the Cochrane Register, EMBASE, CINAHL, and clinicaltrials.gov were searched (January 1, 1990 to March 3, 2016).

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias assessment tool / GRADE framework,

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Thirty-one RCTs with 6,565 patients were selected.

Charakteristika der Population:

- Across studies, a majority of patients were in NYHA/WHO functional classes III (median, 70%; range, 33%-100%) and II (median, 24%; range, 0%-67%).

Qualität der Studien:

- Risk of Bias: Most studies reported adequate randomization and allocation concealment. Six RCTs reported inadequate blinding of participants and personnel or outcome assessment. Overall, most studies had a low to moderate risk of bias.
- GRADE: Placebo comparisons were rated down for indirectness due to differences in study population (background therapy and PAH subtypes) as well as the definition of outcomes (for clinical worsening). Head-to-head comparisons were further downgraded for indirectness and imprecision due to limited head-to-head trials and wide CIs, respectively. Moderate-quality evidence supported the use of ERA, PDE5i, their combination, riociguat, and selexipag for reducing clinical worsening in PAH. The combination of ERA þ PDE5i was supported by high quality and moderate-quality evidence in the comparison against monotherapy with ERA and PDE5i, respectively. Other head-to-head comparisons were supported by low to very low-quality evidence. For the functional class outcome, moderate-quality evidence supported ERA, ERA þ PDE5i, IV/SC prostanoids, and selexipag in improving functional class over placebo, whereas low quality evidence supported the use of PDE5i and riociguat. In head-to-head comparisons, most agents were supported by only low-quality evidence.

Studienergebnisse:

Network meta-analysis

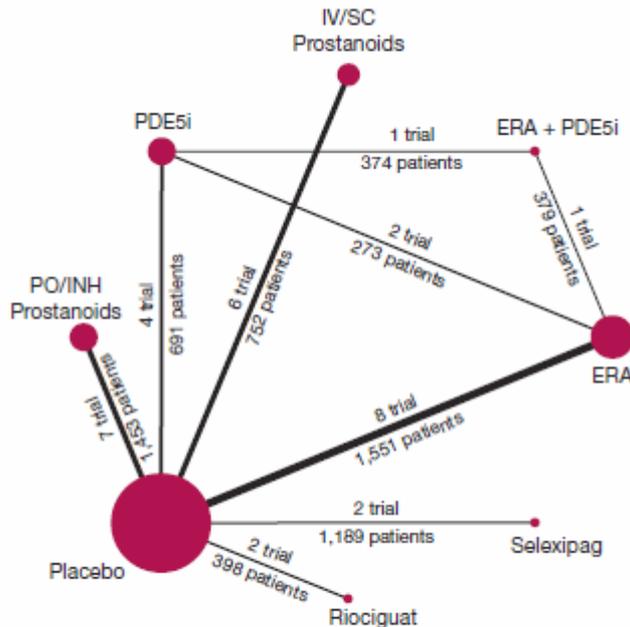


Figure 2 – Network diagram of all available direct comparisons. *e-Figures 1, A-F* include network diagrams for each individual outcome. ERA = endothelin receptor antagonist; INH = inhaled; PDE5i = phosphodiesterase-5 inhibitor; PO = orally.

- When compared with a median placebo rate of 14.5%, clinical worsening was estimated at 2.8% with riociguat (risk ratio [RR], 0.19; 95% CI, 0.05-0.76); at 3.9% with ERA + PDE5i (RR, 0.27; 95% CI, 0.14-0.52), and at 5.7% with PDE5i (RR, 0.39; 95% CI, 0.24-0.62).
- For improvement in functional status, when compared with 16.2% in the placebo group, improvement in at least one New York Heart Association/World Health Organization (NYHA/WHO) functional class was estimated at 81.8% with IV/SC prostanoids (RR, 5.06; 95% CI, 2.32-11.04), at 28.3% with ERA + PDE5i (RR, 1.75; 95% CI, 1.05-2.92), and at 25.2% with ERA (RR, 1.56; 95% CI, 1.22-2.00).
- Differences in mortality were not significant.
- Adverse events leading to discontinuation of therapy were highest with the PO/INH prostanoids (RR, 2.92; 95% CI, 1.68-5.06) and selexipag (RR, 2.06; 95% CI, 1.04-3.88) compared with placebo.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Among oral agents, ERA, PDE5i, and their combination are associated with improvement in patient morbidity (both clinical worsening and hospitalization) and functional status. Other approved agents are associated with improvement in different measures of efficacy, and selection of an agent may be guided by the most desired outcome for each particular patient. Our findings are limited by few head-to-head trials and differences in reporting across trials. We therefore emphasize the need for future studies focusing on head-to-head comparisons with uniform enrollment and outcome assessment to improve comparability and produce higher-quality evidence that informs clinical decision-making.

Kuang HY et al., 2018 [16].

The efficiency of endothelin receptor antagonist bosentan for pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. A systematic review and meta-analysis

Siehe auch Guo L et al., 2014 [11]

Fragestellung

systemic review and meta-analysis was conducted for a therapeutic evaluation of oral bosentan in both adult and pediatric patients with PAH-CHD

Methodik

Population:

- patients were diagnosed with PAH-CHD and monitored not mixed with other causes (including age of <18 years or adults or both)

Intervention:

- a monotherapy of bosentan

Komparator:

- k.A.

Endpunkt:

- Primär: mortality, exercise capacity (6MWD), World Health Organization (WHO) modification of FC, heart rate (HR), Borg dyspnea index scores (BDIs), and the resting oxygen saturation (SpO₂)
- Sekundär: cardiopulmonary hemodynamic parameters, mostly like mPAP, PVRi, and PCWP, etc., the morbidity of adverse events (AEs)

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Medline, the Cochrane Library, and EMBASE were searched for records. The last search was conducted on September 29, 2017.

Qualitätsbewertung der Studien:

- RCTs were assessed using the Cochrane Risk-of-Bias tool / Newcastle-Ottawa Scale for assessing the quality of Case–Control studies and Cohort studies

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 17 trials were enrolled in the meta-analysis. N= 418/456 participants were treated with oral bosentan for a diagnosis of PAH secondary to CHD.

Hinweis: 3 studies enrolled the pediatric patients!

Qualität der Studien:

- Almost all articles were evaluated as a high quality, except for 1 study of 5 stars

Studienergebnisse:

Short-term outcomes:

- With a term less than 6 months of bosentan therapy, there existed a significant improvement in 6-minute walk distance (6MWD) ($I^2=53.3\%$, $SMD=1.201$; $95\%CI=0.696-1.705$; $P<.01$) and the World Health Organization functional class (WHOFC) ($I^2=39.1\%$, $SMD=1.332$; $95\%CI=0.931-1.734$; $P<.01$), but no such differences in Borg dyspnea index scores (BDIs) and the resting oxygen saturation (SpO₂).
- Although with a prolonged treatment, not only 6MWD and FC, but also the resting SpO₂ and heart rate were changed for a better exercise capability ($I^2=44.7\%$, $SMD=-0.139$; $95\%CI=-0.418-0.140$; $P=.328$).
- Additionally, compared with the basic cardiopulmonary hemodynamics, it showed a statistically significant difference in mean pulmonary arterial pressure (mPAP) and pulmonary vascular resistance index (PVRi). → Great heterogeneity: After a discussion, meta-analysis could not be employed in these parameters.

Long-term outcomes:

- Stat. significant difference in 6MWD assessment during a long-term ($I^2=21.5\%$, $SMD=0.697$; $95\%CI=0.552-0.872$; $P<.001$).
- Stat. significant improvement in FC ($SMD=-1.394$, $95\%CI=-1.652$ to -1.137 ; $P<.001$), revealing a statistically significant difference in a decrease of FC evaluation which suggested a great improvement in exercise tolerance.
- Resting SpO₂ and HR were also as the symbols of exercise capacity, which was evaluated a lasting efficiency respectively in 8 studies and 4 studies of statistical significance ($I^2=15.9\%$, $SMD=0.268$, $95\%CI=0.065-0.472$, $P=.01$; HR: $I^2=44.2\%$, $SMD=-0.323$, $95\%CI=-0.599$ to -0.047 , $P=.022$).
- The BDIs were monitored comparing with baseline data in 5 pooled studies, indicating an unobvious decline to baseline condition ($I^2=45.1\%$, $SMD=-0.257$, $95\%CI=-.528-0.014$, $P=.063$).
- For a further hemodynamic changes rather than an acute response, bosentan could significantly lower the parameter in mPAP ($I^2=0\%$, $SMD=-0.236$, $95\%CI=-.458$ to -0.014 , $P=.037$), in PVRi ($I^2=0\%$, $SMD=-0.423$, $95\%CI=-0.663$ to -0.184 , $P=.001$), but with little change in PCWP (n.s).

Sicherheit:

- In bosentan treatment group, a total of 14 patients was reported with a death endpoint. Although AEs occurred in 43 subjects mentioned in 13 articles, with a greater proportion of edema (25.6%), liver dysfunction (18.6%), headache (14.0%), palpitations (11.6%), chest pain (6.9%), flushing (6.9%), and other AEs (11.6%), which included a throat pain and hypoglycemia each episode.

Comparative outcomes

- A comparative analysis was conducted between short-term and long-term treatment for a quantitative review. Between a short-term and a long-term period, 6MWD was compared in 6 pooled trails with a great heterogeneity ($I^2=89.1\%$).

- After a sensitivity analysis, the study by Apostolopoulou et al was excluded, and it indicated an increase 6MWD not significantly compared with short-term outcomes.
- Although it was identified with a significant decrease in WHO-FC ($I^2=0\%$, $SMD=-0.401$, $95\%CI=-0.677$ to 0.125 , $P=.004$).
- The resting SpO₂ in a long-term period was showed a higher level than that in a short-term period without statistical difference.
- Meanwhile, after a prolonged treatment of oral bosentan in 3 studies, the scores of BDIs were decreased, but the difference was not significant.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Current evidence indicates that bosentan is a safe and effective specific-PAH therapy for PAH-CHD patients. Although this review was conducted without a differentiated analysis in CHD classification. We can conclude that this dual ERA is an effective treatment both in a short-term and a long-term, which suggesting an irreplaceable strategy in PAH with systemic-to-pulmonary shunts.

Kuntz M et al., 2016 [17].

Systematic Review of Randomized Controlled Trials of Endothelin Receptor Antagonists for Pulmonary Arterial Hypertension

Fragestellung

To compare the available evidence from randomized clinical trials for specific outcomes of different endothelin antagonists for the treatment of PAH

Methodik

Population:

- Patients with PAH.

Intervention:

- ERA monotherapy

Komparator:

- Placebo

Endpunkt:

- 6-min walking distance, pulmonary vascular resistance, pulmonary arterial pressure, or WHO functional status

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed and clinicaltrials.gov literature search was conducted for randomized controlled trials of ERAs up to March, 2016

Qualitätsbewertung der Studien:

- points-based system using the Jadad scale

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- A total of 15 double-blind, randomized, placebo-controlled published trials and 2 subgroup analyses were obtained

Qualität der Studien:

Table 3 Jadad scale for quality of randomized controlled trials

Study	Randomization (1–2)	Blinding (1–2)	Account of all patients (1–2)	Total Score (0–6)	Jadad Scoring methodology [34]
Channick [4]	2	2	1	5	<i>Randomization</i>
BREATHE-1	2	2	1	5	1 point if randomization is mentioned
STRIDE-1	2	2	1	5	1 point if randomization is appropriate (computer-generated random number list, coin toss, or well-shuffled envelopes)
STRIDE-2	2	2	1	5	
BREATHE-5	1	2	1	4	Deduct one point if method of randomization is inappropriate (minimum 0)
EARLY	2	2	1	5	<i>Blinding</i>
ARIES-1	2	2	1	5	1 point if blinding is mentioned
ARIES-2	2	2	1	5	
BREATHE-5 ASD subanalysis	1	2	1	4	1 point if the method of blinding is appropriate (identical tablets or injectables, identical vials)
BREATHE-5 Subanalysis: VSD/ ASD + VSD	1	2	1	4	Deduct 1 point if the method of blinding is inappropriate (minimum 0)
ASSET-1	2	2	1	5	<i>Account of all patients</i>
Mohamed [15]; PPHN	2	2	1	5	1 point if the fate of all patients is known
Sandoval [16]	1	2	1	4	<i>Total score</i>
SERAPHIN	2	2	1	5	1–2 poor
Surie et al. [38]	1	1	1	3	3–4 fair
					5–6 good

Studienergebnisse:

- A constant decrease in pulmonary vascular resistance and pulmonary arterial pressure was globally reported among the different studies, resulting in increased 6-min walking distance and functional status compared to placebo (siehe Abbildungen; keine gepoolten Ergebnisse!)

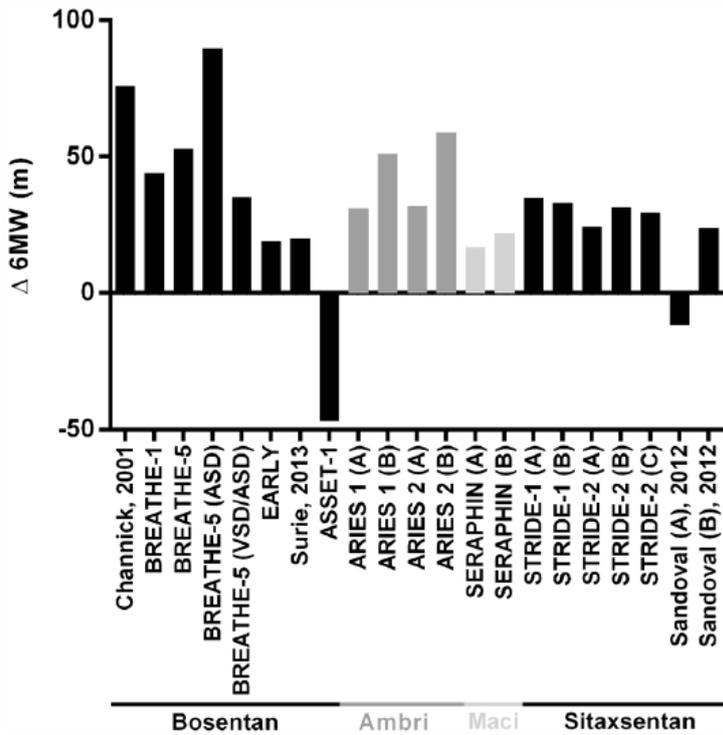


Fig. 2 Treatment effects for 6 MWD. Treatment effects are plotted as absolute differences in improvements in 6 MWD (meters) between ERA and placebo

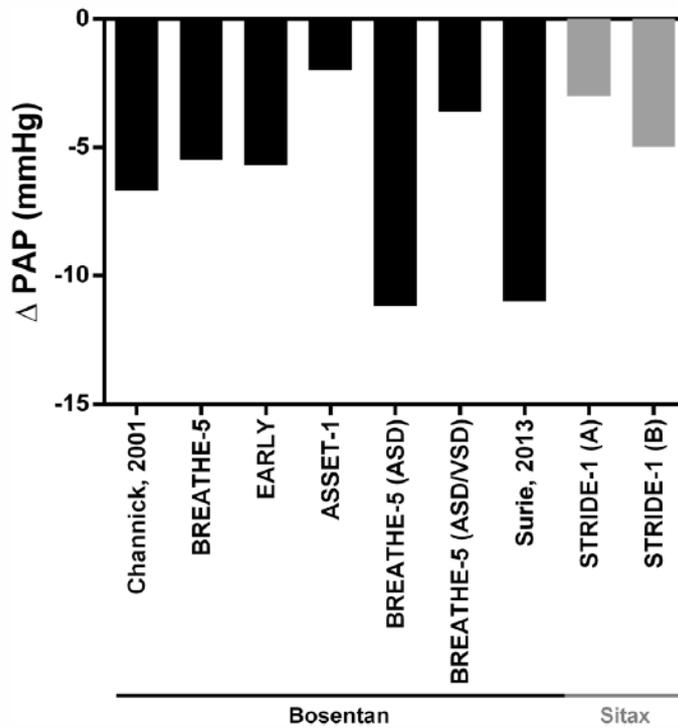


Fig. 3 Treatment effect for pulmonary vascular resistance (PVR). Treatment effects are plotted as absolute differences (dyn s/cm⁵) between improvements for ERA and placebo

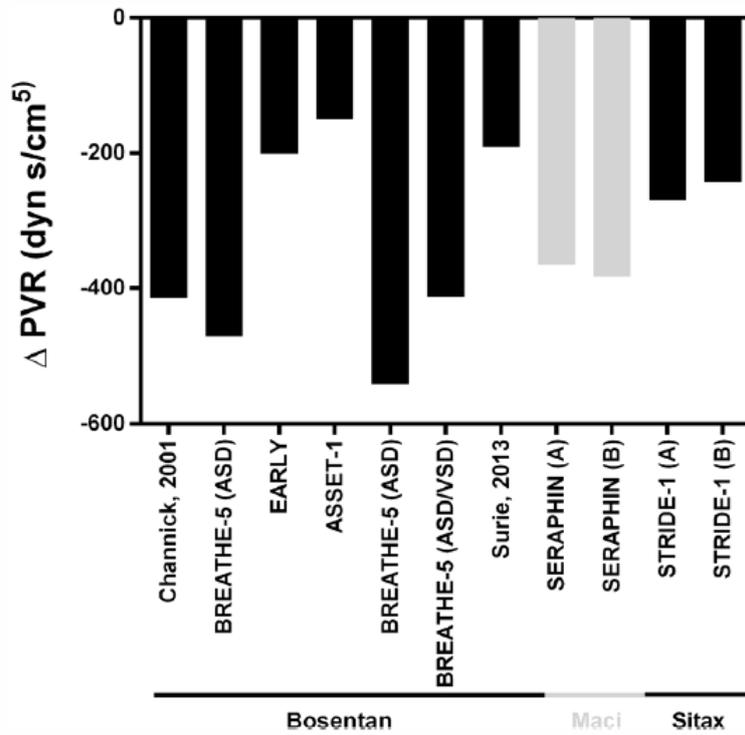


Fig. 4 Treatment effect for pulmonary artery pressure (PAP). Treatment effects are plotted as absolute differences (mm Hg) between improvements for ERA and placebo

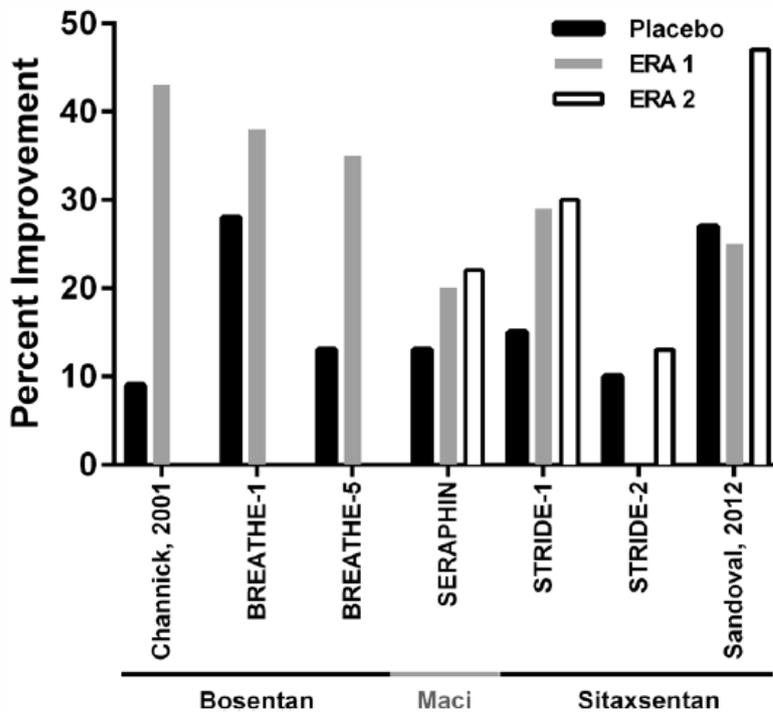


Fig. 5 Percent of patients showing improvement in functional class over the course of study

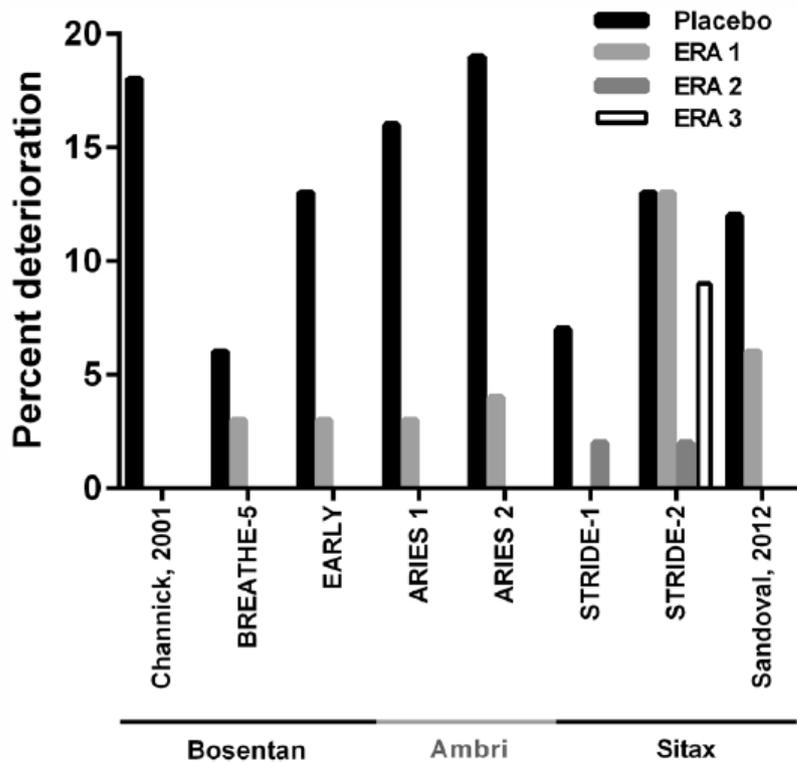


Fig. 6 Percent of patients showing deterioration in functional class over the course of a study

Mortality Data

- Most of the reported trials have looked at the softer endpoints of clinical and hemodynamic improvement rather than the harder end points of survival and mortality. SERAPHIN reported a trend towards reduction of all-cause death and death from PAH in the 10-mg macitentan group. However, the differences were not significant and the trial was not powered to detect these differences.

Anmerkung/Fazit der Autoren

ERAs have favorable hemodynamic and clinical effects in PAH. They reduce disease progression, hospitalization rates, and improve long-term morbidity and mortality of PAH of various etiologies. These effects are consistent in standalone therapies. Based on these findings, ERAs appear to be an appropriate treatment option for patients with progressive PAH. Newer agents have a better toxicity profile while maintaining the favorable hemodynamic and clinical effects. Larger trials with longer follow-up are, however, needed for comparison as standalone agents and in combination therapies.

Zheng Y et al., 2014 [25].

Prostanoid therapy for pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis of survival outcomes

Fragestellung

to evaluate the efficacy and safety of prostanoids in PAH, focusing on the improvement in overall survival

Methodik

Population:

- patients definitely diagnosed as having PAH according to the clinical classification of PAH

Intervention:

- prostanoids

Komparator:

- k.A.

Endpunkt:

- Primär: all-cause mortality
- Sekundär: clinical worsening, 6MWD, and hemodynamic parameters, including mean pulmonary arterial pressure (mPAP), pulmonary vascular resistance (PVR), cardiac index (CI), and mixed venous oxygen saturation (SVO₂)
- Sicherheit: Withdrawal due to adverse effects

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, EMBASE, and Cochrane Library databases, previous reviews, and reference lists from identified articles through to April 2013.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad scale

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- A total of 2,244 patients were enrolled in the 14 RCTs, with 1,189 patients in the prostacyclin treatment group and 1,055 patients in the placebo group

Charakteristika der Population:

- In 13 studies, the exclusive or predominant etiology was idiopathic PAH and/or familial PAH. One study included a minority of patients (28 %) with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension, and one study included exclusively patients with scleroderma-associated PAH. Most of the participants were in New York Heart Association/World Health Organization (NYHA/WHO) functional class III. The primary endpoint was 6MWD in 13 studies and maximal oxygen consumption in one study.

Qualität der Studien:

- Studies had a Jadad Scale between 3-4.

Studienergebnisse:

- All-cause mortality rate in the control group was 4.17 %. In a 13.4-week follow-up, prostanoid treatment was associated with a 44 % reduction in mortality (RR 0.56; 95 % CI 0.35–0.88; P = 0.01).

Subgroup analysis suggested that only treatment with intravenous prostanoids provided a survival benefit.

- Compared with placebo, prostanoids significantly reduced clinical worsening (RR 0.60; 95 % CI 0.46–0.80; P =0.0003), increased the 6-min walk distance by 27.95 m, reduced mean pulmonary arterial pressure and pulmonary vascular resistance, and increased the cardiac index and mixed venous oxygen saturation.
- However, patients receiving prostanoid treatment showed a much higher incidence (RR 3.25; 95 % CI 2.07–5.10; P <0.00001) of withdrawal due to its adverse effects.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, our meta-analysis suggests that prostanoids are efficient in improving survival, reducing clinical worsening, and improving exercise capacity, functional capacity, and hemodynamics. These observations support the use of prostanoids in the treatment of PAH. However, a high incidence of withdrawal due to adverse effects of prostanoids was also observed. Therefore, additional efforts are also required to explore new prostacyclin analogues with few adverse effects.

Kommentare zum Review

- The time between the publication of the first and the last trial was prolonged (about 23 years)
- Some trials were not blinded
- Some trials adopted combination therapy, among which prostanoids were added to background treatment with bosentan or sildenafil
- The majority of the included RCTs had a small sample size and relatively short duration, making it difficult to assess the long-term effect of prostanoids
- Only some of the RCTs reported some secondary outcome parameters, which may have led to reporting bias

Liu HL et al., 2016 [20].

Efficacy and Safety of Pulmonary Arterial Hypertension-specific Therapy in Pulmonary Arterial Hypertension A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials

Fragestellung

to evaluate the efficacy and safety of PAH-specific therapy in patients with PAH, especially to separately address PAH-specific monotherapy and combination therapy.

Methodik

Population:

- patients with PAH

Intervention/Komparator:

- treatment had to involve prostanoids (epoprostenol, treprostinil, iloprost, beraprost, and selexipag), endothelin antagonists (bosentan, ambrisentan, and macitentan), phosphodiesterase inhibitors (sildenafil, tadalafil, and vardenafil), soluble guanylate cyclase stimulators (riociguat), or a rho-kinase inhibitor (fasudil); treatment had to involve comparison of one pharmacotherapy vs placebo or conventional therapy or monotherapy vs combination therapy.

Endpunkt:

- primary outcomes: mortality, exercise capacity (as measured by a 6MWD), World Health Organization (WHO) functional class or New York Heart Association functional class
- secondary outcomes: cardiopulmonary hemodynamics (including mean pulmonary artery pressure [mPAP], pulmonary vascular resistance [PVR], and cardiac index) and withdrawal due to adverse effects.

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, and the Cochrane Library were searched (last search in October 2015)

Qualitätsbewertung der Studien:

- Risk of bias based on Cochrane Collaboration tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- In total, 35 randomized controlled trials involving 6,702 patients were included

Qualität der Studien:

- k.A.

Studienergebnisse:

- Monotherapy vs placebo/conventional therapy: Significance was obtained in mortality reduction (OR, 0.50 [95% CI, 0.33 to 0.76]; $P = .001$), 6-min walk test (mean difference, 31.10 m [95% CI, 25.40 to 36.80]; $P < .00001$), New York Heart Association/World Health Organization functional class (OR, 2.48 [95% CI, 1.51 to 4.07]; $P = .0003$), and hemodynamic status based on mean pulmonary artery pressure, pulmonary vascular resistance, cardiac index, and incidence of withdrawal due to adverse effects.
- In combination therapy vs monotherapy: Significance was reached for the 6-min walk test (mean difference, 19.96 m [95% CI, 15.35 to 24.57]; $P < .00001$), functional class (OR, 1.65 [95% CI, 1.20 to 2.28]; $P = .002$), hemodynamic status, and incidence of withdrawal due to adverse effects (OR, 2.01 [95% CI, 1.54 to 2.61]; $P < .00001$) but not for mortality reduction (OR, 0.98 [95% CI, 0.57 to 1.68]; $P = .94$).

TABLE 2] Meta-analysis of PAH-specific Therapy for PAH

Study Group	No.	Heterogeneity		Pooled Results	
		I^2 (%)	P_h	Effect Estimate (95% CI)	P Value
Mortality					
Overall PAH-specific therapy	30	.86	0	OR, 0.71 (0.56 to 0.90)	.004
Monotherapy vs placebo/conventional therapy	16	.86	0	OR, 0.50 (0.33 to 0.76)	.001
Combination therapy vs monotherapy	8	.37	8	OR, 0.98 (0.57 to 1.68)	.94
Exercise capacity (6MWD)					
Overall PAH-specific therapy	34	.03	32	MD, 24.44 (21.18 to 27.71)	<.00001
Monotherapy vs placebo/conventional therapy	18	.30	12	MD, 31.10 (25.40 to 36.80)	<.00001
Combination therapy vs monotherapy	15	.56	0	MD, 19.96 (15.35 to 24.57)	<.00001
WHO or NYHA FC					
Overall PAH-specific therapy	26	.004	48	OR, 1.76 (1.37 to 2.25)	<.00001
Monotherapy vs placebo/conventional therapy	14	.001	62	OR, 2.48 (1.51 to 4.07)	.0003
Combination therapy vs monotherapy	9	.11	39	OR, 1.65 (1.20 to 2.28)	.002
Mean pulmonary artery pressure					
Overall PAH-specific therapy	21	.27	14	MD, -4.13 (-4.90 to -3.37)	<.00001
Monotherapy vs placebo/conventional therapy	13	.18	24	MD, -3.85 (-4.67 to -3.03)	<.00001
Combination therapy vs monotherapy	4	.22	31	MD, -4.81 (-6.36 to -3.26)	<.00001
Pulmonary vascular resistance					
Overall PAH-specific therapy	21	.0005	55	MD, -233 (-276 to -191)	<.00001
Monotherapy vs placebo/conventional therapy	13	.0001	68	MD, -241 (-300 to -182)	<.00001
Combination therapy vs monotherapy	4	.54	0	MD, -187 (-262 to -111)	<.00001
Cardiac index					
Overall PAH-specific therapy	21	.00001	75	MD, 0.40 (0.34 to 0.46)	<.00001
Monotherapy vs placebo/conventional therapy	13	.00001	73	MD, 0.38 (0.23 to 0.52)	<.00001
Combination therapy vs monotherapy	4	.07	58	MD, 0.34 (-0.03 to 0.71)	.07
Withdrawal due to adverse effects					
Overall PAH-specific therapy	29	.007	44	OR, 1.53 (1.27 to 1.85)	<.00001
Monotherapy vs placebo/conventional therapy	14	.07	38	OR, 1.70 (1.15 to 2.50)	.007
Combination therapy vs monotherapy	12	.69	0	OR, 2.01 (1.54 to 2.61)	<.00001

N = No. of included studies; MD = mean difference; PAH = pulmonary arterial hypertension; I^2 = I^2 values for heterogeneity of Q test; P_h = P values for interaction of χ^2 test; WHO or NYHA FC = World Health Organization or New York Heart Association functional class. See Table 1 legend for expansion of other abbreviation.

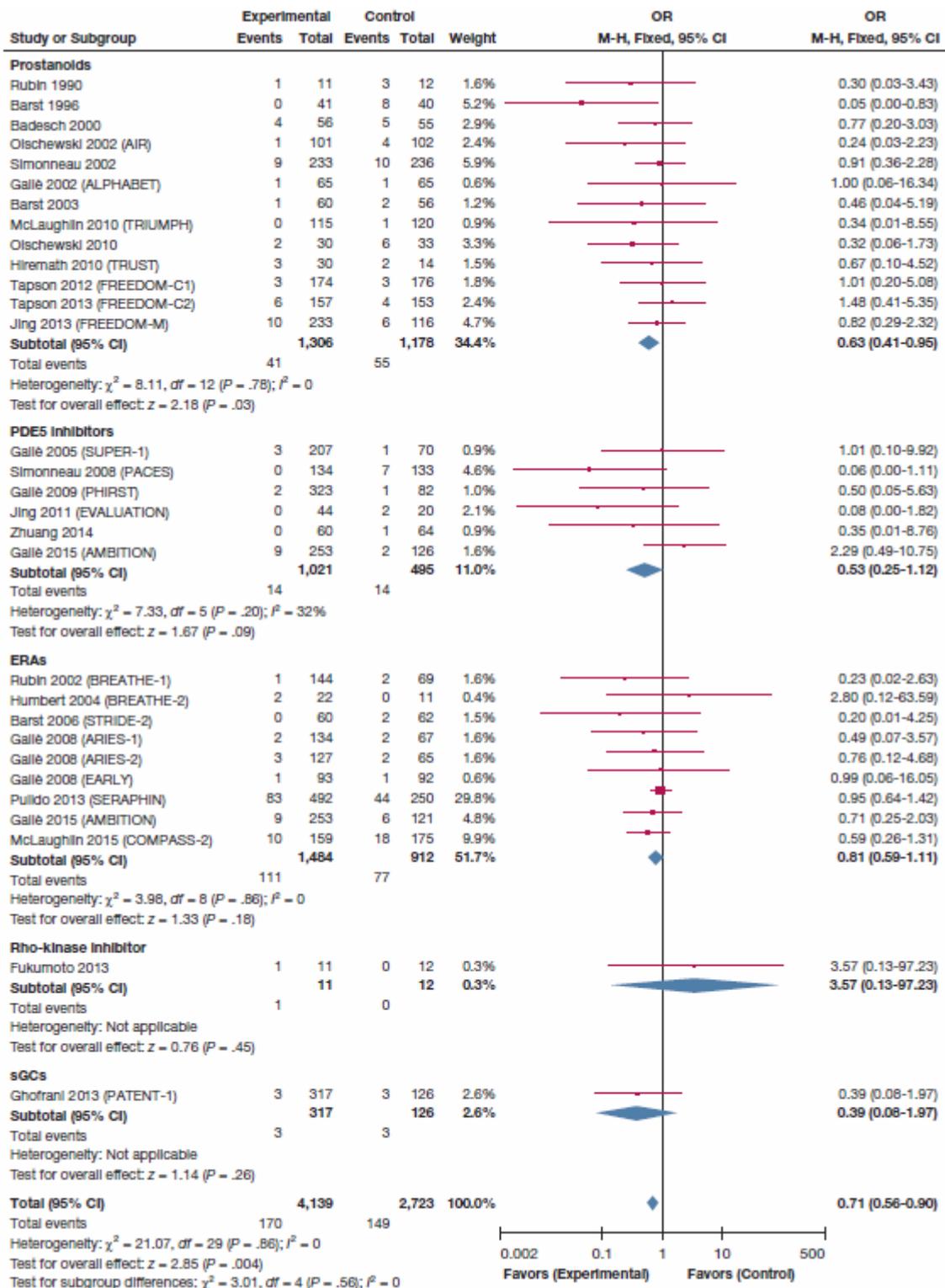


Figure 2 - Effect of all pulmonary arterial hypertension-specific therapy on mortality in patients with pulmonary arterial hypertension. ERAs = endothelin receptor antagonists; PDE5 = phosphodiesterase type 5; sGCs = soluble guanylate cyclase stimulators.

Anmerkung/Fazit der Autoren

To our knowledge, this meta-analysis is the first to assess the efficacy and safety of PAH-specific therapy by analyzing monotherapy and combination therapy separately. The meta-analysis revealed that PAH-specific monotherapy could improve mortality, exercise capacity,

functional class, and hemodynamic status compared with placebo or conventional therapy. However, combination therapy could further improve exercise capacity, functional class, and hemodynamic status compared with monotherapy but had no proven effect on mortality. Combination therapy had a much higher incidence of withdrawal due to adverse effects than monotherapy.

CADTH, 2015 [2].

Siehe auch **Lajoie AC et al., 2016 [18].**

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)

Drugs for Pulmonary Arterial Hypertension: Comparative Efficacy, Safety, and Cost-Effectiveness

Fragestellung

1. What is the comparative efficacy, safety, and cost-effectiveness of monotherapy with macitentan or riociguat compared with each other or with a PDE-5 inhibitor, another ERA, or a prostanoid?
2. What is the comparative efficacy, safety, and cost-effectiveness of dual (add-on) combination therapy versus monotherapy with PAH drugs?
3. What is the comparative efficacy, safety, and cost-effectiveness among different dual (add-on) combination therapies of PAH drugs?
4. What is the comparative efficacy, safety, and cost-effectiveness of triple (add-on) combination therapy versus dual (add-on) combination therapy with PAH drugs?

Methodik

Population:

- Adult patients (≥ 18 years) diagnosed with PAH

Intervention/Komparator

- Macitentan — oral
- Riociguat — oral

Komparator:

- Drug therapies
 - Epoprostenol — injectable
 - Treprostinil — injectable
 - Bosentan — oral
 - Ambrisentan — oral
 - Sildenafil — oral and injectable
 - Tadalafil — oral
- Placebo or conventional medical treatment

Endpunkt:

Ranking based on hierarchy of importance:

- Death (all-cause, PAH-related)

- Hospitalization
- Clinical worsening
- Improvement, unchanged or worsening in NYHA or WHO FC
- 6MWD
- Hemodynamic variables, including but not restricted to PVR, mPAP, and cardiac index
- Quality of life
- BDI
- SAEs
- AEs
- Laboratory abnormalities
- Withdrawals due to AEs

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE (1946–) with in-process records and daily updates via Ovid; Embase (1974–) via Ovid; Cochrane Central Register of Controlled Trials via Ovid; and PubMed (Zeitraum: 2013 to present)

Qualitätsbewertung der Studien:

- Quality assessment of RCTs was performed independently by two reviewers using a standardized table based on major items from the SIGN 50 instrument for internal validity. Further critical appraisal was performed based on input from clinical experts.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- The systematic review included 20 unique studies, of which 1518-31 studies had treatment-naive populations and five³²⁻³⁶ had mixed populations (naive and pre-treated with a PAH drug). Of those five studies with mixed populations, three³³⁻³⁵ provided data for certain clinical outcomes in naive and pre-treated subpopulations. One study³² with a mixed population did not provide data on subpopulations based on treatment history. Thus, 1818-31,³³⁻³⁵ provided comparisons of PAH treatments in treatment-naive populations (i.e., monotherapy) and four³³⁻³⁶ provided comparisons between dual combination (add-on) therapy and background therapy. All included studies were RCTs (14 double-blinded and 18 placebo-controlled); no published comparative observational studies that met the inclusion criteria for the systematic review were identified in the literature search.
- Evidence was available for the following drug therapies: macitentan (one RCT), riociguat (one RCT), ambrisentan (three RCTs), bosentan (four RCTs), sildenafil (one RCT), tadalafil (one RCT), epoprostenol (three RCTs), and treprostinil (four RCTs). NMAs were conducted for four outcomes including clinical worsening, WHO FC improvement, WHO FC worsening, and 6MWD. For the remaining outcomes, only direct pairwise meta-analysis results are presented.

Studienergebnisse:

Hinweis: Due to the lack of head-to-head comparisons, a NMA to compare treatments that may not have been compared directly was conducted (Bayesian NMAs)

Monotherapy (Treatment-Naive Population)

- For clinical worsening: Data from eight treatment options (macitentan 10 mg, riociguat max 2.5 mg, ambrisentan 5 mg, ambrisentan 10 mg, bosentan 125 mg, sildenafil 20 mg, tadalafil 40 mg, and placebo) were subjected to meta-analyses. Despite the slight difference in definition among studies, clinical worsening (a mortality and morbidity composite outcome) was generally defined as time to first occurrence of all-cause death, worsening of PAH, initiation of treatment with intravenous or subcutaneous prostanoids, heart or lung transplantation, or atrial septostomy.
 - Direct pairwise meta-analysis showed that all treatments were numerically favoured in reducing the risk of clinical worsening compared with placebo. Treatment effects (relative risk [RR]) ranged from 0.25 (tadalafil) to 0.59 (macitentan). A statistically significant difference versus placebo was reached for macitentan, ambrisentan 5 mg, and bosentan, but not for riociguat, ambrisentan 10 mg, sildenafil, and tadalafil in a treatment-naive population.
 - The treatment effects estimated from NMA were similar in both magnitude and direction to the results of direct pairwise estimates, with relative risks ranging from 0.21 for tadalafil to 0.46 for macitentan. There were no statistically significant differences between drugs with respect to clinical worsening outcomes.

Excluding the study examining the efficacy of macitentan (a long-term study with median follow-up of 115 weeks) from the analysis did not affect the effect sizes of other treatments. Likewise, sensitivity analyses adjusted for baseline FC and baseline PAH etiology revealed no marked change in the relative treatment effect.
- For FC improvement: Data from nine treatment options (riociguat max 2.5 mg, ambrisentan 5 mg, ambrisentan 10 mg, bosentan 125 mg, sildenafil 20 mg, tadalafil 40 mg, epoprostenol, treprostinil, and placebo) were available for analyses. Data for macitentan were not available for the treatment-naive population; only results for the total study population (i.e., treatment-naive plus treatment-experienced) regarding the proportion of patients with FC improvement were available from published sources for macitentan.
 - Direct pairwise meta-analysis showed that, for naive populations, epoprostenol, sildenafil, and tadalafil showed statistically significant improvement in FC compared with placebo, while riociguat, ambrisentan, bosentan, and treprostinil did not.
 - The results of the NMA and direct pairwise comparisons were similar in both magnitude and direction. Epoprostenol, which had the highest treatment effect, was statistically significantly superior compared with all other treatments in the naive populations.
 - Sensitivity analyses adjusted for baseline FC and baseline PAH etiology revealed no marked change in the relative treatment effect. The minimal clinically important difference (MCID) of WHO FC improvement is unknown.
- For FC worsening: Data from eight treatment options (riociguat max 2.5 mg, ambrisentan 5 mg, ambrisentan 10 mg, bosentan 125 mg, sildenafil 20 mg, tadalafil 40 mg, epoprostenol, and placebo) were available for analyses. Data for macitentan were not available for the treatment-naive population; only results for the total study population (i.e., treatment-naive plus treatment-experienced) regarding the proportion of patients experiencing FC worsening were available from published sources.
 - Direct pairwise meta-analysis showed that all treatments were numerically favoured in the reduction of FC worsening compared with placebo. Statistically significant differences

were reached only for ambrisentan (5 and 10 mg) and riociguat (max 2.5 mg) in naive populations.

- The results of the NMA and direct pairwise comparisons were similar in both magnitude and direction. There were no statistically significant differences between riociguat and other drugs or between other drugs themselves.
- Sensitivity analyses adjusted for baseline FC and baseline PAH etiology revealed no marked change in the relative treatment effect. The MCID of WHO FC worsening is unknown.
- For 6MWD: Data for all 11 treatment options (macitentan 10 mg, riociguat max 1.5 mg, riociguat max 2.5 mg, ambrisentan 5 mg, ambrisentan 10 mg, bosentan 125 mg, sildenafil 20 mg, tadalafil 40 mg, epoprostenol, treprostinil, and placebo) were available for analysis.
 - Direct pairwise meta-analysis showed that all drugs, except macitentan, statistically significantly increased 6MWD compared with placebo in the naive populations.
 - The results of the NMA and direct pairwise comparisons were similar in both magnitude and direction. Increase in 6MWD with riociguat (both doses) was not statistically significantly different compared with all other drugs. Numerically, epoprostenol showed the highest increase in 6MWD compared with all remaining drugs. The mean differences in 6MWD relative to other drugs ranged from 18.3 m (compared with ambrisentan 5 mg) to 56.9 m (compared with macitentan 10 mg). The MCID for the change in 6MWD from baseline has been estimated to be 33.0 m (range: 25.1 m to 38.6 m).
 - Sensitivity analysis was not performed for this outcome.

→ In summary, of the four outcomes analyzed using NMA, there were no statistically significant differences between drugs with respect to clinical worsening and FC worsening. For FC improvement and 6MWD, epoprostenol had highest activity in treatment-naive populations, while there were no apparent differences among the remaining treatments. Acknowledging the limitations in the available evidence, these findings suggest that there may not be statistically or clinically meaningful differences between drugs currently available in Canada for the treatment of PAH. There is, however, an exception with epoprostenol, which appears to be the most effective in improving clinical status, as measured by FC improvement and 6MWD.

Combination Therapy (Add-on)

- Evidence of clinical worsening, FC improvement, FC worsening, and 6MWD was available for riociguat max 2.5 mg or tadalafil 40 mg added to ERA background therapy of ambrisentan or bosentan that had been stable for at least three months. Furthermore, evidence for clinical worsening and 6MWD was also available for addition of macitentan to PDE-5 inhibitor or prostanoid background therapy. However, the macitentan data could not be combined with those of riociguat or tadalafil in the NMA because of different background therapies and the much longer study duration of the macitentan RCT. The following findings address the comparison of dual therapy versus monotherapy:
 - Addition of macitentan 10 mg to PDE-5 inhibitor or prostanoid background therapy statistically significantly reduced clinical worsening compared with background therapy alone.
 - Addition of riociguat max 2.5 mg to ERA background therapy reduced clinical worsening versus ERA monotherapy, but this effect was not statistically significant. However, addition of tadalafil 40 mg to ERA background therapy statistically significantly reduced clinical worsening versus ERA monotherapy.

- For FC improvement, there were no statistically significant differences between combination therapy of riociguat max 2.5 mg and ERA or of tadalafil 40 mg and ERA versus ERA alone.
- Addition of riociguat max 2.5 mg or tadalafil 40 mg to ERA background therapy reduced FC worsening versus ERA alone; however, neither combination resulted in a statistically significant difference versus monotherapy.
- Addition of macitentan 10 mg, riociguat max 2.5 mg, or tadalafil 40 mg to corresponding background therapy numerically improved 6MWD compared with background therapy alone. Statistically significant differences were reached for macitentan and tadalafil, but not for riociguat.
- There were no statistically significant differences between combination therapy of riociguat plus ERA and tadalafil plus ERA for clinical worsening, FC improvement, FC worsening, and 6MWD.

Other Efficacy Outcomes

- Direct pairwise meta-analyses were performed for hospitalization, mortality, BDI, hemodynamics (PVR, mPAP, cardiac index), and health-related quality of life (HRQoL). These outcomes were mostly available for total populations; i.e., including both treatment-naïve and treatment-experienced patients.
 - The number of deaths in all studies was relatively low, except in one study of epoprostenol and one study of treprostinil, where the percentage of patients who died in the placebo groups reached 25% (9% in the epoprostenol group) and 36% (10% in the treprostinil group), respectively, albeit among patients with more severe disease (predominantly NYHA or WHO FC III or IV). Epoprostenol showed a statistically significant lower risk of mortality compared with placebo, while there were no statistically significant differences between other drugs and placebo.
 - Of all drugs, except epoprostenol, macitentan 10 mg was the only drug that showed a statistically significant reduction in hospitalization compared with placebo.
 - Compared with placebo, all drugs improved breathlessness (measured by BDI), PVR, mPAP, and cardiac index. However, statistically significant improvements were less consistent across drugs for improved BDI scores as compared with hemodynamic parameters and cardiac index.
 - HRQoL was poorly reported in most studies, using different instruments such as the Short-Form (36-Item) health survey (SF-36), the EuroQol 5-Dimensions Questionnaire (EQ-5D), Living with Pulmonary Hypertension questionnaire, Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire, Chronic Heart Failure Questionnaire, Nottingham Health Profile, and Dyspnea-Fatigue Rating. Overall, all drugs showed improvement in HRQoL compared with placebo. Statistically significant differences were not reached for bosentan.

Safety

- Safety data from the published studies included in this review were available only for total populations; i.e., including both treatment-naïve and treatment-experienced patients.
 - Serious adverse events (SAEs) were less frequent with macitentan (45% versus 55%), riociguat (11% versus 18%), ambrisentan (9% versus 16%), and tadalafil (9% versus 15%) compared with placebo. In contrast, treprostinil (62% versus 20%) had frequent SAEs related to injection site reactions. Bosentan, sildenafil, and epoprostenol showed no numerically notable differences in SAEs compared with placebo.

- Discontinuation of treatment was more frequent with treprostinil than placebo (7.7% versus 0.4%). This was mainly due to abdominal subcutaneous injection site pain. There was no apparent difference between other drugs and placebo with respect to discontinuation of treatment due to AEs.
- Common AEs compared with placebo:
 - Risk of liver toxicity: bosentan (12% versus 2%)
 - Risk of peripheral edema: riociguat (18% versus 11%), ambrisentan (22% versus 11%), bosentan (13% versus 8%), and treprostinil (9% versus 3%)
 - Risk of anemia: macitentan (13% versus 3%), riociguat (8% versus 2%), and ambrisentan (68% versus 17%)
 - Risk of hypotension: riociguat (10% versus 2%), epoprostenol (13% versus 0%), and treprostinil (5% versus 2%)
 - Epoprostenol and treprostinil were frequently associated with nausea, diarrhea, jaw pain, headache, and injection site reactions.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Results from the systematic review and NMA suggest that there were no significant differences in clinical worsening and FC worsening between drugs used to treat PAH as monotherapy. For FC improvement and 6MWD, epoprostenol appeared to be the most effective treatment option in improving clinical status, while there were no apparent differences among other treatments.

Addition of macitentan on PDE-5 inhibitor or prostanoids background therapy and addition of riociguat or tadalafil on ERA background therapy produce improvement in clinical worsening, FC improvement, FC worsening, and/or 6MWD compared with monotherapy. There were no differences between combination therapy of riociguat plus ERA and tadalafil plus ERA for all four clinical outcomes.

All drugs showed improvement in pulmonary hemodynamics and HRQoL compared with placebo. AEs were treatment specific and may be an important consideration in treatment selection.

Kommentare zum Review

- No head-to-head RCTs comparing the efficacy and safety of any of the drugs were identified for inclusion in the review.

Duo-Ji MM et al., 2017 [4].

Comparative efficacy and acceptability of endothelin receptor antagonists for pulmonary arterial hypertension: A network meta-analysis

Fragestellung

(...) no head-to-head comparison among the four ERA therapeutic drugs to indicate their differences in efficacy, tolerability and other clinical outcomes. Compared with traditional metaanalysis, network meta-analysis (NMA) provided us with a more comprehensive viewpoint which synthesizes both direct and indirect evidence. Therefore, a NMA was carried out in our study to compare the four drugs mentioned above so that the most appropriate and efficacious therapy for PAH patients can be identified.

Methodik

Population:

- patients had documented (WHO FC II, III, IV) symptomatic PAH, idiopathic PAH or PAH associated with other diseases

Intervention/Komparator

- any of bosentan, sitaxsentan macitentan, ambrisentan and placebo

Endpunkt:

- 6MWD, clinical worsening, serious adverse effects (SAE), death and all-cause discontinuation

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, and Cochrane Library (Suchzeitraum nicht angegeben)

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad Score

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 10 studies with a total number of 2172 patients

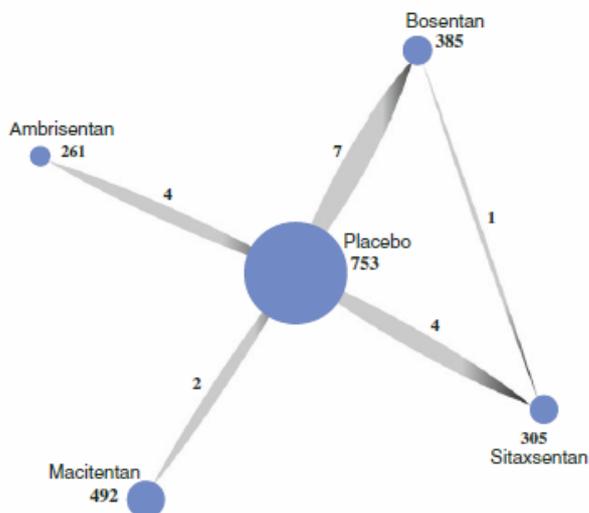


Fig. 2. Network diagram: each node represents a PAH therapy and the number between two nodes represents the number of study involved in the head-to-head comparison. The nodes correspond to each endothelin receptor antagonist to be compared in our network meta-analysis. The size of the node corresponds to the total number of patients for each endothelin receptor antagonist. Direct evidence is obtained from direct comparisons that are connected by solid lines. The width of the solid lines corresponds to the number of comparisons. Indirect evidence can be obtained from closed network. For instance, if both bosentan and ambrisentan are directly compared to placebo, Then, indirect comparisons can be made between bosentan and ambrisentan.

Qualität der Studien:

- All included studies achieved a Jadad score 3, thus the quality of included studies is plausible.

Studienergebnisse:

- All of the four PAH therapies significantly increased the average 6MWD in comparison to the placebo (P-value < 0.05).
- Moreover, bosentan and ambrisentan both showed significant association with a decrease in the risk of clinical worsening compared to placebo.
- Regarding of all-cause discontinuation, ambrisentan is the only therapy which was significantly associated with a risk decrease compared to placebo. However, there was no sufficient evidence suggesting significant difference in any efficacy or acceptability outcomes between any two of the PAH therapies (P-value > 0.05).

Anmerkung/Fazit der Autoren

Conclusively, ambrisentan could be considered as the most recommended ERAs for its remarkable performance in 6MWD, SAE and clinical worsening. Future studies adjusting for dosage and different PAH subtypes should be designed to confirm our conclusion.

Gao XF et al., 2017 [7].

Siehe auch Badiani B et al., 2016 [1].

Targeted drugs for pulmonary arterial hypertension: a network meta-analysis of 32 randomized clinical trials

Fragestellung

This network meta-analysis was conducted to comprehensively compare the efficacy of these targeted drugs for PAH.

Methodik

Population:

- PAH patients

Intervention/Komparator:

- at least one of the prostanoids (epoprostenol, iloprost, beroprost, and treprostinil), ERAs (bosentan, ambrisentan, and macitentan), PDE-5Is (sildenafil, tadalafil, and vardenafil), sGCS (riociguat), and combination therapy were used, regardless of drug dosage forms

Endpunkt:

- primär: 6-minute walk distance (6MWD)
- sekundär: mean pulmonary arterial pressure (mPAP), PVR, all-cause mortality, and clinical worsening events

Recherche/Suchzeitraum:

- Medline, the Cochrane Library, and other Internet sources were searched from January 1990 to December 2015.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad Score

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Thirty-two eligible trials including 6,758 patients were identified

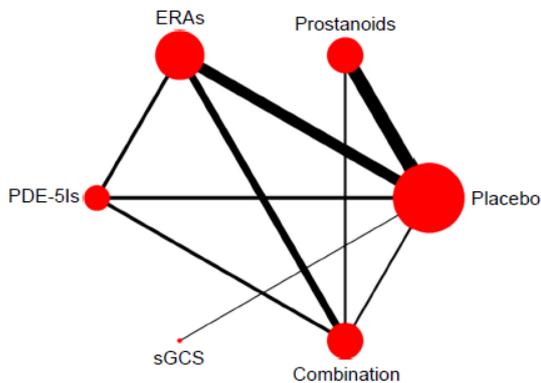


Figure 1 Network of available drugs for PAH.

Note: The size of nodes is proportional to the number of individuals randomized to each treatment, and the thickness of lines to the number of direct comparisons in trials.

Abbreviations: ERAs, endothelin receptor antagonists; PAH, pulmonary arterial hypertension; PDE-5Is, phosphodiesterase 5 inhibitors; sGCS, soluble guanylate cyclase stimulator.

Qualität der Studien:

- The quality of each study was good according to the Jadad score

Studienergebnisse:

- There was a statistically significant improvement in 6MWD, mean pulmonary arterial pressure, pulmonary vascular resistance, and clinical worsening events associated with each of the four targeted drugs compared with placebo.
- Combination therapy improved 6MWD by 20.94 m (95% confidence interval [CI]: 6.94, 34.94; P=0.003) vs prostanoids, and 16.94 m (95% CI: 4.41, 29.47; P=0.008) vs ERAs.
- PDE-5Is improved 6MWD by 17.28 m (95% CI: 1.91, 32.65; P=0.028) vs prostanoids, with a similar result with combination therapy.
- In addition, combination therapy reduced mean pulmonary artery pressure by 3.97 mmHg (95% CI: -6.06, -1.88; P,0.001) vs prostanoids, 8.24 mmHg (95% CI: -10.71, -5.76; P,0.001) vs ERAs, 3.38 mmHg (95% CI: -6.30, -0.47; P=0.023) vs PDE-5Is, and 3.94 mmHg (95% CI: -6.99, -0.88; P=0.012) vs sGCS.
- There were no significant differences in all-cause mortality and severe adverse events between prostanoids, ERAs, PDE-5Is, sGCS, combination therapy, and placebo.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, this network meta-analysis suggests that all targeted drugs for PAH are associated with improved clinical outcomes, especially combination therapy. However, all these drugs seem to show less favorable effects on survival in the short-term follow-up, suggesting further clinical trials are required.

Kommentare zum Review

- *different clinical worsening events definition used in the studies*

- *no publication bias evaluation in the present study*
- *not enough data about PAH-related SAEs and treatment-related SAEs in most of the enrolled studies*
- *follow-up period in all enrolled studies was relatively different for comparison of targeted drugs*

Lin H et al., 2018 [19].

Efficacy and tolerability of pharmacological interventions for pulmonary arterial hypertension: A network meta-analysis

Fragestellung

network meta-analysis (NMA) to compare the efficacy and tolerability of various therapies and combinations for pulmonary arterial hypertension (PAH).

Methodik

Population:

- PAH patients

Intervention/Komparator:

- any of the 5 medications in separate (ERA, GCS, PDE-5Is, PGI, and PRA) or in combination

Endpunkt:

- 6 min walking distance (6MWD), functional class amelioration (FCA), death, clinical worsening (CW), serious adverse effects (SAEs), withdrawal, pulmonary vascular resistance (PVR), mean pulmonary artery pressure (mPAP), cardiac index (CI), and mean right atrial pressure (mRAP)

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, and Cochrane Library. The search was finalized in April 2017.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad Score

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 43 RCTs with 9200 patients

Charakteristika der Population:

-

Qualität der Studien:

- All studies were of good quality

Studienergebnisse:

- In current study, 6MWD, FCA, CW, death, PVR, mPAP, CI, and mRAP were considered as efficacy outcomes:

- EAP (MD = 53.26, 95% CrIs = 36.31–70.81), ERA (MD = 30.67, 95% CrIs = 21.45–41.06), PDE-5Is (MD = 29.02, 95% CrIs = 14.41–43.87), and GCS (MD = 25.13, 95% CrIs = 7.75–43.51) performed better than placebo in 6MWD. Performance of EAP is significantly better than ERA (MD = 22.60, 95% CrIs = 6.42–38.40), GCS (MD = 28.16, 95% CrIs = 3.17–52.65), PAP (MD = 61.02, 95% CrIs = 29.66–91.77), PGI (MD = 33.09, 95% CrIs = 12.05–53.48), and PDE-5Is (MD = 24.19, 95% CrIs = 7.82–40.98).
- As for CW and FCA, indicated a desirable performance of EAP (OR = 0.11, 95% CrIs = 0.02–0.57; OR = 0.21, 95% CrIs = 0.06–0.78), ERA (OR = 0.36, 95% CrIs = 0.19–0.60; OR = 0.36, 95% CrIs = 0.17–0.76), and PAE (OR = 0.19, 95% CrIs = 0.05–0.76; OR = 0.08, 95% CrIs = 0.01–0.48) when compared with placebo. PAP (OR = 0.17, 95% CrIs = 0.03–0.79) and PDE-5Is (OR = 0.40, 95% CrIs = 0.15–0.98) also had a lower risk in CW compared with placebo.
- PAP performed better than EAP (OR = 0.07, 95% CrIs = 0.01–0.73), ERA (OR = 0.09, 95% CrIs = 0.01–0.81), placebo (OR=0.06, 95% CrIs=0.01–0.47), PDE-5Is (OR=0.06, 95% CrIs = 0.01–0.60), PGI (OR = 0.11, 95% CrIs = 0.01–0.80), and PRA (OR = 0.04, 95% CrIs = 0.01–0.16) with respect to death.

Supplementary efficacy endpoints:

- The treatment comparisons revealed that only ERA (MD = -0.43, 95% CrIs = -0.79 to -0.10) turned out to be more effective than placebo in CI.
- As for PVR, placebo also showed a lower resistance drop compared with EAP (MD = -496.4, 95% CrIs = -887.71 to -102.98), ERA (MD = -390.91, 95% CrIs = -575.13 to -210.77), PAE (MD = -496.74, 95% CrIs = -767.76 to -236.19), and PGI (MD = -375.12, 95% CrIs = -529.30 to -221.60). In addition, PDE-5Is (MD = -345.15, 95% CrIs = -660.4–28.97) was inferior to PAE in PVR.
- When it came to mRAP, the right atrial pressure decrease of placebo (MD = 3.31, 95% CrIs = 0.98–5.83) and PRA (MD = 6.52, 95% CrIs = 1.05–12.16) was lower than ERA. EAP (MD = -8.9, 95% CrIs = -14.62 to -2.98), ERA (MD = -4.92, 95% CrIs = -7.35 to -2.08), GCS (MD = -3.74, 95% CrIs = -7.43 to -0.20), PDE-5Is (MD = -3.41, 95% CrIs = -5.77 to -0.70), and PAE (MD = -10.78, 95% CrIs = -14.94 to -6.70) were more efficient than placebo due to their lower pulmonary artery pressure in mPAP. Similarly, PAE was superior to ERA (MD = -4.92, 95% CrIs = -7.35 to -2.08), GCS (MD = -3.74, 95% CrIs = -7.43 to -0.20), PDE-5Is (MD = -7.38, 95% CrIs = -12.45 to -2.73), and PGI (MD = -8.88, 95% CrIs = -12.70 to -4.67) regarding mPAP reduction.

Tolerability

- The withdrawal risk of PGI was obviously higher than ERA (OR = 1.84, 95% CrIs = 1.11–3.10) and placebo (OR = 1.43, 95% CrIs = 1.01–1.97). Besides, no differences in other comparisons reached a significant level. Similarly, no statistical significance was found in SAEs.

Relative ranking analysis

- A series of ranking possibilities for different treatments were shown in SUCRA and cluster plots: EAP and PAE showed advantageous efficacy over other treatments with high probabilities regarding 6MWD (94%, 76%), FCA (63%, 87%), CW (88%, 75%), PVR (79%, 83%), and mPAP (85%, 95%). PAP seemingly performed well in CW (79%) and death (96%). Moreover, PDE-5Is could be considered as the safest intervention among the 9 therapies with respect to SAEs (82%).

- The cluster analysis was calculated to categorize the therapies into different groups in view of different combinations of certain outcomes. It can be concluded that PAE and PDE-5Is performed better than others when taking 6MWD and FCA into account at the same time. EAP, PAE, ERA, and PDE-5Is turned out to be more efficacious than the other treatments when it comes to 6MWD and CW. A similar pattern was observed when evaluating FCA and CW, among which EAP and PAE are the top 2 treatments. While considering 6MWD and death simultaneously, PAE and ERA ranked high.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Overall, we recommend EAP as the optimal choice for patients with PAH in clinical practice and PAE as suboptimal in view of their desirable performance in efficacy. Most of the combination therapies performed better than monotherapies.

Kommentare zum Review

- *sample sizes of each RCT included ranging from 18 to 1156*
- *analysis of tolerability outcomes is of questionable validity as clinical and hemodynamic backgrounds vastly differ among numerous trials*

3.4 Leitlinien

Taichman DB et al., 2014 [22].

American College of Chest Physicians (CHEST)

Pharmacologic therapy for pulmonary arterial hypertension in adults: CHEST guideline and expert panel report.

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Key questions:

- “For patients with PAH, what are the comparative effectiveness and safety of monotherapy or combination therapy for PAH using calcium channel blockers (CCB), prostanoids, endothelin antagonists, or phosphodiesterase inhibitors on intermediate-term and long-term patient outcomes?”
- “For patients with PAH, what are the comparative effectiveness and safety for PAH using macitentan or riociguat on intermediate-term and long-term patient outcomes?”

Methodik

Grundlage der Leitlinie

Systematic Search:

- MEDLINE, EMBASE and Cochrane Library: 1990 to April 2013 for CCBs, prostanoids, endothelin antagonists, PDE-inhibitors *
- MEDLINE and Cochrane Library: 2003-October 2013 for macitentan and riociguat
- RCTs
- published in English language
- *based on AHRQ- Comparative Effectiveness Report (McCrary et al . Pulmonary Arterial Hypertension: Screening, Management, and Treatment. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2013.)

Cochrane Risk of Bias tool for critical appraisal of studies

Evaluating Body of Evidence using GRADE

LoE

CHEST grading system: A, B, C or Insufficient

- based on the evidence level of the body of literature supporting each intervention and outcome comparison.
- (C= 2 or more studies addressing a particular intervention and outcome; ‘insufficient’ only 1 study available)
- Downgrading from higher evidence levels into an “Insufficient” level of evidence if indicated by domains set forth by a GRADE methodologic approach.

GoR

- LoE A, B or C→ evidence-based recommendations
- LoE insufficient→ a consensus statement “CB”
- Grading of recommendation:
 - 1 (‘we recommend’) or

- 2 ('we suggest')

A) Patients With WHO FC II Symptoms:

For treatment naive PAH patients with WHO FC II symptoms who are not candidates for, or who have failed CCB therapy, we advise monotherapy be initiated with a currently approved endothelin receptor antagonist (ETRA), phosphodiesterase-5 (PDE5) inhibitor, or the soluble guanylate cyclase stimulator riociguat. More specifically in these patients:

- We recommend ambrisentan to improve 6-min walk distance (6MWD) (Grade 1C).
- We suggest bosentan to delay time to clinical worsening (Grade CB) and improve cardiopulmonary hemodynamics.
- We suggest macitentan to delay the time to clinical worsening (Grade CB).
- We recommend sildenafil to improve 6MWD (Grade 1C).
- We suggest tadalafil to improve 6MWD (Grade CB).
- We suggest riociguat to improve 6MWD (Grade CB), improve WHO FC (Grade CB), delay the time to clinical worsening (Grade CB) and improve cardiopulmonary hemodynamics.
- We suggest also that parenteral or inhaled prostanoids not be chosen as initial therapy for treatment naive PAH patients with WHO FC II symptoms or as second line agents for PAH patients with WHO FC II symptoms who have not met their treatment goals (Grade CB).

Evidenzgrundlage:

- Direct comparisons of available oral therapies for PAH monotherapy for treatment-naive patients have not been performed □ no recommendations or suggestions of one agent, or class of agent, over another.
- RCTs mostly included patients with PAH WHO FC III; only about one-third of the patients were FC II at baseline; total number of FC II patients in all studies is small.

Endothelin Receptor Antagonists:

29. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2001; 358 (9288): 1119 - 1123.

30. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2002; 346 (12): 896 - 903.

31. Galiè N, Beghetti M, Gatzoulis MA, et al; Bosentan Randomized Trial of Endothelin Antagonist Therapy-5 (BREATHE-5) Investigators. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo controlled study. *Circulation*. 2006; 114 (1): 48 - 54.

32. Galiè N, Rubin LJ, Hooper M, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2008; 371 (9630): 2093 – 2100.

33. Galiè N, Olschewski H, Oudiz RJ, et al; Ambrisentan in Pulmonary Arterial Hypertension, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Efficacy Studies (ARIES) Group. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation*. 2008; 117 (23): 3010 – 3019.

34. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al; SERAPHIN Investigators. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013; 369 (9): 809 – 818.

- Bosentan: 4 double-blind placebo-controlled RCTs show improvements in exercise capacity, hemodynamics, and time to clinical worsening, with a significantly decreased hazard for hospitalization compared with placebo; AEs associated with bosentan treatment included abnormal liver function tests, peripheral edema, palpitations, and chest pain
 - a) patients with WHO FC III or IV (n=29)
 - b) patients with WHO FC III or IV (n=213)
 - c) patients with WHO FC III Eisenmenger syndrome (n=54)

d) WHO FC II patients (n=185)

- Ambrisentan: 2 concurrent, double-blind, placebo-controlled RCTs show improvement in exercise capacity and time to clinical worsening, no significant differences in death and hospitalization rates compared with placebo
 - a) ARIES-1 with 32% patients in WHO FC II, 58% III, 7% IV, and 2.5% I; (n=202)
 - b) ARIES-2 with 45% patients in WHO FC II, 52% III, 2% IV, and 2% I; (n=192)
- Macitentan: 1 multicenter, double-blind, placebo-controlled, event-driven, phase 3 RCT (n=742);
 - Patients with WHO FC II, III, or IV; 60% of patients were on PDE5, oral or inhaled prostanoids, CCBs, or I-arginine.
 - composite primary end point: the time from the initiation of treatment to the first event related to PAH (worsening of PAH, initiation of treatment with IV or subcutaneous prostanoids, lung transplantation, or atrial septostomy) or death from any cause up to the end of treatment;

results for primary endpoint 3-mg macitentan vs placebo:HR 0.70 (97.5% CI, 0.52-0.96; P =0.01) / 10-mg macitentan vs placebo HR 0.55 (97.5% CI, 0.39-0.76; P <0.001).

Phosphodiesterase Type-5 Inhibitors

35. Galiè N , Ghofrani HA , Torbicki A , et al ; Sildenafil I Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group . Sildenafil Icitrate therapy for pulmonary arterial hypertension . N Engl J Med. 2005 ; 353 (20): 2148 - 2157 .
 36. Galiè N , Brundage BH , Ghofrani HA , et al ; Pulmonary Arterial Hypertension and Response to Tadalafil I (PHIRST) Study Group. Tadalafil I therapy for pulmonary arterial hypertension [published correction appears in Circulation . 2011;124(10):e279]. Circulation . 2009 ; 119 (22): 2894 – 2903.

- Sildenafil: 1 placebo controlled RCT (n=278)
 - treatment naïve patients with WHO FC II or III
 - results:placebo-adjusted increase in the 6MWD: significant improvement
 - significant greater proportion of patients with an at least 1 WHO FC class improvement in sildenafil groups vs placebo
 - no difference in the number of clinical worsening events
- Tadalafil: 1 placebo-controlled RCT (n=405)
 - 50% treatment naive and 50% background therapy with an ETRA that was continued during the study
 - Primary endpoint: placebo-adjusted increase in 6MWD
 - Results for 40 mg tadalafil :mean increases in 6MWD from baseline:
 - 24 m for patients in WHO FC I or II
 - 36 m for patients in WHO FC III or IV
 - Data are not available to compare the effect in treatment-naive patients in WHO FCs II and III.
 - no differences in the proportions of patients with improved or worsened WHO FC among the tadalafil or placebo groups

Prostanoids

37. Barst RJ , Rubin LJ , Long WA , et al ; Primary Pulmonary Hypertension Study Group. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension . N Engl J Med. 1996; 334 (5): 296 – 301.

38. Badesch DB , Tapson VF , McGoon MD , et al . Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* . 2000 ; 132 (6): 425 – 434.
39. Hiremath J , Th anikachalam S , Parikh K , et al . Exercise improvement and plasma biomarker changes with intravenous treprostinil therapy for pulmonary arterial hypertension: a placebo-controlled trial . *J Heart Lung Transplant* . 2010 ; 29 (2): 137 – 149.
40. Simonneau G , Barst RJ , Galie N , et al ; Treprostinil Study Group . Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial . *Am J Respir Crit Care Med* . 2002 ; 165 (6): 800 - 804 .
41. Olschewski H , Simonneau G , Galie N , et al ; Aerosolized Iloprost Randomized Study Group . Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension . *N Engl J Med* . 2002 ; 347 (5): 322 - 329 .

- Epoprostenol: 2 open-label RCTs support treatment benefits of this therapy in patients with IPAH as well as in systemic sclerosis-associated PAH
 - 1 RCT (n=81) comparing continuous IV infusion of epoprostenol plus conventional therapy (including oral vasodilators [CCBs], anticoagulation, diuretic, digoxin, and oxygen) with conventional therapy alone) in patients with severe IPAH (WHO FC III or IV) shows improvements in indices of exercise, quality of life, hemodynamics, and survival
 - 1 RCT comparing long-term IV epoprostenol treatment in patients with PAH occurring in association with the systemic sclerosis spectrum of disease showed improvement in exercise capacity and hemodynamics.
- Treprostinil: placebo-controlled, double blind RCTs on IV treprostinil and subcutaneous treprostinil and a nonblinded, placebo-controlled randomized trial of inhaled iloprost supported treatment benefits with based on 6MWD and show improvements in hemodynamics vs placebo
 - RCT (n=44) with treatment-naive PAH FC III and IV patients
 - RCT (n=470) with patients with PAH FC II, III, or IV
- Iloprost: 1 double-blind, placebo-controlled, multicenter RCT (n=146)
 - composite primary end point: 10% improvement in the 6MWD and WHO FC improvement in the absence of clinical deterioration or death
 - results: significant difference in primary endpoint (17% intervention vs 5% placebo)
 - AE more commonly reported with the use of IV epoprostenol or treprostinil than placebo (headache, jaw pain, diarrhea, abdominal pain, anorexia, vomiting, photosensitivity, cutaneous flushing, and arthralgias)

B) Patients with WHO FC III Symptoms:

- For treatment-naive PAH patients with WHO FC III symptoms who are not candidates for, or who have failed CCB therapy, we advise monotherapy be initiated with a currently approved ETRA, a PDE5 inhibitor, or the soluble guanylate cyclase stimulator riociguat. More specifically in these patients:
 - We recommend the use of bosentan to improve 6MWD (Grade 1B).
 - We suggest the use of bosentan to decrease hospitalizations related to PAH in the short-term (Grade 2C), and to improve cardiopulmonary hemodynamics.
 - We recommend the use of ambrisentan to improve 6MWD (Grade 1C).
 - We suggest macitentan to improve WHO FC (Grade CB) and delay the time to clinical worsening (Grade CB).
 - We recommend the use of sildenafil to improve 6MWD (Grade 1C) and to improve WHO FC (Grade CB). We suggest the use of sildenafil to improve cardiopulmonary hemodynamics.

- We suggest the use of tadalafil to improve 6MWD (Grade CB), to improve WHO FC (Grade CB), to delay time to clinical worsening (Grade CB) and to improve cardiopulmonary hemodynamics.
- We suggest riociguat to improve 6MWD (Grade CB), improve WHO FC (Grade CB), delay the time to clinical worsening (Grade CB) and improve cardiopulmonary hemodynamics.

Evidenz

- Direct comparisons of available oral therapies for PAH monotherapy for treatment-naive patients have not been performed □ no recommendations or suggestions of one agent, or class of agent, over another.
- Evidenz zu einzelnen Medikamenten siehe A) "Patients With WHO FC II Symptoms"

C) Patients with WHO FC IV Symptoms:

- For treatment naive PAH patients in WHO FC IV, we advise initiation of monotherapy with a parenteral prostanoid agent. More specifically in these patients:
- We suggest continuous IV epoprostenol to improve WHO FC (Grade CB), improve 6MWD (Grade CB), and improve cardiopulmonary hemodynamics.
- We suggest continuous IV treprostinil to improve 6MWD (Grade CB).
- We suggest continuous subcutaneous treprostinil to improve 6MWD (Grade CB) and improve cardiopulmonary hemodynamics.

Evidenz:

- Siehe Evidenz zu A) "Patients With WHO FC II Symptoms"
- Most experts consider IV epoprostenol the therapy of choice for WHO FC IV patients based on extensive clinical experience and the findings of improved survival in a single study [37]
- RCT data [39] are limited, but considerable clinical experience supports the exercise benefits of IV treprostinil. Data suggest that this therapy may have a greater risk of catheter-associated infection (with both gram-positive and gram-negative organisms) than IV epoprostenol, and it may require higher doses (ng/kg/min) to achieve comparable efficacy.

D) PAH Patients on Established PAH-Specific Therapy:

- In PAH patients initiating therapy with IV epoprostenol, we suggest against the routine simultaneous initiation of bosentan (Grade CB).

For WHO FC III or IV PAH patients with unacceptable clinical status despite established PAH-specific monotherapy, we advise addition of a second class of PAH therapy to improve exercise capacity. Such patients are ideally evaluated at centers with expertise in the evaluation and treatment of complex patients with PAH. More specifically:

- In patients with PAH who remain symptomatic on stable doses of an ETRA or a PDE5 inhibitor, we suggest the addition of inhaled iloprost to improve 6MWD (Grade CB).
- In patients with PAH who remain symptomatic on stable doses of an ETRA or a PDE5 inhibitor, we recommend the addition of inhaled treprostinil to improve 6MWD (Grade 1C)
- In PAH patients who remain symptomatic on stable doses of established IV epoprostenol, we suggest the addition of sildenafil or up titration of epoprostenol to improve 6MWD (Grade CB).
- In patients with PAH who remain symptomatic on stable doses of bosentan, ambrisentan or an inhaled prostanoid, we suggest the addition of the soluble guanylate cyclase stimulator

riociguat to improve 6MWD (Grade CB), WHO FC (Grade CB) and cardiopulmonary hemodynamics and to delay the time to clinical worsening (Grade CB).

- In patients with PAH who remain symptomatic on stable doses of a PDE5 inhibitor or an inhaled prostanoid we suggest macitentan to improve 6MWD (Grade CB), WHO FC (Grade CB) and to delay the time to clinical worsening (Grade CB).

Evidenz

Combination Therapy for the Initial Treatment of Patients with PAH With FC III or IV Symptoms:

47. Humbert M , Barst RJ , Robbins IM , et al . Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2 . Eur Respir J . 2004 ; 24 (3) : 353 - 359.

- 1 RCT (n=33) comparing initiation of IV epoprostenol combined with bosentan with epoprostenol + placebo
 - Patients with WHO FC III or IV
 - Improvement of 6MWD, WHO FC, and total pulmonary resistance in both groups, no significant difference in the primary outcome of change in total pulmonary resistance from baseline to 16 weeks in the epoprostenol/ bosentan group vs the poprostenol/placebo group; more SAEs in combination therapy group.

Addition of Inhaled Prostanoid to Stable Oral Monotherapy:

67. McLaughlin VV , Oudiz RJ , Frost A , et al . Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension . Am J Respir Crit Care Med . 2006 ; 174 (11): 1257 – 1263.

68. Benza RL , Seeger W , McLaughlin VV , et al . Long-term effects of inhaled treprostinil in patients with pulmonary arterial hypertension: the Treprostinil Sodium Inhalation Used in the Management of Pulmonary Arterial Hypertension (TRIUMPH) study open-label extension . J Heart Lung Transplant . 2011 ; 30 (12) : 1327 – 1333.

- 2 RCTs compared addition of inhaled prostanoid against an inhaled placebo in patients with PAH on stable monotherapy with an ETRA or PDE5 inhibitor:
 - a) RCT (n=235); patients with WHO FC III (98%) or IV treated for at least 3 months with bosentan (70%) or sildenafil (30%); Inhaled treprostinil improved exercise capacity and quality of life and was safe and well tolerated.
 - b) RCT (n=67); patients with PAH who remained symptomatic (94% FC III) despite bosentan therapy ; inhaled iloprost showed a tendency for improved exercise capacity compared with placebo and significant improvement in WHO FC and in the occurrence of worsening events and was safe and well tolerated.

Addition of Sildenafil to Stable IV Epoprostenol:

48. Simonneau G , Rubin LJ , Galiè N , et al ; PACES Study Group. Addition of sildenafil I to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized trial. Ann Intern Med . 2008; 149 (8) : 521 – 530.

- 1 RCT (n=267); patients with PAH, most with WHO FC II (25%) or III (65%) symptoms and a 6MWD of 100 to 450 m while treated with stable doses of IV epoprostenol; shows improvements in 6MWD, hemodynamics and time to clinical worsening; higher risk of headaches and dyspepsia.

Addition of a Long-Acting PDE5 Inhibitor to Stable Background Therapy with an ETRA:

36. Galiè N , Brundage BH , Ghofrani HA , et al ; Pulmonary Arterial Hypertension and Response to Tadalafil I (PHIRST) Study Group. Tadalafil I therapy for pulmonary arterial hypertension [published correction appears in Circulation. 2011;124(10):e279]. Circulation . 2009 ; 119 (22) : 2894 – 2903.

- Tadalafil: 1 placebo-controlled RCT (n=405)

- 50% treatment naive and 50% background therapy with an ETRA (bosentan) that was continued during the study
- Although tadalafil 40 mg daily provided clinical benefit in patients as monotherapy, data did not support additional benefit of the combination of tadalafil on background bosentan therapy.

For WHO FC III or IV PAH patients with unacceptable or deteriorating clinical status despite established PAH-specific therapy with two classes of PAH pharmacotherapy, we suggest addition of a third class of PAH therapy (Grade CB).

Evidenz

- Data from RCTs not available to inform the addition of a third pharmacologic class of PAH medication; however, addition of a third class of PAH medication usually indicates poor functional status. In this setting, treatment with a parenteral prostanoid therapy must be considered.

Galie N et al., 2016 [6].

The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS)

2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Treatment recommendations for PH

Methodik

Grundlage der Leitlinie

Members of this Task Force were selected by the ESC and ERS to represent professionals involved with the medical care of patients with this pathology. Selected experts in the field undertook a comprehensive review of the published evidence for management (including diagnosis, treatment, prevention and rehabilitation) of a given condition according to ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) policy and approved by the ERS. A critical evaluation of diagnostic and therapeutic procedures was performed, including assessment of the risk–benefit ratio. Estimates of expected health outcomes for larger populations were included, where data exist. The level of evidence and the strength of the recommendation of particular management options were weighed and graded according to predefined scales, as outlined in Tables 1 and 2. A systematic literature review was performed from MEDLINE to identify new studies published since 2009 concerning the topic of PH. The experts of the writing and reviewing panels provided declaration of interest forms for all relationships that might be perceived as real or potential sources of conflicts of interest.

LoE

Table 2 Level of evidence

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

GoR

Table I Classes of recommendations

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

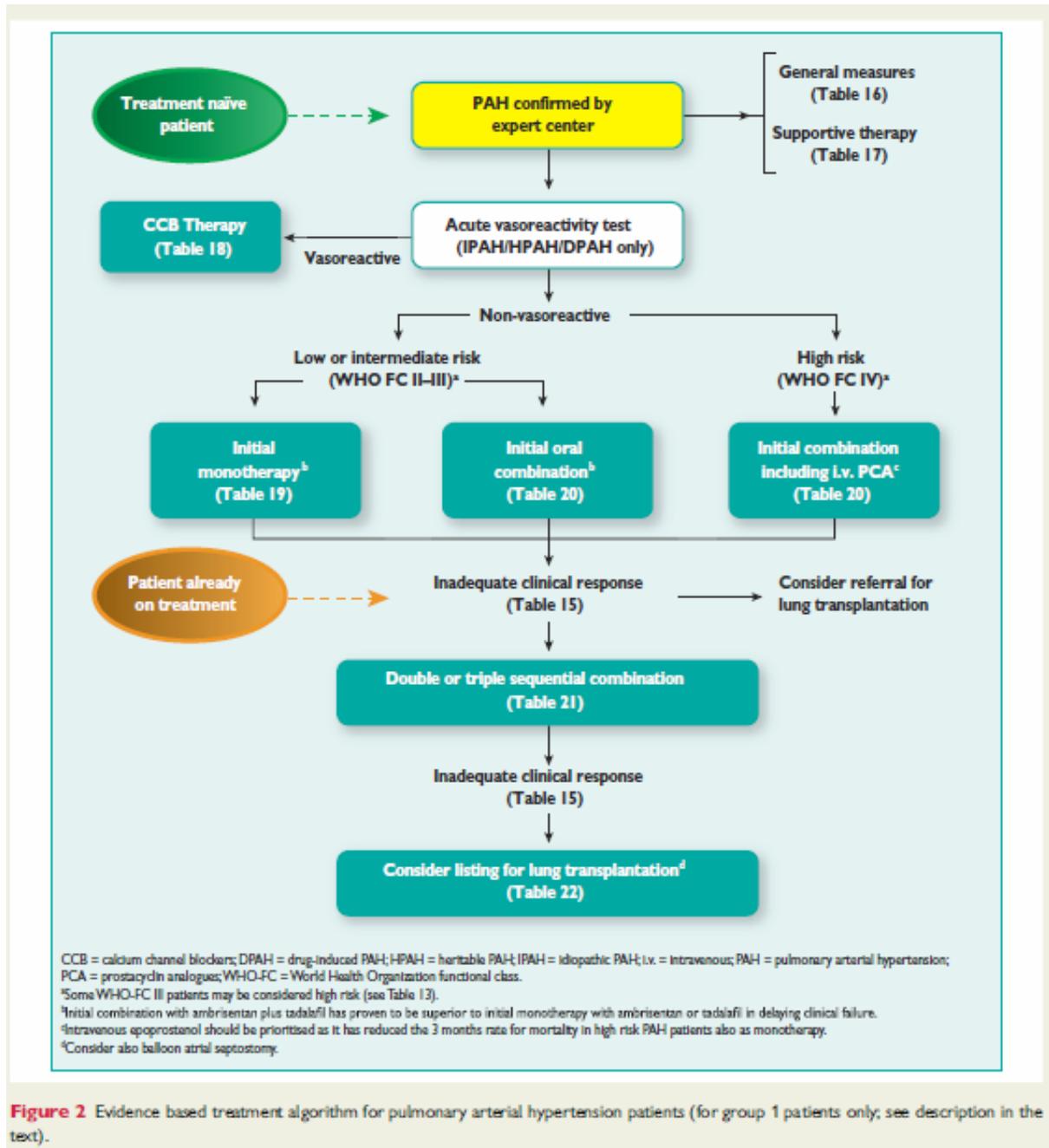
6.3 Therapy

The therapy for PAH patients has evolved progressively in the past decade, increasing in complexity and in evidence for efficacy. The treatment process of PAH patients cannot be considered as a mere prescription of drugs, but is characterised by a complex strategy that includes the initial evaluation of severity and the subsequent response to treatment.

The current treatment strategy for PAH patients can be divided into three main steps:

- (1) The initial approach includes general measures (physical activity and supervised rehabilitation, pregnancy, birth control and post-menopausal hormonal therapy, elective surgery, infection prevention, psychosocial support, adherence to treatments, genetic counselling and travel), supportive therapy (oral anticoagulants, diuretics, O₂, digoxin), referral to expert centres and acute vasoreactivity testing for the indication of chronic CCB therapy.
- (2) The second step includes initial therapy with high-dose CCB in vasoreactive patients or drugs approved for PAH in non-vasoreactive patients according to the prognostic risk (Table 13) of the patient and the grade of recommendation and level of evidence for each individual compound or combination of compounds.

- (3) The third part is related to the response to the initial treatment strategy; in the case of an inadequate response, the role of combinations of approved drugs and lung transplantation are proposed.



6.3.2 Supportive therapy

Table 17 Recommendations for supportive therapy

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref. ^c
Diuretic treatment is recommended in PAH patients with signs of RV failure and fluid retention	I	C	178
Continuous long-term O ₂ therapy is recommended in PAH patients when arterial blood O ₂ pressure is consistently <8 kPa (60 mmHg) ^d	I	C	179
Oral anticoagulant treatment may be considered in patients with IPAH, HPAH and PAH due to use of anorexigens	IIb	C	84,171, 175–177
Correction of anaemia and/or iron status may be considered in PAH patients	IIb	C	184
The use of angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin-2 receptor antagonists, beta-blockers and ivabradine is not recommended in patients with PAH unless required by co-morbidities (i.e. high blood pressure, coronary artery disease or left heart failure)	III	C	

HPAH = heritable pulmonary arterial hypertension; IPAH = idiopathic pulmonary arterial hypertension; O₂ = oxygen; PAH = pulmonary arterial hypertension; RV = right ventricular.

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

^cReference(s) supporting recommendations.

^dSee also recommendations for PAH associated with congenital cardiac shunts.

6.3.3 Specific drug therapy

Table 18 Recommendations for calcium channel blocker therapy in patients who respond to the acute vasoreactivity test

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref. ^c
High doses of CCBs are recommended in patients with IPAH, HPAH and DPAH who are responders to acute vasoreactivity testing	I	C	84,85
Close follow-up with complete reassessment after 3–4 months of therapy (including RHC) is recommended in patients with IPAH, HPAH and DPAH treated by high doses of CCBs	I	C	84,85
Continuation of high doses of CCBs is recommended in patients with IPAH, HPAH and DPAH in WHO-FC I or II with marked haemodynamic improvement (near normalization)	I	C	84,85
Initiation of specific PAH therapy is recommended in patients in WHO-FC III or IV or those without marked haemodynamic improvement (near normalization) after high doses of CCBs	I	C	84,85
High doses of CCBs are not indicated in patients without a vasoreactivity study or non-responders unless standard doses are prescribed for other indications (e.g. Raynaud's phenomenon)	III	C	

CCB = calcium channel blocker; DPAH = drug-induced PAH; HPAH = heritable PAH; IPAH = idiopathic PAH; PAH = pulmonary arterial hypertension; RHC = right heart catheterization; RV = right ventricular; WHO-FC = World Health Organization functional class.



Table 19 Recommendations for efficacy of **drug monotherapy** for pulmonary arterial hypertension (group 1) according to World Health Organization functional class. The sequence is by pharmacological group, by rating and by alphabetical order

Measure/treatment		Class ^a -Level ^b						Ref. ^c	
		WHO-FC II		WHO-FC III		WHO-FC IV			
Calcium channel blockers		I	C ^d	I	C ^d	-	-	84,85	
Endothelin receptor antagonists	Ambrisentan	I	A	I	A	IIb	C	194	
	Bosentan	I	A	I	A	IIb	C	196–200	
	Macitentan ^e	I	B	I	B	IIb	C	201	
Phosphodiesterase type 5 inhibitors	Sildenafil	I	A	I	A	IIb	C	205–208	
	Tadalafil	I	B	I	B	IIb	C	211	
	Vardenafil ^e	IIb	B	IIb	B	IIb	C	212	
Guanylate cyclase stimulators	Riociguat	I	B	I	B	IIb	C	214	
Prostacyclin analogues	Epoprostenol	Intravenous ^e	-	-	I	A	I	A	220–222
		Iloprost	Inhaled	-	-	I	B	IIb	C
	Intravenous ^g	-		-	IIa	C	IIb	C	232
	Treprostinil	Subcutaneous	-	-	I	B	IIb	C	233
		Inhaled ^g	-	-	I	B	IIb	C	237
		Intravenous ^f	-	-	IIa	C	IIb	C	234
		Oral ^g	-	-	IIb	B	-	-	238–240
	Beraprost ^g	-	-	IIb	B	-	-	218	
IP receptor agonists	Selexipag (oral) ^g	I	B	I	B	-	-	241,248	

EMA = European Medicines Agency; PAH = pulmonary arterial hypertension; RCT = randomized controlled trial; WHO-FC = World Health Organization functional class.

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

^cReference(s) supporting recommendations.

^dOnly in responders to acute vasoreactivity tests = class I, for idiopathic PAH, heritable PAH and PAH due to drugs; class IIa, for conditions associated with PAH.

^eTime to clinical worsening as primary endpoint in RCTs or drugs with demonstrated reduction in all-cause mortality.

^fIn patients not tolerating the subcutaneous form.

^gThis drug is not approved by the EMA at the time of publication of these guidelines.



Table 20 Recommendations for efficacy of initial drug combination therapy for pulmonary arterial hypertension (group 1) according to World Health Organization functional class. Sequence is by rating

Measure/ treatment	Class ^a -Level ^b						Ref. ^c
	WHO-FC II		WHO-FC III		WHO-FC IV		
Ambrisentan + tadalafil ^d	I	B	I	B	IIb	C	247
Other ERA + PDE-5i	IIa	C	IIa	C	IIb	C	-
Bosentan + sildenafil + i.v. epoprostenol	-	-	IIa	C	IIa	C	246
Bosentan + i.v. epoprostenol	-	-	IIa	C	IIa	C	198, 245
Other ERA or PDE-5i + s.c. treprostinil			IIb	C	IIb	C	-
Other ERA or PDE-5i + other i.v. prostacyclin analogues			IIb	C	IIb	C	-

ERA = endothelin receptor antagonist; i.v. = intravenous;
PDE-5i = phosphodiesterase type 5 inhibitor; RCT = randomized controlled trial;
s.c. = subcutaneous; WHO-FC = World Health Organization functional class.

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

^cReference(s) supporting recommendations.

^dTime to clinical failure as primary endpoint in RCTs or drugs with demonstrated reduction in all-cause mortality (prospectively defined).

Table 21 Recommendations for efficacy of sequential drug combination therapy for pulmonary arterial hypertension (group 1) according to World Health Organization functional class. Sequence is by rating and by alphabetical order

Measure/ treatment	Class ^a -Level ^b						Ref. ^c
	WHO-FC II		WHO-FC III		WHO-FC IV		
Macitentan added to sildenafil ^d	I	B	I	B	IIa	C	201
Riociguat added to bosentan	I	B	I	B	IIa	C	214
Selexipag ^e added to ERA and/or PDE-5i ^d	I	B	I	B	IIa	C	241, 248
Sildenafil added to epoprostenol	-	-	I	B	IIa	B	209
Treprostinil inhaled added to sildenafil or bosentan	IIa	B	IIa	B	IIa	C	237
Iloprost inhaled added to bosentan	IIb	B	IIb	B	IIb	C	230, 231
Tadalafil added to bosentan	IIa	C	IIa	C	IIa	C	211
Ambrisentan added to sildenafil	IIb	C	IIb	C	IIb	C	249
Bosentan added to epoprostenol	-	-	IIb	C	IIb	C	250
Bosentan added to sildenafil	IIb	C	IIb	C	IIb	C	251, 252
Sildenafil added to bosentan	IIb	C	IIb	C	IIb	C	252
Other double combinations	IIb	C	IIb	C	IIb	C	-
Other triple combinations	IIb	C	IIb	C	IIb	C	-
Riociguat added to sildenafil or other PDE-5i	III	B	III	B	III	B	215

EMA = European Medicines Agency; ERA = endothelin receptor antagonist; PAH = pulmonary arterial hypertension; PDE-5i = phosphodiesterase type 5 inhibitor; RCT = randomized controlled trial; WHO-FC = World Health Organization functional class.

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

^cReference(s) supporting recommendations.

^dTime to clinical worsening as primary endpoint in RCTs or drugs with demonstrated reduction in all-cause mortality (prospectively defined).

^eThis drug was not approved by the EMA at the time of publication of these guidelines.

Table 22 Recommendations for efficacy of intensive care unit management, balloon atrial septostomy and lung transplantation for pulmonary arterial hypertension (group 1) according to World Health Organization functional class

Measure/ treatment	Class ^a -Level ^b				Ref. ^c		
	WHO-FC II	WHO-FC III	WHO-FC IV	WHO-FC IV			
Hospitalization in ICU is recommended in PH patients with high heart rate (>110 beats/min), low blood pressure (systolic blood pressure <90 mmHg), low urine output and rising lactate levels due or not due to co-morbidities	-	-	I	C	257		
Inotropic support is recommended in hypotensive patients		I	C	I	C		
Lung transplantation is recommended soon after inadequate clinical response on maximal medical therapy	-	-	I	C	I	C	270
BAS may be considered where available after failure of maximal medical therapy	-	-	IIb	C	IIb	C	253, 254

BAS = Balloon atrial septostomy; ICU = intensive care unit; PH = pulmonary hypertension; WHO-FC = World Health Organization functional class.

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

^cReference(s) supporting recommendations.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database) am 07.05.2018

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Hypertension, Pulmonary] explode all trees
2	(pulmonary near/6 hypertension):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
3	(CTEPH):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
4	#1 or #2 or #3
5	#4 Publication Year from 2013 to 2018
6	#5 in Cochrane Reviews (Reviews only) and Technology Assessments

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 07.05.2018

#	Suchfrage
1	pulmonary hypertension[MeSH Terms]
2	("pulmonary hypertension"[Title/Abstract]) OR "pulmonary arterial hypertension"[Title/Abstract]
3	CTEPH[Title/Abstract]
4	#1 OR #2 OR #3
5	(#4) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp]) OR (((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract])) OR (((((((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract])) OR (((review*[Title/Abstract]) OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract]) AND based[Title/Abstract])))
6	(#5) AND ("2013/05/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
7	(#6) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
8	(#7) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
9	(#8) NOT retracted publication[ptyp]

Leitlinien in Medline (PubMed) am 07.05.2018

#	Suchfrage
1	pulmonary hypertension[MeSH Terms]
2	("pulmonary hypertension"[Title/Abstract]) OR "pulmonary arterial hypertension"[Title/Abstract]
3	CTEPH[Title/Abstract]
4	#1 OR #2 OR #3

5	(#4) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[Title])
6	(#5) AND ("2013/05/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
7	(#6) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
8	(#7) NOT retracted publication[ptyp]

Referenzen

1. **Badiani B, Messori A.** Targeted Treatments for Pulmonary Arterial Hypertension: Interpreting Outcomes by Network Meta-analysis. *Heart Lung Circ* 2016;25(1):46-52.
2. **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).** Drugs for Pulmonary Arterial Hypertension: Comparative Efficacy, Safety, and Cost-Effectiveness [online]. Ottawa (CAN): CADTH; 2015. [Zugriff: 09.05.2018]. (CADTH Therapeutic Reviews). URL: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/TR0006_PAH_ScienceReport.pdf.
3. **Chen X, Zhai Z, Huang K, Xie W, Wan J, Wang C.** Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A systemic review and meta-analysis. *Clin Respir J* 2018 [Epub ahead of print].
4. **Duo-Ji MM, Long ZW.** Comparative efficacy and acceptability of endothelin receptor antagonists for pulmonary arterial hypertension: A network meta-analysis. *Int J Cardiol* 2017;234:90-98.
5. **Fox BD, Shtraichman O, Langleben D, Shimony A, Kramer MR.** Combination Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension: A Systematic Review and Meta-analysis. *Can J Cardiol* 2016;32(12):1520-1530.
6. **Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al.** 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2016;37(1):67-119.
7. **Gao XF, Zhang JJ, Jiang XM, Ge Z, Wang ZM, Li B, et al.** Targeted drugs for pulmonary arterial hypertension: a network meta-analysis of 32 randomized clinical trials. *Patient Prefer Adherence* 2017;11:871-885.
8. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Riociguat vom 16. Oktober 2014 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 31.05.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2076/2014-10-16_AM-RL-XII_Riociguat_2014-05-01-D-103_BAnz.pdf.
9. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Macitentan (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze) vom 6. April 2017 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 31.05.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2910/2017-04-06_AM-RL-XII_Macitentan_D-260_BAnz.pdf.
10. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a

- SGB V – Selexipag vom 15. Dezember 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 31.05.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2803/2016-12-15_AM-RL-XII_Selexipag_D-236_BAnz.pdf.
11. **Guo L, Liu YJ, Xie ZL.** Safety and tolerability evaluation of oral bosentan in adult congenital heart disease associated pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014;18(5):638-645.
 12. **He CJ, Chen SJ, Wang J, Zhu CY, Yin YH.** Efficacy and safety of phosphodiesterase type-5 inhibitors for pulmonary arterial hypertension: A meta-analysis focusing on 6MWD. *Pulm Pharmacol Ther* 2015;32:24-28.
 13. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Macitentan (pulmonal arterielle Hypertonie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A16-67 [online]. 09.01.2017. Köln (GER): IQWiG; 2017. [Zugriff: 09.05.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 476). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-67_Macitentan_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
 14. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Selexipag (pulmonal arterielle Hypertonie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A16-36 [online]. 12.09.2016. Köln (GER): IQWiG; 2016. [Zugriff: 09.05.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 433). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-36_Selexipag_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
 15. **Jain S, Khera R, Girotra S, Badesch D, Wang Z, Murad MH, et al.** Comparative Effectiveness of Pharmacologic Interventions for Pulmonary Arterial Hypertension: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Chest* 2017;151(1):90-105.
 16. **Kuang HY, Wu YH, Yi QJ, Tian J, Wu C, Shou WN, et al.** The efficiency of endothelin receptor antagonist bosentan for pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(10):e0075.
 17. **Kuntz M, Leiva-Juarez MM, Luthra S.** Systematic Review of Randomized Controlled Trials of Endothelin Receptor Antagonists for Pulmonary Arterial Hypertension. *Lung* 2016;194(5):723-732.
 18. **Lajoie AC, Lauziere G, Lega JC, Lacasse Y, Martin S, Simard S, et al.** Combination therapy versus monotherapy for pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2016;4(4):291-305.
 19. **Lin H, Wang M, Yu Y, Qin Z, Zhong X, Ma J, et al.** Efficacy and tolerability of pharmacological interventions for pulmonary arterial hypertension: A network meta-analysis. *Pulm Pharmacol Ther* 2018;50:1-10.
 20. **Liu HL, Chen XY, Li JR, Su SW, Ding T, Shi CX, et al.** Efficacy and Safety of Pulmonary Arterial Hypertension-specific Therapy in Pulmonary Arterial Hypertension: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Chest* 2016;150(2):353-366.
 21. **Rival G, Lacasse Y, Martin S, Bonnet S, Provencher S.** Effect of pulmonary arterial hypertension-specific therapies on health-related quality of life: a systematic review. *Chest* 2014;146(3):686-708.
 22. **Taichman DB, Ornelas J, Chung L, Klinger JR, Lewis S, Mandel J, et al.** Pharmacologic therapy for pulmonary arterial hypertension in adults: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2014;146(2):449-475.

23. **Wang RC, Jiang FM, Zheng QL, Li CT, Peng XY, He CY, et al.** Efficacy and safety of sildenafil treatment in pulmonary arterial hypertension: a systematic review. *Respir Med* 2014;108(3):531-537.
24. **Zhang HD, Zhang R, Jiang X, Sun K, Wu DC, Jing ZC.** Effects of oral treatments on clinical outcomes in pulmonary arterial hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Am Heart J* 2015;170(1):96-103, 103.e101-114.
25. **Zheng Y, Yang T, Chen G, Hu E, Gu Q, Xiong C.** Prostanoid therapy for pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis of survival outcomes. *Eur J Clin Pharmacol* 2014;70(1):13-21.
26. **Zheng YG, Ma H, Hu EC, Liu G, Chen G, Xiong CM.** Oral targeted therapies in the treatment of pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis of clinical trials. *Pulm Pharmacol Ther* 2014;29(2):241-249.