



**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**

<b>A. Tragende Gründe und Beschluss.....</b>	<b>3</b>
1. Rechtsgrundlage .....	3
2. Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3. Bürokratiekosten .....	10
4. Verfahrensablauf .....	10
5. Beschluss.....	12
6. Anhang.....	16
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger .....	16
<b>B. Bewertungsverfahren .....</b>	<b>19</b>
1. Bewertungsgrundlagen.....	19
2. Bewertungsentscheidung .....	19
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	19
2.2 Nutzenbewertung .....	19
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	19
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen .....	19
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	19
2.2.4 Therapiekosten.....	19
<b>C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens ....</b>	<b>20</b>
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	21
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	25
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	26
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung .....	26
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	27

5.1	Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH .....	27
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) .....	49
5.3	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	75
<b>D.</b>	<b>Anlagen .....</b>	<b>80</b>
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	80
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	100

## **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 chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie (CTEPH) 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](http://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 (A20-30) 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 Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Riociguat nicht abgestellt.

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

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Riociguat (Adempas®) gemäß Fachinformation**

Adempas ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten der WHO-Funktionsklassen (FK) II bis III mit inoperabler CTEPH, persistierender oder rezidivierender CTEPH nach chirurgischer Behandlung, zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit.

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene Patienten der WHO-Funktionsklassen (FK) II bis III mit inoperabler CTEPH, persistierender oder rezidivierender CTEPH nach chirurgischer Behandlung

-Best-Supportive-Care

Als Best-Supportive-Care (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

### 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:

---

<sup>1</sup> 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. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind neben Riociguat keine weiteren Wirkstoffe zugelassen.
- zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kann grundsätzlich eine chirurgische Maßnahme (pulmonale Endarteriektomie) oder eine minimal-invasive Intervention (pulmonale Ballonangioplastie) geeignet sein, um die ursächliche pulmonal arterielle(n) Obstruktion(en) zu entfernen und die CTEPH so potentiell kurativ zu behandeln. Diese Interventionen stehen in der Regel nur eine kurze Zeit nach dem thromboembolischen Ereignis zur Verfügung und sind nicht für das zur Frage stehende Anwendungsgebiet der chronischen Therapiesituation relevant. Für Patienten mit inoperabler CTEPH kommen die genannten nicht-medikamentösen Behandlungsoptionen nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie infrage.

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

- zu 3. Für das vorliegende Anwendungsgebiet liegen keine Beschlüsse zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V vor.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet. Diesbezüglich ist festzustellen, dass die belastbare Evidenz zu Therapieoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet insgesamt limitiert ist. Für erwachsene Patienten der WHO-Funktionsklassen (FK) II bis III mit inoperabler CTEPH, persistierender oder rezidivierender CTEPH nach chirurgischer Behandlung gibt es nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse keine spezifische Standardtherapie. Riociguat ist die einzige in Deutschland zugelassene Therapieoption. Auf Basis der vorliegenden Evidenz werden in der Therapie der CTEPH unterstützende medikamentöse Maßnahmen zur Behandlung der kardiovaskulären Symptomatik sowie zur Verhinderung thromboembolischer Ereignisse empfohlen (z.B. orale Antikoagulantien, Diuretika, Kalziumkanalblocker, Digitalispräparate).

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.

Für erwachsene Patienten mit CTEPH erfolgt somit eine patientenindividuelle Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität im Sinne von Best-Supportive-Care (BSC).

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 der WHO-Funktionsklassen (FK) II bis III mit inoperabler CTEPH, persistierender oder rezidivierender CTEPH nach chirurgischer Behandlung

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Riociguat für die Behandlung erwachsener Patienten der WHO-Funktionsklassen (FK) II bis III mit inoperabler CTEPH, persistierender oder rezidivierender CTEPH nach chirurgischer Behandlung, zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit, wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers die zulassungsbegründende, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie der Phase III CHEST-1 vorgelegt.

Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 den Behandlungsarmen Riociguat 1,0-2,5 mg (n=174, davon erhielt 1 Patient keine Studienmedikation) und Placebo (n=88) zugeordnet.

Die Behandlungs- und Beobachtungsdauer der Studie CHEST-1 beträgt insgesamt 16 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 8 Wochen.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer gewählte, 16-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 CTEPH sind Kurzzeitstudien (mit einer Behandlungsdauer von weniger als 24 Wochen) für die Nutzenbewertung ungeeignet.

Des Weiteren wurde in der Studie CHEST-1 die zweckmäßige Vergleichstherapie BSC nicht ausreichend umgesetzt, da Behandlungen zur Linderung von Symptomen und zur Verbesserung der Leistungsfähigkeit nicht erlaubt waren, die in der vorliegenden Indikation einen Nutzen für die Patienten haben könnten. Hierzu zählen physiotherapeutische Interventionen i.S. der Heilmittel-RL (Physikalische Therapie z.B. Krankengymnastik, Übungsbehandlung, Atemtherapie), die für alle Patienten geeignet sein können.

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

Darüber hinaus wurde vom pharmazeutischen Unternehmer die einarmige Extensionsstudie der Phase III CHEST-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 der WHO-Funktionsklassen (FK) II bis III mit inoperabler CTEPH, persistierender oder rezidivierender CTEPH nach chirurgischer Behandlung, zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit“.

Riociguat weist eine Zulassung als Orphan Drug auf.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Best-Supportive-Care (BSC) bestimmt.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Riociguat für die Behandlung erwachsener Patienten der WHO-Funktionsklassen (FK) II bis III mit inoperabler CTEPH, persistierender oder rezidivierender CTEPH nach chirurgischer Behandlung, zur Verbesserung der körperlichen, wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers die 16-wöchige, zulassungsbegründende, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie der Phase III CHEST-1 vorgelegt.

Die 16-wöchige Studie CHEST-1 kann aufgrund der zu kurzen Studiendauer sowie der nicht ausreichend umgesetzten zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden.

Darüber hinaus wurde vom pharmazeutischen Unternehmer die einarmige Extensionsstudie der Phase III CHEST-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 (16. Oktober 2014) über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im Anwendungsgebiet „erwachsene Patienten der WHO-Funktionsklassen (FK) II bis III mit inoperabler CTEPH, persistierender oder rezidivierender CTEPH nach chirurgischer Behandlung“ 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 dem vorausgegangenen Beschluss 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](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 CTEPH 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
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich			

#### Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstage	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
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich				

#### 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 €
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich				

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.

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.

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

### **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

## **5. Beschluss**

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 20. August 2020 (BAnz AT 14.09.2020 B5), 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 25.09.2020 B4

### **Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 27. März 2014):**

Adempas ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten der WHO-Funktionsklassen (FK) II bis III mit inoperabler CTEPH, persistierender oder rezidivierender CTEPH nach chirurgischer Behandlung, zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit.

### **1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Erwachsene Patienten der WHO-Funktionsklassen (FK) II bis III mit inoperabler CTEPH, persistierender oder rezidivierender CTEPH nach chirurgischer Behandlung

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

-Best-Supportive-Care

Als Best-Supportive-Care (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

#### **Studienergebnisse nach Endpunkten:**

Erwachsene Patienten der WHO-Funktionsklassen (FK) II bis III mit inoperabler CTEPH, persistierender oder rezidivierender CTEPH nach chirurgischer Behandlung

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

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 der WHO-Funktionsklassen (FK) II bis III mit inoperabler CTEPH, persistierender oder rezidivierender CTEPH nach chirurgischer Behandlung

ca. 920 bis 5460 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](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 CTEPH erfahrene Fachärzte erfolgen.

#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

Erwachsene Patienten der WHO-Funktionsklassen (FK) II bis III mit inoperabler CTEPH, persistierender oder rezidivierender CTEPH nach chirurgischer Behandlung

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Riociguat	32.673,87 € - 33.178,11 €
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

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](http://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: CTEPH)**

**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 (BAAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 20. August 2020 (BAAnz AT 14.09.2020 B5), 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 (BAAnz AT 26.11.2014 B3) werden aufgehoben.
2. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Riociguat wie folgt ergänzt:

**Riociguat**

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 27. März 2014):

Adempas ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten der WHO-Funktionsklassen (FK) II bis III mit inoperabler CTEPH, persistierender oder rezidivierender CTEPH nach chirurgischer Behandlung, zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene Patienten der WHO-Funktionsklassen (FK) II bis III mit inoperabler CTEPH, persistierender oder rezidivierender CTEPH nach chirurgischer Behandlung

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

– Best-Supportive-Care

Als Best-Supportive-Care (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Erwachsene Patienten der WHO-Funktionsklassen (FK) II bis III mit inoperabler CTEPH, persistierender oder rezidivierender CTEPH nach chirurgischer Behandlung

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

### 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 der WHO-Funktionsklassen (FK) II bis III mit inoperabler CTEPH, persistierender oder rezidivierender CTEPH nach chirurgischer Behandlung  
ca. 920 bis 5 460 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<sup>®</sup> (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](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 CTEPH erfahrene Fachärzte erfolgen.

4. Therapiekosten  
Jahrestherapiekosten:  
Erwachsene Patienten der WHO-Funktionsklassen (FK) II bis III mit inoperabler CTEPH, persistierender oder rezidivierender CTEPH nach chirurgischer Behandlung

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>	
Riociguat	32 673,87 € – 33 178,11 €
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>	
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

## 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](http://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](http://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 (Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (Überschre



## Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Riociguat (Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (Überschreitung 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:** 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-527)

**Modul 1**  
(PDF 699.96 kB)

**Modul 2**  
(PDF 692.78 kB)

**Modul 3**  
(PDF 797.58 kB)

**Modul 4**  
(PDF 3.09 MB)

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

### Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 582,21 kB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Riociguat (Adempas®)

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

- inoperabler CTEPH,
- persistierender oder rezidivierender CTEPH nach chirurgischer Behandlung,

zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit (siehe Abschnitt 5.1).

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

### Best-Supportive-Care

Als „Best-Supportive-Care“ (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

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 266,71 kB)

## Stellungnahmen

#### 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](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Riociguat - 2020-04-01-D-527*). 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](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

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

#### Beschlüsse

#### Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

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

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Riociguat (Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (Überschre  
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 Vergleichstherapie<sup>1</sup>
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

---

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

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
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

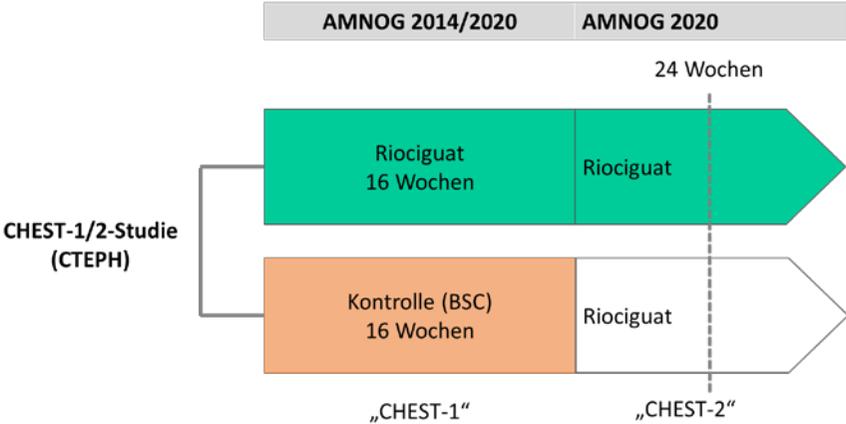
Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

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

## 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 08 Seite 10	<p><b>24-Wochen-Daten</b></p> <p>Wir schicken voraus, dass die CHEST-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 („CHEST-1“), im zweiten Teil der Studie Riociguat fortführten („CHEST-2“), während die Patientinnen und Patienten, die im ersten Teil der Studie Best Supportive Care erhielten, im zweiten</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Riociguat für die Behandlung erwachsener Patienten der WHO-Funktionsklassen (FK) II bis III mit inoperabler CTEPH, persistierender oder rezidivierender CTEPH nach chirurgischer Behandlung, zur Verbesserung der körperlichen, wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers die 16-wöchige,</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>Teil der Studie Riociguat erhalten konnten (Abb. 1). „CHEST-1“ war Gegenstand der Nutzenwertung 2014. Gegenstand der erneuten Nutzenbewertung sind „CHEST-1“ und „CHEST-2“.</p> <p>Insofern liegt für die erneute Nutzenbewertung von Riociguat bei CTEPH ein intakter 24-Wochen-Riociguat-Arm vor (Abb. 1). Die 24-Wochen-Werte des Kontrollarmes wurden maximal konservativ ersetzt. Dadurch werden randomisierte Ergebnisse zu Woche 16 <u>und</u> 24 vorgelegt. Die Studie wurde erst nach Woche 24 entblindet.</p>  <p>Abbildung 1: Die CHEST-1/2-Studie enthält einen intakten 24-Wochen-Riociguat-Arm. Patientinnen und Patienten unter Riociguat treten am Ende von „CHEST-1“ nahtlos in „CHEST-2“</p>	<p>zulassungsbegründende, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie der Phase III CHEST-1 vorgelegt.</p> <p>Die Behandlungs- und Beobachtungsdauer der Studie CHEST-1 beträgt insgesamt 16 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 8 Wochen.</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer gewählte, 16-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 CTEPH sind Kurzzeitstudien (mit einer</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>über (155/160 = 97 % der Patientinnen und Patienten). Die Studie wurde erst nach 24 Wochen entblindet. BSC: Best Supportive Care.</p> <p>Im Folgenden gehen wir zunächst auf Ansatz 1 (maximal konservative Ersetzung) ein.</p> <p><b>Ansatz 1 maximal konservativ für die Schadens- und Nutzenendpunkte</b></p> <p>Ansatz 1 wird auf Seite 8 der Dossierbewertung zunächst methodisch korrekt wiedergegeben:</p>	<p>Behandlungsdauer von weniger als 24 Wochen) für die Nutzenbewertung ungeeignet.</p> <p>Die 16-wöchige Studie CHEST-1 kann aufgrund der zu kurzen Studiendauer sowie der nicht ausreichend umgesetzten zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden.</p> <p>Darüber hinaus wurde vom pharmazeutischen Unternehmer die einarmige Extensionsstudie der Phase III CHEST-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>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p> <p>Die 16-wöchige Studie CHEST-1 kann aufgrund der zu kurzen Studiendauer sowie der nicht ausreichend umgesetzten</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><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 16 Wochen nach 24 Wochen bestätigt werden konnte; für alle Patientinnen und Patienten des Kontrollarms mit Response zu Woche 16 wird auch zu Woche 24 eine Response angenommen.</i></p> <p><i>Schadenendpunkte: Es wird angenommen, dass in der Placebogruppe zwischen Woche 16 und Woche 24 keine weiteren Patientinnen und Patienten mit Ereignis beobachtet werden.</i></p> <p>Allerdings wird auf Seite 10 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 16 Wochen verwendet.</i></p> <p>Wir lösen dieses Missverständnis wie folgt auf:</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 <u>16 und 24 Wochen herangezogen, im Kontrollarm wird für alle Patientinnen und Patienten mit Response zu Woche 16 auch zu Woche 24 eine Response angenommen.</u></i></p>	<p>zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden.</p> <p>Darüber hinaus wurde vom pharmazeutischen Unternehmer die einarmige Extensionsstudie der Phase III CHEST-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

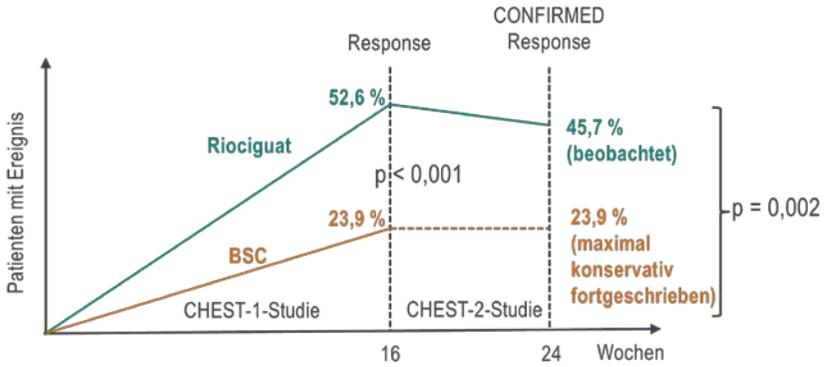
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In anderen Worten: Der für uns relevante Endpunkt für die Robustheit der Nutzenendpunkte zu Woche 24 ist die <u>confirmed response</u>. Dafür bildet die Response zu Woche 16 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 <math>\geq 40</math> m.</p>  <p>The graph plots 'Patienten mit Ereignis' (Patients with event) on the y-axis against 'Wochen' (Weeks) on the x-axis. Two lines represent the Riociguat (green) and BSC (orange) groups. The Riociguat line rises to 52.6% at week 16 and then slightly declines to 45.7% at week 24. The BSC line rises to 23.9% at week 16 and remains at 23.9% at week 24. Vertical dashed lines mark weeks 16 and 24. A bracket on the right side of the graph indicates a p-value of 0.002 between the two groups at week 24. A p-value of &lt; 0.001 is shown between the two groups at week 16. Labels 'Response' and 'CONFIRMED Response' are placed above the week 16 and 24 markers respectively. The text 'maximal konservativ fortgeschrieben' is written in orange below the BSC line at week 24.</p>	

Abbildung 2: Ansatz 1 ist maximal konservativ auch für die Nutzenendpunkte. Im Kontrollarm ist eine höhere confirmed response als 23,9 % der Patientinnen und Patienten nicht möglich.

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>Beispielhaft wiedergeben ist die Verbesserung der 6-Minuten-Gehstrecke um <math>\geq 40</math> m in der CHEST-1/2-Studie.</p> <p><b>Für die Verbesserung der 6-Minuten-Gehstrecke (<math>\geq 40</math>m) und der WHO-Funktionsklasse sind demnach selbst in einem maximal konservativen Ansatz Vorteile von Riociguat gegenüber Best Supportive Care zu Woche 16 und 24 belegt</b></p> <p>Aufgrund der maximal konservativen Ersetzung des 24-Wochen-Wertes im Kontrollarm sind diese Vorteile bei Woche 24 mindestens so ausgeprägt, wie in Tabelle 1 dargestellt. Zum Beispiel findet sich bei Woche 24 für die 6-Minuten-Gehstrecke (<math>\geq 40</math>m) zugunsten von Riociguat ein relatives Risiko von 1,91 [1,27; 2,87] oder besser, bei einem p-Wert von <math>p = 0,002</math> oder besser.</p> <p>Tabelle 1. Vorteile von Riociguat gegenüber Best Supportive Care bei CTEPH (CHEST-1/2-Studien).</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)												
	<table border="1" data-bbox="295 547 1155 951"> <thead> <tr> <th></th> <th>Woche 16 (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 (≥ 40 m)</td> <td>2,20 [1,47; 3,29] p &lt; 0,001</td> <td>1,91* [1,27; 2,87] p = 0,002*</td> </tr> <tr> <td>Verbesserung der WHO-Funktionsklasse</td> <td>2,16 [1,27; 3,68] p = 0,004</td> <td>1,79* [1,04; 3,09] p = 0,037*</td> </tr> <tr> <td>Verbesserung des Gesundheitszustands (EQ-5D VAS)</td> <td>1,64 [1,17; 2,30] p = 0,004</td> <td>1,41* [0,99; 2,00] p = 0,057*</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="295 799 1128 842">* Oder besser (Confirmed Response mit maximal konservativer Ersetzung im Kontrollarm, indem für alle Patienten des Kontrollarms mit Response zu Woche 16 auch eine Response zu Woche 24 angenommen wird).</p> <p data-bbox="295 863 1097 906">EQ-5D VAS: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions Visual Analog Scale; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; WHO: World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)</p> <p data-bbox="295 927 831 951">Quelle: Modul 4A des Dossiers zur Nutzenbewertung (Seiten 92, 93 und 113)</p> <p data-bbox="295 1230 1160 1326"><b>Ableitungen zum Zusatznutzen robust auch für Nutzenendpunkte, die zu Woche 16 statistisch nicht signifikant waren</b></p>		Woche 16 (RR, 95 %-KI, p-Wert)	Woche 24 (Ansatz 1) (RR, 95 %-KI, p-Wert)	Verbesserung der 6-Minuten-Gehstrecke (≥ 40 m)	2,20 [1,47; 3,29] p < 0,001	1,91* [1,27; 2,87] p = 0,002*	Verbesserung der WHO-Funktionsklasse	2,16 [1,27; 3,68] p = 0,004	1,79* [1,04; 3,09] p = 0,037*	Verbesserung des Gesundheitszustands (EQ-5D VAS)	1,64 [1,17; 2,30] p = 0,004	1,41* [0,99; 2,00] p = 0,057*	
	Woche 16 (RR, 95 %-KI, p-Wert)	Woche 24 (Ansatz 1) (RR, 95 %-KI, p-Wert)												
Verbesserung der 6-Minuten-Gehstrecke (≥ 40 m)	2,20 [1,47; 3,29] p < 0,001	1,91* [1,27; 2,87] p = 0,002*												
Verbesserung der WHO-Funktionsklasse	2,16 [1,27; 3,68] p = 0,004	1,79* [1,04; 3,09] p = 0,037*												
Verbesserung des Gesundheitszustands (EQ-5D VAS)	1,64 [1,17; 2,30] p = 0,004	1,41* [0,99; 2,00] p = 0,057*												

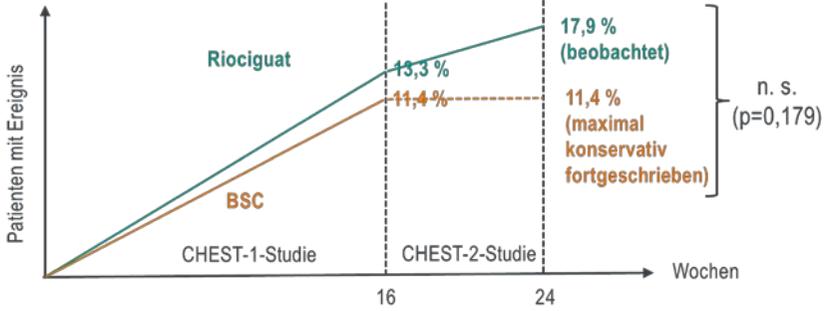
Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

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>Unsere Fragestellung war, ob statistisch signifikante Vorteile zu Woche 16 auch für Woche 24 als statistisch signifikant belegbar waren. Diese Fragestellung bezog sich somit auf die drei Endpunkte Verbesserung der 6-Minuten-Gehstrecke (<math>\geq 40m</math>), Verbesserung der WHO-Funktionsklasse und Verbesserung des Gesundheitszustands (EQ-5D VAS).</p> <p>In der Dossierbewertung des IQWiG wird angeregt, das maximal konservative Vorgehen auf Nutzenendpunkte zu erweitern, welche zu Woche 16 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 WHO-Funktionsklasse zu Woche 16 und 24.</p> <p>Tabelle 2. Übersicht zur Robustheit der Ergebnisse zu CTEPH (CHEST-1/2-Studie). Ergebnisse zu Nutzenendpunkten, welche zu</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>Woche 16 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="295 683 1149 1023"> <thead> <tr> <th></th> <th>Woche 16</th> <th>Woche 24</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3"><b>Mortalität</b></td> </tr> <tr> <td>• Gesamtsterblichkeit</td> <td>n. s.</td> <td><i>Ergebnis robust</i></td> </tr> <tr> <td colspan="3"><b>Morbidität</b></td> </tr> <tr> <td>• <i>Verbesserung der 6-Minuten-Gehstrecke (≥ 40m)</i></td> <td><i>Vorteil (p&lt;0,001)</i></td> <td><i>Ergebnis robust</i></td> </tr> <tr> <td>• <i>Verbesserung der WHO-Funktionsklasse</i></td> <td><i>Vorteil (p=0,004)</i></td> <td><i>Ergebnis robust</i></td> </tr> <tr> <td>• Verbesserung von Dyspnoe/Ermüdungsempfinden (Borg Skala)</td> <td>n. s.</td> <td><i>Ergebnis robust</i></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=0,004)</i></td> <td>n. s.</td> </tr> <tr> <td colspan="3"><b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b></td> </tr> <tr> <td>• Verbesserung des LPH-Gesamtscores</td> <td>n. s.</td> <td><i>Ergebnis robust</i></td> </tr> <tr> <td>• Verbesserung des Physischen LPH-Subscores</td> <td>n. s.</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> <p><b>Ansatz 1 für die Schadensendpunkte</b></p>		Woche 16	Woche 24	<b>Mortalität</b>			• Gesamtsterblichkeit	n. s.	<i>Ergebnis robust</i>	<b>Morbidität</b>			• <i>Verbesserung der 6-Minuten-Gehstrecke (≥ 40m)</i>	<i>Vorteil (p&lt;0,001)</i>	<i>Ergebnis robust</i>	• <i>Verbesserung der WHO-Funktionsklasse</i>	<i>Vorteil (p=0,004)</i>	<i>Ergebnis robust</i>	• Verbesserung von Dyspnoe/Ermüdungsempfinden (Borg Skala)	n. s.	<i>Ergebnis robust</i>	• Hospitalisierung aufgrund von Pulmonaler Hypertonie	n. s.	<i>Ergebnis robust</i>	• <i>Verbesserung des Gesundheitszustands (EQ-5D VAS)</i>	<i>Vorteil (p=0,004)</i>	n. s.	<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>			• Verbesserung des LPH-Gesamtscores	n. s.	<i>Ergebnis robust</i>	• Verbesserung des Physischen LPH-Subscores	n. s.	<i>Ergebnis robust</i>	• Verbesserung des Emotionalen LPH-Subscores	n. s.	<i>Ergebnis robust</i>	
	Woche 16	Woche 24																																							
<b>Mortalität</b>																																									
• Gesamtsterblichkeit	n. s.	<i>Ergebnis robust</i>																																							
<b>Morbidität</b>																																									
• <i>Verbesserung der 6-Minuten-Gehstrecke (≥ 40m)</i>	<i>Vorteil (p&lt;0,001)</i>	<i>Ergebnis robust</i>																																							
• <i>Verbesserung der WHO-Funktionsklasse</i>	<i>Vorteil (p=0,004)</i>	<i>Ergebnis robust</i>																																							
• Verbesserung von Dyspnoe/Ermüdungsempfinden (Borg Skala)	n. s.	<i>Ergebnis robust</i>																																							
• Hospitalisierung aufgrund von Pulmonaler Hypertonie	n. s.	<i>Ergebnis robust</i>																																							
• <i>Verbesserung des Gesundheitszustands (EQ-5D VAS)</i>	<i>Vorteil (p=0,004)</i>	n. s.																																							
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>																																									
• Verbesserung des LPH-Gesamtscores	n. s.	<i>Ergebnis robust</i>																																							
• Verbesserung des Physischen LPH-Subscores	n. s.	<i>Ergebnis robust</i>																																							
• Verbesserung des Emotionalen LPH-Subscores	n. s.	<i>Ergebnis robust</i>																																							

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

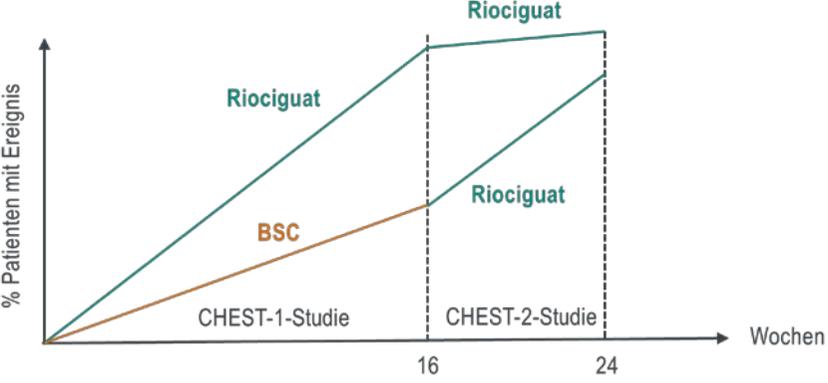
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	 <p>Abbildung 3: Ansatz 1 für die Schadensendpunkte. Beispielhaft wiedergegeben sind „Hämorrhagien“ als unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse in der CHEST-1/2-Studie. Trotz der maximal konservativen Ersetzung des 24-Wochen-Wertes im Kontrollarm besteht auch zu Woche 24 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Riociguat und Kontrolle (<math>p = 0,179</math>).</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 (Hypotonie, Hämorrhagien), sowie zusätzlich das in der CHEST-1-Studie präspezifizierte unerwünschte Ereignis „Synkopen“.</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>Für vier dieser sechs Schadensendpunkte bestätigt sich im Dossier zu Woche 24 das Woche-16-Ergebnis trotz maximal konservativer Ersetzung des 24-Wochen-Wertes im Kontrollarm (Tabelle 3).</p> <p>Tabelle 3. Robustheit der Ergebnisse zu den Schadensendpunkten bei CTEPH (CHEST-1/2-Studie). n. s.: nicht signifikant</p> <table border="1" data-bbox="295 751 1149 959"> <thead> <tr> <th></th> <th>Woche 16</th> <th>Woche 24</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Unerwünschte Ereignisse</b></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>• <a href="#">Unerwünschte Ereignisse</a></td> <td>n. s.</td> <td><a href="#">Ergebnis robust</a></td> </tr> <tr> <td>• <a href="#">Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</a></td> <td>n. s.</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>• <a href="#">Studienabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses</a></td> <td>n. s.</td> <td><a href="#">Ergebnis robust</a></td> </tr> <tr> <td>• <a href="#">Hypotonie</a></td> <td>n. s.</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>• <a href="#">Hämorrhagie</a></td> <td>n. s.</td> <td><a href="#">Ergebnis robust</a></td> </tr> <tr> <td>• <a href="#">Synkopen</a></td> <td>n. s.</td> <td><a href="#">Ergebnis robust</a></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 zwei von 23 Systemorganklassen testen im Dossier bei Woche 16 zuungunsten von Riociguat (Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes, <math>p = 0,012</math>; Erkrankungen des Nervensystems, <math>p = 0,008</math>). Aufgrund der maximal konservativen Ersetzung des 24-Wochen-Wertes im Kontrollarm testen diese beiden Systemorganklassen bei Woche 24 zwangsläufig ebenfalls</p>		Woche 16	Woche 24	<b>Unerwünschte Ereignisse</b>			• <a href="#">Unerwünschte Ereignisse</a>	n. s.	<a href="#">Ergebnis robust</a>	• <a href="#">Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</a>	n. s.	-	• <a href="#">Studienabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses</a>	n. s.	<a href="#">Ergebnis robust</a>	• <a href="#">Hypotonie</a>	n. s.	-	• <a href="#">Hämorrhagie</a>	n. s.	<a href="#">Ergebnis robust</a>	• <a href="#">Synkopen</a>	n. s.	<a href="#">Ergebnis robust</a>	
	Woche 16	Woche 24																								
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>																										
• <a href="#">Unerwünschte Ereignisse</a>	n. s.	<a href="#">Ergebnis robust</a>																								
• <a href="#">Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</a>	n. s.	-																								
• <a href="#">Studienabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses</a>	n. s.	<a href="#">Ergebnis robust</a>																								
• <a href="#">Hypotonie</a>	n. s.	-																								
• <a href="#">Hämorrhagie</a>	n. s.	<a href="#">Ergebnis robust</a>																								
• <a href="#">Synkopen</a>	n. s.	<a href="#">Ergebnis robust</a>																								

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>zuungunsten von Riociguat (jeweils <math>p &lt; 0,001</math>). Eine Systemorganklasse testet im Dossier bei Woche 16 zugunsten von Riociguat (Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, <math>p = 0,049</math>); bei maximal konservativer Ersetzung des 24-Wochen-Wertes im Kontrollarm verliert diese Systemorganklasse zu Woche 24 ihre statistische Signifikanz zugunsten von Riociguat (<math>p = 0,921</math>).</p> <p><b>Auch Ansatz 2 auf Nutzenendpunkte erweitert, die zu Woche 16 statistisch nicht signifikant waren</b></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 16 bis 24 ebenfalls Riociguat erhalten hatten“)</i></p> <p>Auch für Ansatz 2 ergänzen wir die Ergebnisse zu den bei Woche 16 statistisch nicht signifikanten Nutzenendpunkten. Die Ergebnisse sind robust (Anlage II); es ergeben sich auch hier keine Folgen für die Ableitung des Zusatznutzens.</p>	<p>Die 16-wöchige Studie CHEST-1 kann aufgrund der zu kurzen Studiendauer sowie der nicht ausreichend umgesetzten zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden.</p> <p>Darüber hinaus wurde vom pharmazeutischen Unternehmer die einarmige Extensionsstudie der Phase III CHEST-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>Ansatz 2 ist - anders als Ansatz 1 - grundsätzlich nicht für Schadensendpunkte geeignet, da ein Vergleich von Riociguat mit Riociguat im Zeitraum Woche 17 bis 24 antikonservativ wäre (Abbildung 4).</p>  <p>Abbildung 4: Ansatz 2 eignet sich nicht für die Schadensendpunkte (schematische Darstellung).</p> <p><b>Zusammenfassung</b></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><b>Für die Nutzenbewertung von Riociguat bei CTEPH 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 (<math>\geq 40\text{m}</math>) und der WHO-Funktionsklasse sind Vorteile von Riociguat gegenüber Best Supportive Care zu Woche 16 und 24 belegt.</b></p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Riociguat für die Behandlung erwachsener Patienten der WHO-Funktionsklassen (FK) II bis III mit inoperabler CTEPH, persistierender oder rezidivierender CTEPH nach chirurgischer Behandlung, zur Verbesserung der körperlichen, wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers die 16-wöchige, zulassungsbegründende, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie der Phase III CHEST-1 vorgelegt. Die 16-wöchige Studie CHEST-1 kann aufgrund der zu kurzen Studiendauer sowie der nicht ausreichend umgesetzten zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden. Darüber hinaus wurde vom pharmazeutischen Unternehmer die einarmige Extensionsstudie der Phase III CHEST-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.</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)
Seite 9	<p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie in der CHEST-Studie umgesetzt</b></p> <p>Wir stimmen mit der Dossierbewertung insoweit überein, dass insbesondere orale Antikoagulantien (&gt; 95 % der Patientinnen und Patienten), Diuretika (61 % bis 76 %), Kalziumkanalblocker (20 %), Digitalispräparate (10 %) sowie die Verabreichung von Sauerstoff (22 %) zur zVT zählen.</p> <p>Zu Nitraten und zu physiotherapeutischen Maßnahmen (im Sinne von Bewegungstherapie und Rehabilitation) nehmen wir wie folgt Stellung.</p> <p><u>Nitrate</u></p> <p>Nitrate zählen allerdings nicht zur zVT bei CTEPH; sie sind weder Bestandteil der gemeinsamen aktuellen Leitlinie zur Pulmonalen Hypertonie der European Society of Cardiology und der European Respiratory Society (Galie N. 2016), noch Bestandteil der Empfehlungen der deutschen Konsensuskonferenz zur CTEPH</p>	<p>Für erwachsene Patienten der WHO-Funktionsklassen (FK) II bis III mit inoperabler CTEPH, persistierender oder rezidivierender CTEPH nach chirurgischer Behandlung gibt es nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse keine spezifische Standardtherapie. Riociguat ist die einzige in Deutschland zugelassene Therapieoption. Auf Basis der vorliegenden Evidenz werden in der Therapie der CTEPH unterstützende medikamentöse Maßnahmen zur Behandlung der kardiovaskulären Symptomatik sowie zur Verhinderung thromboembolischer Ereignisse empfohlen (z.B. orale Antikoagulantien, Diuretika, Kalziumkanalblocker, Digitalispräparate).</p> <p>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</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>(Wilkens H. 2018). Die zVT ist daher auch in dieser Hinsicht in der CHEST-Studie korrekt umgesetzt.</p> <p>Wir ergänzen gerne, dass koronar herzkrankte Patientinnen und Patienten nicht an der CHEST-Studie teilnehmen konnten (Ausschlusskriterium). Patientinnen und Patienten, die Nitrate benötigten, waren ebenfalls ausgeschlossen. Insofern war in der CHEST-Studie auch eine Unterversorgung in Bezug auf die Behandlung einer nitratpflichtigen Begleiterkrankung der CTEPH ausgeschlossen.</p> <p><u>Physiotherapeutische Maßnahmen (im Sinne von Bewegungstherapie und Rehabilitation)</u></p> <p>Physiotherapeutische Maßnahmen bei Lungenhochdruck sollen leitliniengerecht nur <u>nach</u> bestmöglicher, medikamentöser, klinischer Stabilisierung der Patientinnen und Patienten erwogen werden:</p> <p><i>„Patients should be treated with the best standard of pharmacological treatment and in stable clinical condition before embarking on a supervised rehabilitation programme” (Galie et al., 2016, Seite 87).</i></p> <p>Physiotherapeutische Maßnahmen setzen bei CTEPH demnach eine Vortherapie mit Riociguat oder in begründeten Einzelfällen mit einer off-label PAH-Therapie voraus.</p>	<p>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. Des Weiteren wurde in der Studie CHEST-1 die zweckmäßige Vergleichstherapie BSC nicht ausreichend umgesetzt, da Behandlungen zur Linderung von Symptomen und zur Verbesserung der Leistungsfähigkeit nicht erlaubt waren, die in der vorliegenden Indikation einen Nutzen für die Patienten haben könnten. Hierzu zählen physiotherapeutische Interventionen i.S. der Heilmittel-RL (Physikalische Therapie z.B. Krankengymnastik, Übungsbehandlung, Atemtherapie), die für alle Patienten geeignet sein können.</p> <p>Für erwachsene Patienten mit CTEPH erfolgt somit eine patientenindividuelle Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität im Sinne von Best-Supportive-Care (BSC).</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Best-Supportive-Care (BSC) bestimmt.</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie BSC wurde in der Studie CHEST-1 nicht ausreichend umgesetzt, da Behandlungen zur Linderung von Symptomen und zur Verbesserung der Leistungsfähigkeit nicht erlaubt waren, die in der vorliegenden Indikation einen Nutzen für die Patienten haben könnten. Hierzu</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>Diese Vortherapien waren allerdings vor der CHEST-1-Studie nicht verfügbar: Riociguat war noch nicht zugelassen und off-label PAH-Therapien (Endothelin-Rezeptor-Antagonisten, Prostacyclin Analoga oder Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitoren) waren in den letzten drei Monaten vor Randomisierung in die CHEST-Studie verboten.</p> <p>Insofern war der Ausschluss von physiotherapeutischen Maßnahmen aus der CHEST-1-Studie leitliniengerecht und steht der Umsetzung der vom G-BA festgelegten zVT nicht entgegen.</p>	<p>zählen physiotherapeutische Interventionen i.S. der Heilmittel-RL (Physikalische Therapie z.B. Krankengymnastik, Übungsbehandlung, Atemtherapie), die für alle Patienten geeignet sein können.</p> <p>Die Studie CHEST-1 kann aufgrund der zu kurzen Studiendauer sowie der nicht ausreichend umgesetzten zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden.</p>
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</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</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)
	Ansatzpunkte für ergänzende Ausführungen in diesem Stellungnahmeverfahren.	

### 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., Matucci 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**.

Wilkens H., K. S., Lang I. M., Bunck A. C., Gerges M., Gerhardt F., Grgic A., Grohé C., Guth S., Held M., Hinrichs J. B., Hoepfer M. M., Klepetko W., Kramm T., Krüger U., Lankeit M., Meyer B. C., Olsson K. M., Schäfers H.-J., Schmidt M., Seyfarth H.-J., Ulrich A., Wiedenroth C. B., Mayer E. (2018). "Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): Updated Recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018." International Journal of Cardiology.

## 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 16 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 16 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 WHO-Funktionsklasse zu Woche 16 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)

Endpunkt	Riociguat 1,0 - 2,5 mg		Placebo		Riociguat 1,0 - 2,5 mg vs. Placebo	
	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/Peto-Odds Ratio <sup>b</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c</sup>
<b>Gesamtmortalität</b>						
CHEST-1/2 (Woche 24) <sup>d</sup>	173	3 (1,7)	88	3 (3,4)	0,51 [0,11; 2,48]	0,406
<b>Hospitalisierung auf Grund der PH</b>						
CHEST-1/2 (Woche 24) <sup>d</sup>	173	1 (0,6)	88	1 (1,1)	0,48 [0,03; 9,11]	0,626
<b>Verbesserung der Borg-Skala um mindestens einen Punkt</b>						
CHEST-1/2 (Woche 24) <sup>e</sup>	173	74 (42,8)	88	33 (37,5)	1,15 [0,84; 1,58]	0,392
<b>Veränderung der Lebensqualität: LPH Gesamtscore ≤ -7</b>						
CHEST-1/2 (Woche 24) <sup>e</sup>	173	71 (41,0)	88	37 (42,0)	0,98 [0,73; 1,32]	0,908
<b>Veränderung der Lebensqualität: LPH Emotionaler Subscore ≤ -3</b>						
CHEST-1/2 (Woche 24) <sup>e</sup>	173	56 (32,4)	88	25 (28,4)	1,15 [0,77; 1,70]	0,497
<b>Veränderung der Lebensqualität: LPH Physischer Subscore ≤ -3</b>						
CHEST-1/2 (Woche 24) <sup>e</sup>	173	81 (46,8)	88	41 (46,6)	1,01 [0,77; 1,32]	0,956
<p>a: Anzahl Patienten: Intention-to-treat-Population der CHEST-1 Studie</p> <p>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.</p> <p>c: Zweiseitiger p-Wert (Gauß-Test)</p> <p>d: Maximal konservative Ersetzung im Kontrollarm zu Woche 24 (keine weiteren Patientinnen und Patienten mit Ereignis nach Woche 16).</p> <p>e: Anteil der Patientinnen und Patienten mit Response zu Woche 16 und 24 („confirmed response“). Maximal konservative Ersetzung im Kontrollarm zu Woche 24, indem für alle Patientinnen und Patienten mit Response zu Woche 16 auch eine Response zu Woche 24 angenommen wurde.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; LPH: Living with Pulmonary Hypertension; PH: Pulmonale Hypertonie; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko.</p>						

## 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 16 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 16 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)

Endpunkt	Riociguat 1,0 - 2,5 mg		Placebo		Riociguat 1,0 - 2,5 mg vs. Placebo	
	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/Peto-Odds Ratio <sup>b</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c</sup>
<b>Gesamtmortalität</b>						
CHEST-1/2 (Woche 24) <sup>d</sup>	173	3 (1,7)	88	4 (4,5)	0,38 [0,09; 1,67]	0,201
<b>Hospitalisierung auf Grund der PH</b>						
CHEST-1/2 (Woche 24) <sup>d</sup>	173	1 (0,6)	88	1 (1,1)	0,48 [0,03; 9,11]	0,626
<b>Verbesserung der Borg-Skala um mindestens einen Punkt</b>						
CHEST-1/2 (Woche 24) <sup>d</sup>	173	92 (53,2)	88	44 (50,0)	1,07 [0,83; 1,38]	0,622
<b>Veränderung der Lebensqualität: LPH Gesamtscore ≤ -7</b>						
CHEST-1/2 (Woche 24) <sup>d</sup>	173	93 (53,8)	88	45 (51,1)	1,05 [0,83; 1,34]	0,667
<b>Veränderung der Lebensqualität: LPH Emotinaler Subscore ≤ -3</b>						
CHEST-1/2 (Woche 24) <sup>d</sup>	173	78 (45,1)	88	28 (31,8)	1,42 [1,00; 2,00]	0,048
<b>Veränderung der Lebensqualität: LPH Physischer Subscore ≤ -3</b>						
CHEST-1/2 (Woche 24) <sup>d</sup>	173	108 (62,4)	88	46 (52,3)	1,19 [0,95; 1,50]	0,133
<p>a: Anzahl Patienten: Intention-to-treat-Population der CHEST-1 Studie</p> <p>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.</p> <p>c: Zweiseitiger p-Wert (Gauß-Test)</p> <p>d: Es wurden die 24-Wochen-Ergebnisse der Patienten des Riociguat-Arms der CHEST-1/CHEST-2 Studie verglichen mit den 24-Wochen-Ergebnissen der Patienten des Kontrollarms, welche in den letzten acht dieser 24 Wochen in Form der CHEST-2 Studie ebenfalls Riociguat erhielten.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; LPH: Living with Pulmonary Hypertension; PH: Pulmonale Hypertonie; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko.</p>						

**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	06.07.2020
Stellungnahme zu	Riociguat CTEPH Adempas® Vorgangsnummer 2020-04-01-D-527
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK) Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP)

## 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><b>1. Einleitung</b></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 pulmonalarteriellen 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 CTEPH.</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
<p><b>2. Klinischer Stellenwert von Riociguat aus Expertensicht</b></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 CTEPH auf den klinischen Stellenwert von Riociguat in dieser Indikation eingegangen werden.</p>	Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
Zum Verständnis der Behandlungsansätze sind Basiskenntnisse zur Pathophysiologie der CTEPH unverzichtbar. Die Reduktion des	Die allgemeinen 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)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gefäßquerschnitts der pulmonalen Strombahn, die zur pulmonalen Hypertonie und im Verlauf der Erkrankung zum Rechtsherzversagen und Tod der Patient*innen führt, wird im Wesentlichen durch 2 Komponenten verursacht: die persistierende mechanische Verlegung von Lungengefäßen durch chronische Lungenembolien (vom Körper umgebaute, verfestigte Emboliereste) und durch einen Umbauprozess peripherer Lungengefäße. Diese beiden Komponenten können unterschiedlich ausgeprägt sein. Während die chronischen, eher zentral gelegenen Lungenemboliereste mittels Rekanalisierung (als Standardeingriff steht für operable Patient*innen die pulmonale Endarteriektomie zur Verfügung) behandelt werden, können die peripheren Gefäßverengungen nur medikamentös behandelt werden.</p>	
<p>Etwa 50% aller Patient*innen mit CTEPH werden operiert,<sup>1</sup> der Großteil der verbleibenden Patient*innen ist aufgrund zu peripher gelegener Gefäßverschlüsse inoperabel. Auch nach einer erfolgreichen Operation ist bei etwa 50% mit einer persistierenden oder rezidivierenden pulmonalen Hypertonie, in der Regel verursacht durch den beschriebenen Gefäßumbau, zu rechnen.<sup>2</sup> Patient*innen mit inoperabler CTEPH haben gegenüber Operierten eine deutlich schlechtere Prognose.<sup>3</sup> Die Basistherapie (best supportive care, BSC) besteht aus Antikoagulation, Diuretika und (im Falle einer Hypoxämie) Sauerstoff und hat die Vorbeugung wiederholter Thrombosen und Embolien sowie eine Verbesserung der Symptome zum Ziel. Die BSC kann jedoch keine für die Prognose und Stabilisierung der Erkrankung wichtige Rechtsherzentlastung bewirken, so dass auch die Symptomverbesserung nicht von Dauer ist. Daher existiert ein hoher klinischer Bedarf für eine wirksame medikamentöse Therapie zur</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)
Erweiterung der peripheren Lungengefäße, die zu einer Rechtsherzentlastung und symptomatischen Verbesserung führt. Hier ist Riociguat das einzige in Deutschland zugelassene Präparat, welches sowohl in der kurzzeitigen als auch langfristigen Anwendung einen hohen klinischen Nutzen gezeigt hat. <sup>4-8</sup>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

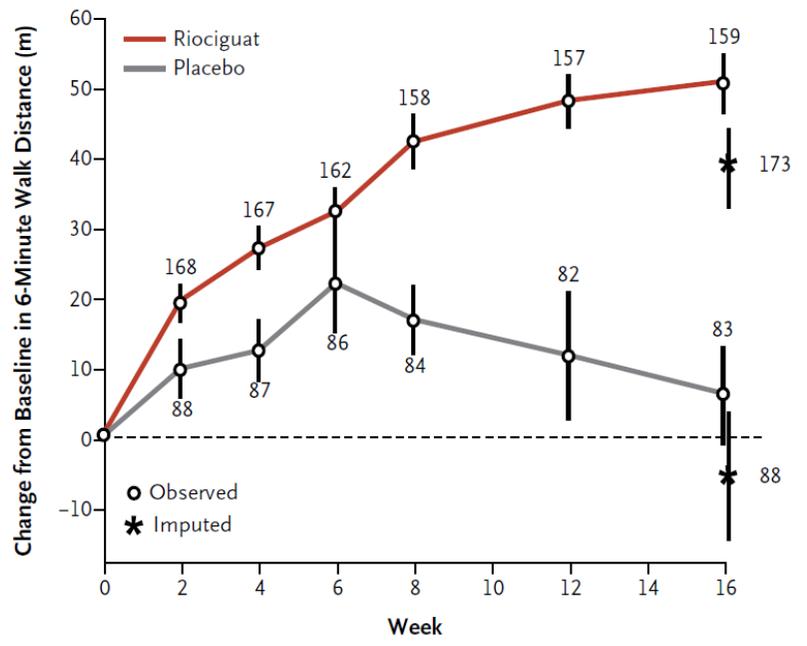
Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP)

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><b>3. Stellungnahme zu spezifischen Aspekten der Nutzenbewertung</b></p> <p><b>3.1.Studiendauer nicht ausreichend für die Nutzenbewertung</b></p> <p>Das IQWiG sieht die Zulassungsstudie CHEST-1 als ungeeignet für die Bewertung sowohl eines möglichen Nutzens als auch eines möglichen Schadens (unerwünschte Arzneimittelwirkungen, UAW) an, da diese lediglich über eine 16-wöchige Dauer den direkten randomisierten Vergleich zu BSC (festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie) 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><b>3.1.1.Stellenwert einer Verbesserung der 6-Minuten-Gehstrecke nach 16 Wochen</b></p> <p>Der primäre Endpunkt der CHEST-1-Studie war die Verbesserung der Distanz im 6-Minuten-Gehtest (6MWT). Die durchschnittliche Verbesserung der Gehstrecke war dabei ein stetiger Prozess, der unmittelbar nach Therapieeinleitung (Studienbeginn) sichtbar wird</p>	Die 16-wöchige Studie CHEST-1 kann aufgrund der zu kurzen Studiendauer sowie der nicht ausreichend umgesetzten zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden. Darüber hinaus wurde vom pharmazeutischen Unternehmer die einarmige Extensionsstudie der Phase III CHEST-2 vorgelegt. Diese einarmige Studie ist nicht für die vorliegende Nutzenbewertung

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>(siehe Grafik<sup>4</sup>) und nicht erst nach der 8-wöchigen Titrationsphase beginnt; die Beobachtungsdauer beträgt somit nach Einschätzung der Autoren 16 Wochen unter Therapie, nicht 8 Wochen wie in der Nutzenbewertung dargestellt (S.6). An der Zunahme der durchschnittlichen Gehstrecke auch im Placebo-Arm bis zu Woche 6 lässt sich erkennen, dass auch die Optimierung der BSC 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 optimalen BSC verschlechterte sich jedoch die Gehstrecke der Placebo-Patient*innen im Verlauf, während sich die durchschnittliche Belastbarkeit der mit Riociguat behandelten Patient*innen weiter verbesserte.</p>	<p>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>The graph displays the change in 6-minute walk distance (m) from baseline over a 16-week period for two groups: Riociguat (red line) and Placebo (grey line). The y-axis ranges from -10 to 60 meters. The x-axis represents the week number from 0 to 16. Data points are shown with error bars and sample sizes (n). Riociguat shows a steady increase in walk distance, while the Placebo group shows a slight decrease. At week 16, there are two additional data points for the Placebo group marked with an asterisk (*), representing imputed values.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Week</th> <th>Riociguat (m)</th> <th>Riociguat (n)</th> <th>Placebo (m)</th> <th>Placebo (n)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>0</td> <td></td> <td>0</td> <td></td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>20</td> <td>168</td> <td>10</td> <td>88</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>28</td> <td>167</td> <td>13</td> <td>87</td> </tr> <tr> <td>6</td> <td>33</td> <td>162</td> <td>23</td> <td>86</td> </tr> <tr> <td>8</td> <td>43</td> <td>158</td> <td>17</td> <td>84</td> </tr> <tr> <td>12</td> <td>48</td> <td>157</td> <td>12</td> <td>82</td> </tr> <tr> <td>16</td> <td>51</td> <td>159</td> <td>6</td> <td>83</td> </tr> <tr> <td>16</td> <td></td> <td></td> <td>40</td> <td>173</td> </tr> <tr> <td>16</td> <td></td> <td></td> <td>-5</td> <td>88</td> </tr> </tbody> </table>	Week	Riociguat (m)	Riociguat (n)	Placebo (m)	Placebo (n)	0	0		0		2	20	168	10	88	4	28	167	13	87	6	33	162	23	86	8	43	158	17	84	12	48	157	12	82	16	51	159	6	83	16			40	173	16			-5	88	
Week	Riociguat (m)	Riociguat (n)	Placebo (m)	Placebo (n)																																																
0	0		0																																																	
2	20	168	10	88																																																
4	28	167	13	87																																																
6	33	162	23	86																																																
8	43	158	17	84																																																
12	48	157	12	82																																																
16	51	159	6	83																																																
16			40	173																																																
16			-5	88																																																

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>Die Zulassung von Riociguat erfolgte aufgrund der signifikanten Gehstrecken-Differenz zur BSC-/Placebo-Gruppe nach 16 Wochen.</p> <p>In einer Analyse der Langzeiteffekte (98% der Patient*innen der CHEST-1-Studie traten nahtlos und in den ersten 8 Wochen anhaltend doppelt verblindet in die CHEST-2-Studie über) waren jedoch sowohl die erreichte Distanz im 6MWT zu Woche 16 als auch die Verbesserung gegenüber dem Ausgangspunkt (baseline) auch statistisch signifikant mit dem Überleben der Patient*innen im Verlauf (Beobachtungsdauer &gt; 2 Jahre) assoziiert.<sup>6</sup> Die Validität dieser Beobachtung wird durch Registeranalysen von medikamentös behandelten Patient*innen mit inoperabler CTEPH außerhalb der CHEST-Studien unterstützt, welche ebenfalls einen signifikanten Zusammenhang von erreichter Distanz im 6MWT und dem Überleben zeigen.<sup>9</sup></p>	
	<p>Es ist somit sehr wahrscheinlich, dass eine Therapie, welche nach 16 Wochen zu einer deutlichen Zunahme der Distanz im 6MWT auf die in der CHEST-1-Studie erreichten Werte führt, mit einer Verbesserung des Überlebens dieser Patient*innen einhergeht.<sup>6</sup></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><b>3.1.2. Ethische Aspekte einer randomisierten Studie über 24 Wochen</b></p> <p>Aufgrund der Pathophysiologie der Erkrankung (s.o.) kann eine alleinige BSC unter Einschluss von Antikoagulation, Diuretika und ggf. Sauerstoff nur kurzfristig zur Symptomverbesserung beitragen und erneute thrombembolische Ereignisse verhindern bzw. reduzieren. Da jedoch durch eine BSC keine Entlastung des überlasteten rechten Herzens erfolgt, ist im Verlauf in der Regel mit einer klinischen Verschlechterung der betroffenen Patient*innen zu rechnen. Faktoren, die mit einem verschlechterten Überleben assoziiert sind, sind u.a. der pulmonale Gefäßwiderstand (PVR), die Distanz im 6MWT, die Höhe des NT-proBNP-Wertes und die WHO-Funktionsklasse (WHO-FC, Ausmaß der subjektiv empfundenen Dyspnoe).<sup>9,10</sup> Bereits vor Durchführung der CHEST-1-Studie waren positive Effekte von Riociguat, u.a. auf den PVR<sup>11</sup> (welcher objektiv mittels Rechtsherzkatheter bestimmt wird und daher keinem relevanten Placebo-Effekt unterliegt) bekannt. Bei anzunehmendem Nutzen von Riociguat wurden die Studienteilnehmer*innen im Verhältnis 1:2 zwischen Placebo/BSC und Riociguat randomisiert, um die nur mit BSC behandelte, dem Risiko einer weiteren Verschlechterung der Erkrankung ausgesetzte, Gruppe zu verkleinern. Zwar war der innerhalb der Studiendauer von 12 Wochen beobachtete Unterschied der Anzahl vordefinierter klinischer Verschlechterungsereignisse zwischen den Gruppen nicht</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Riociguat für die Behandlung erwachsener Patienten der WHO-Funktionsklassen (FK) II bis III mit inoperabler CTEPH, persistierender oder rezidivierender CTEPH nach chirurgischer Behandlung, zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit, wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers die zulassungsbegründende, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie der Phase III CHEST-1 vorgelegt.</p> <p>Die Behandlungs- und Beobachtungsdauer der Studie CHEST-1 beträgt insgesamt 16 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 8 Wochen.</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer gewählte, 16-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</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>statistisch signifikant, fiel aber zahlenmäßig dennoch zu Ungunsten der Placebo- bzw. BSC-Gruppe aus (6% vs. 2% Ereignisse unter Riociguat).</p>	<p>mittlerweile einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt, zu kurz, um eine valide Beurteilung des Zusatznutzens bei einer chronischen Erkrankung vornehmen zu können. Im Anwendungsgebiet der CTEPH sind Kurzzeitstudien (mit einer Behandlungsdauer von weniger als 24 Wochen) für die Nutzenbewertung ungeeignet.</p> <p>Des Weiteren wurde in der Studie CHEST-1 die zweckmäßige Vergleichstherapie BSC nicht ausreichend umgesetzt, da Behandlungen zur Linderung von Symptomen und zur Verbesserung der Leistungsfähigkeit nicht erlaubt waren, die in der vorliegenden Indikation einen Nutzen für die Patienten hätten könnten. Hierzu zählen physiotherapeutische Interventionen i.S. der Heilmittel-RL (Physikalische Therapie z.B. Krankengymnastik, Übungsbehandlung, Atemtherapie), die für alle Patienten geeignet sein können.</p> <p>Die Studie CHEST-1 kann aufgrund der zu kurzen Studiendauer sowie der nicht ausreichend 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>Angesichts der Schwere der Erkrankung der in den Placebo-Arm randomisierten Patient*innen wären diese durch eine Verlängerung der randomisierten Studienphase einem nochmals erhöhten Risiko für eine klinische Verschlechterung ausgesetzt worden, was angesichts der bisherigen Ausführungen nach Ansicht der Autoren nicht vertretbar gewesen wäre.</p>	<p>Darüber hinaus wurde vom pharmazeutischen Unternehmer die einarmige Extensionsstudie der Phase III CHEST-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><b>3.1.3. Analyse der Therapieeffekte nach 24 Wochen verblindeter Therapie</b></p> <p>Das IQWiG wendet berechtigt ein, dass die Daten der CHEST-2-Studie nur eingeschränkt berücksichtigt werden können, da in dieser Verlängerungsstudie der nur mittels BSC behandelte Vergleichsarm fehlt.</p>	<p>Die Studie CHEST-1 kann aufgrund der zu kurzen Studiendauer sowie der nicht ausreichend umgesetzten zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden.</p> <p>Darüber hinaus wurde vom pharmazeutischen Unternehmer die einarmige Extensionsstudie der Phase III CHEST-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>

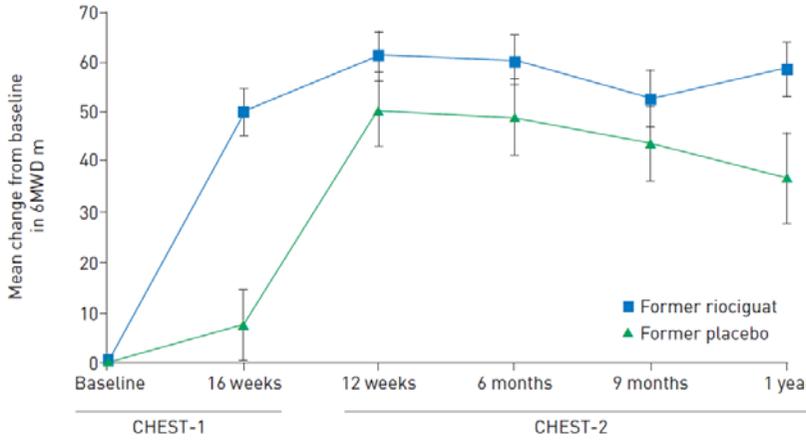
Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP)

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>Aus wissenschaftlicher Sicht ist jedoch hervorzuheben, dass die ersten 8 Wochen der Verlängerungsstudie CHEST-2, welche sich nahtlos an die Placebo-kontrollierte CHEST-1-Studie anschloss, anhaltend doppelt verblindet waren (die Patient*innen des Riociguat-Arms wurden über 8 Wochen einer Scheintitration unterzogen, während die BSC-Gruppe eine Verum-Titration erhielt). Mit Überführung der Patient*innen in die CHEST-2-Studie ist grundsätzlich in beiden Studienarmen ein zusätzlicher Placebo-Effekt zu erwarten,</p> <p><b>da nun von ärztlicher Seite klar kommuniziert werden konnte, dass die eingenommene Studienmedikation in jedem Fall Verum (Riociguat) beinhaltet. 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. 92, Modul 4A) von 52,6% an Woche 16 auf 59,5% an Woche 24 angestiegen ist und sich die durchschnittliche Gehstrecke bis zu Woche 12 der CHEST-2-Studie weiter verbessert hat (s. Grafik<sup>5</sup>). Wenngleich an Woche 16 auch 23,9% der Patient*innen unter BSC (Placebo-Gruppe) eine gegenüber dem Ausgangswert um <math>\geq 40</math> m verbesserte Distanz im 6MWT zeigten, so lässt sich der beobachtete Anstieg auf</b></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><b>52,3% an Woche 24 sowie die durchschnittliche Verbesserung der Gehstrecke bis zu Woche 12 der CHEST-2-Studie auch bei kritischer Einschätzung jedoch nicht alleine durch einen Placebo-Effekt erklären, sondern spricht für einen persistierenden (ehem. Riociguatgruppe) bzw. neu einsetzenden (ehem. Placebogruppe) Effekt der Medikation, welcher zudem anhaltend war (s. Grafik<sup>5</sup>). Zusätzlich machen die bisher gemachten Ausführungen eine weitere Verbesserung der Placebogruppe nach Woche 16 (S.10 Abs. 2 der Nutzenbewertung) unter alleiniger BSC extrem unwahrscheinlich (Verschlechterung der durchschnittlichen Gehstrecke bereits nach Woche 6, fehlende Rechtsherzentlastung).</b></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)

<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>Mean change from baseline in 6MWD m</p> <p>Legend: ■ Former riociguat, ▲ Former placebo</p> <p>X-axis: Baseline, 16 weeks, 12 weeks, 6 months, 9 months, 1 year</p> <p>Study Phases: CHEST-1 (Baseline, 16 weeks), CHEST-2 (12 weeks, 6 months, 9 months, 1 year)</p> <table border="1" data-bbox="291 1021 1164 1197"> <thead> <tr> <th colspan="2">Mean 6MWD absolute values m</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Former riociguat</td> <td>345    396    406    406    400    411</td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td>360    368    414    411    408    405</td> </tr> <tr> <th colspan="2">Patients n</th> </tr> <tr> <td>Former riociguat</td> <td>155    154    145    143    143    114</td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td>82    81    75    75    72    58</td> </tr> </tbody> </table>	Mean 6MWD absolute values m		Former riociguat	345    396    406    406    400    411	Placebo	360    368    414    411    408    405	Patients n		Former riociguat	155    154    145    143    143    114	Placebo	82    81    75    75    72    58	
Mean 6MWD absolute values m														
Former riociguat	345    396    406    406    400    411													
Placebo	360    368    414    411    408    405													
Patients n														
Former riociguat	155    154    145    143    143    114													
Placebo	82    81    75    75    72    58													

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>Die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers vorgelegte Robustheitsanalyse zur Bestätigung eines positiven Effekts auf die Verbesserung der Belastbarkeit bzw. Steigerung der Distanz im 6MWT um mindestens 40 m zählt im Riociguat-Arm nur diejenigen Patient*innen an Woche 24, die auch bereits an Woche 16 einen solchen Effekt gezeigt haben. Dies führt zu einer Minimierung der Anfälligkeit der Analyse hinsichtlich eines Placebo-Effektes nach Woche 16.</p>	
	<p><b>3.1.4. Bewertung von UAW durch nicht randomisierte Studien</b></p> <p>Riociguat hat ein typisches, im Rahmen der CHEST-1-Studie gut charakterisiertes Profil an UAWs.<sup>4</sup> 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 (CTEPH) assoziierten Symptomen (z.B. Schwindel) und klinischen Zeichen (z.B. periphere Ödeme) abzugrenzen. Der verblindete Wechsel der Placebo- auf eine Riociguat-Therapie (CHEST-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.</p>	<p>Die 16-wöchige Studie CHEST-1 kann aufgrund der zu kurzen Studiendauer sowie der nicht ausreichend umgesetzten zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden.</p> <p>Darüber hinaus wurde vom pharmazeutischen Unternehmer die einarmige Extensionsstudie der Phase III CHEST-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>Hervorzuheben ist zudem die fehlende Zunahme von speziellen UAWs wie Synkopen oder Hämoptysen sowie die geringe Rate an Therapieabbrüchen aufgrund UAWs von 3% in der Langzeitbeobachtung.<sup>5</sup> Da Riociguat ein Vasodilatator mit raschem Wirkungseintritt (siehe Erläuterungen oben) ist, ist ein Auftreten zusätzlicher typischer UAWs durch eine Verlängerung der Studiendauer um 8 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><b>3.2. Zweckmäßige Vergleichstherapie und Umsetzung in der CHEST-1-Studie</b></p> <p><b>3.2.1. Best supportive care der CTEPH</b></p> <p>Wie vom IQWiG korrekt eingeschätzt besteht das Ziel der BSC im Rahmen einer CTEPH in der Linderung von mit der Erkrankung assoziierten Symptomen und der Verhinderung neuer thrombembolischer Ereignisse. Letzteres wird durch eine lebenslange therapeutische Antikoagulation erreicht, die uneingeschränkt empfohlen und von welcher nur im gut begründeten</p>	<p>Die Studie CHEST-1 kann aufgrund der zu kurzen Studiendauer sowie der nicht ausreichend umgesetzten zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden.</p> <p>In der Studie CHEST-1 wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie BSC nicht ausreichend umgesetzt, da Behandlungen zur Linderung von Symptomen und zur Verbesserung der Leistungsfähigkeit nicht erlaubt waren, die in der vorliegenden Indikation einen Nutzen für die Patienten haben könnten. Hierzu zählen physiotherapeutische Interventionen i.S. der Heilmittel-RL (Physikalische Therapie z.B.</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)
	Einzelfall (z.B. bei extrem hohem Blutungsrisiko) abgewichen wird. Die Umsetzung ist daher auch innerhalb beider Gruppen der CHEST-1-Studie (>95% der Patient*innen) gewährleistet.	Krankengymnastik, Übungsbehandlung, Atemtherapie), die für alle Patienten geeignet sein können.
	Für den Nachweis des Nutzens von Diuretika liegen keine Daten aus randomisierten Studien vor, ihr Einsatz wird aber aus pathophysiologischen Überlegungen und klinischer Erfahrung heraus empfohlen. <sup>12</sup> Der klinische Nutzen besteht insbesondere in einer Reduktion der Rückstausymptomatik vor dem überlasteten rechten Herzen, was auch mit einer Verbesserung der Belastbarkeit einhergehen kann (vgl. Zunahme der Distanz im 6MWT der Placebogruppe in klinischen Studien, z.B. CHEST-1). Sie stellt jedoch keine Therapie der eigentlichen Erkrankung dar. Auch diese symptomorientierte Medikation wird in der CHEST-1-Studie in beiden Behandlungsarmen umgesetzt.	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>Die Verordnung von Sauerstoff erfolgt anhand der Leitlinien des jeweiligen Landes, wobei für die CTEPH keine Daten hinsichtlich eines Langzeitnutzens vorliegen. Eine Studie, welche 22 Patient*innen mit pulmonaler Hypertonie (davon 11 mit CTEPH) eingeschlossen hat, zeigt einen möglichen Nutzen einer Sauerstofftherapie hinsichtlich der Belastbarkeit auf dem Fahrradergometer.<sup>13</sup> Die Sauerstofftherapie war in der CHEST-1-Studie erlaubt und in über 20% eingesetzt.</p>	
	<p>Nicht zur BSC bei CTEPH (und anderen Formen der pulmonalen Hypertonie) zählen jedoch die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers aufgezählten Kalziumkanalblocker (CCB) und Digitalispräparate. Die Indikation für eine CCB-Therapie ist allgemein die arterielle Hypertonie, für CCB-Subgruppen auch die Herzfrequenzsenkung bei tachykard übergeleiteten Vorhofrhythmusstörungen. Im Indikationsbereich und zur gezielten Therapie der pulmonalen Hypertonie werden CCB (außerhalb der Zulassung) ausschließlich bei Patient*innen mit idiopathischer PAH eingesetzt, die eine sogenannte erhaltene Vasoreagibilität aufweisen (eine extrem kleine Gruppe).<sup>12</sup> Digitalispräparate werden ebenfalls bei tachykard übergeleiteten Vorhofrhythmusstörungen zur Reduktion der Herzfrequenz eingesetzt und haben keinen erwiesenen Nutzen in der chronischen Therapie der pulmonalen</p>	<p>Die 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)

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)
	Hypertonie. Somit ist davon auszugehen, dass diese Präparate im Rahmen der CHEST-1-Studie lediglich zur Therapie von Begleiterkrankungen eingesetzt wurden.	
	<p><b>3.2.1. Verbot des Einsatzes von NO-Donatoren</b></p> <p>Das IQWiG interpretiert das Verbot von NO-Donatoren im Rahmen der CHEST-1-Studie als Einschränkung der patientenindividuellen optimalen Therapie durch die behandelnden Ärzt*innen, da Nitrate zur symptomatischen Therapie der Angina pectoris eingesetzt werden können. Diese Anwendung ist jedoch auf Patient*innen mit koronarer Herzerkrankung und Linksherzinsuffizienz begrenzt,<sup>14</sup> während Nitrate keinen Stellenwert in der symptomatischen Therapie von Patient*innen mit CTEPH haben. Patient*innen mit symptomatischer koronarer Herzerkrankung waren zudem von der Studienteilnahme ausgeschlossen.</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie BSC wurde in der Studie CHEST-1 nicht ausreichend umgesetzt, da Behandlungen zur Linderung von Symptomen und zur Verbesserung der Leistungsfähigkeit nicht erlaubt waren, die in der vorliegenden Indikation einen Nutzen für die Patienten haben könnten. Hierzu zählen physiotherapeutische Interventionen i.S. der Heilmittel-RL (Physikalische Therapie z.B. Krankengymnastik, Übungsbehandlung, Atemtherapie), die für alle Patienten geeignet sein können.</p> <p>Die Studie CHEST-1 kann aufgrund der zu kurzen Studiendauer sowie der nicht ausreichend 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>Wenngleich Riociguat in den NO-Signalweg eingreift, indem es die lösliche Guanylatzyklase sowohl gegenüber NO empfindlicher macht als auch direkt NO-unabhängig stimuliert,<sup>15</sup> kommt es bei der gleichzeitigen Anwendung von Nitraten zu einer Potenzierung der Blutdruck-senkenden Wirkung, weshalb die Gabe gemeinsam mit Riociguat kontraindiziert ist.<sup>16</sup></p>	
	<p><b>3.2.2. Verbot von Bewegungstherapie und Rehabilitation</b></p> <p>Stationäre Rehabilitationsmaßnahmen sind aufgrund des nachgewiesenen positiven Effekts auf körperliche Belastbarkeit, Sauerstoffaufnahme und Lebensqualität mittlerweile fester Bestandteil der Leitlinien-gerechten Therapie aller Formen der pulmonalen Hypertonie.<sup>12,17</sup> Da der primäre Endpunkt der CHEST-1-Studie die Veränderung der Distanz im 6MWT nach 16 Wochen war, konnte eine Trainings- oder Rehabilitationstherapie, welche die Gehstrecke bei optimal medikamentös behandelten Patient*innen verbessern kann,<sup>18</sup> während der Dauer der verblindeten Studienphase nicht gestattet werden. Diese hätte (bei unkontrolliertem, „individuellem“ Einsatz) ein sehr hohes Potenzial, den Effekt von Riociguat auf den primären Endpunkt zu verfälschen, wobei sowohl an eine Effektverstärkung bei Trainingstherapie in der Riociguat-Gruppe als auch eine relative Effektabschwächung bei</p>	<p>Für erwachsene Patienten der WHO-Funktionsklassen (FK) II bis III mit inoperabler CTEPH, persistierender oder rezidivierender CTEPH nach chirurgischer Behandlung gibt es nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse keine spezifische Standardtherapie. Riociguat ist die einzige in Deutschland zugelassene Therapieoption. Auf Basis der vorliegenden Evidenz werden in der Therapie der CTEPH unterstützende medikamentöse Maßnahmen zur Behandlung der kardiovaskulären Symptomatik sowie zur Verhinderung thromboembolischer Ereignisse empfohlen (z.B. orale Antikoagulantien, Diuretika, Kalziumkanalblocker, Digitalispräparate). 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</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>Training in der Placebogruppe zu denken ist. Zudem hätte dies insbesondere in der Placebo-Gruppe ein nicht kalkulierbares Risiko für die Patient*innen dargestellt. Dies ist als wesentliche Einschränkung zu sehen, da eine Trainings- oder Rehabilitationstherapie gemäß aktueller Empfehlungen wie der Kölner Konsensus Konferenz lediglich bei Patient*innen erfolgen sollte, die „stabil und optimal medikamentös behandelt sind“, was eine Lungengefäß-erweiternde Medikation (mit Riociguat als einzig zugelassenem Präparat in der Indikation CTEPH) einschließt.<sup>17</sup> Die Empfehlung basiert auf der klinischen Beobachtung,</p> <p>dass bei körperlicher Belastung ohne vorherige medikamentöse Rechtsherzentlastung (wie im BSC-Arm der CHEST-1-Studie) negative Effekte durch eine Rechtsherzüberlastung wie z.B. kardiale Dekompensation oder Synkopen verursacht werden können.</p>	<p>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. Des Weiteren wurde in der Studie CHEST-1 die zweckmäßige Vergleichstherapie BSC nicht ausreichend umgesetzt, da Behandlungen zur Linderung von Symptomen und zur Verbesserung der Leistungsfähigkeit nicht erlaubt waren, die in der vorliegenden Indikation einen Nutzen für die Patienten haben könnten. Hierzu zählen physiotherapeutische Interventionen i.S. der Heilmittel-RL (Physikalische Therapie z.B. Krankengymnastik, Übungsbehandlung, Atemtherapie), die für alle Patienten geeignet sein können.</p> <p>Für erwachsene Patienten mit CTEPH erfolgt somit eine patientenindividuelle Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität im Sinne von Best-Supportive-Care (BSC).</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Best-Supportive-Care (BSC) bestimmt.</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie BSC wurde in der Studie CHEST-1 nicht ausreichend umgesetzt, da Behandlungen zur</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>Linderung von Symptomen und zur Verbesserung der Leistungsfähigkeit nicht erlaubt waren, die in der vorliegenden Indikation einen Nutzen für die Patienten haben könnten. Hierzu zählen physiotherapeutische Interventionen i.S. der Heilmittel-RL (Physikalische Therapie z.B. Krankengymnastik, Übungsbehandlung, Atemtherapie), die für alle Patienten geeignet sein können.</p> <p>Die Studie CHEST-1 kann aufgrund der zu kurzen Studiendauer sowie der nicht ausreichend umgesetzten zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden.</p>
	<p>Eine zeitliche Verzögerung einer Trainingstherapie um die Dauer der CHEST-1-Studie hat zudem keinen Einfluss auf die Effektivität dieser Maßnahme, wie aus einer der ersten randomisierten Rehabilitations-Studien im Indikationsgebiet der pulmonalen Hypertonie hervorgeht.<sup>19</sup> Die zufällig ausgewählte Hälfte eines gemischten Kollektivs aus PAH und CTEPH wurde über 15 Wochen aktiv trainiert, während die andere Gruppe lediglich eine Rehabilitation mit passiven Maßnahmen zur Erholung über diesen Zeitraum und erst anschließend die 15-wöchige Trainingstherapie erhielt. Die Gehstreckenverbesserung betrug in der initialen Trainingsgruppe im Mittel 96 m und in der verzögerten Trainingsgruppe im Mittel 74 m im Vergleich zum ursprünglichen Ausgangswert im 6MWT.</p>	<p>Die 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)

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><b>3. Zusammenfassung</b></p> <p>Riociguat ist eine effektive Therapie von Patient*innen mit inoperabler oder residueller / rezidivierender CTEPH, welche zur Verbesserung der Belastbarkeit und positiven, wenngleich nicht randomisiert geprüften, Langzeiteffekten führt und als einziges in dieser Indikation zugelassenes Präparat für die klinische Versorgung dieser Patient*innen unverzichtbar ist. Im Rahmen der CHEST-Studien liegen doppelt verblindete Daten über 24 Wochen und ein Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie über 16 Wochen vor, eine längere randomisierte Studienphase wäre nicht zuletzt aufgrund ethischer Bedenken problematisch gewesen. Die festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie wurde in der CHEST-1-Studie unter Berücksichtigung der Notwendigkeiten (randomisierter, kontrollierter und doppelt verblindeter, klinischer Studien) vollständig und konsequent umgesetzt.</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 der WHO-Funktionsklassen (FK) II bis III mit inoperabler CTEPH, persistierender oder rezidivierender CTEPH nach chirurgischer Behandlung, zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit“.</p> <p>Riociguat weist eine Zulassung als Orphan Drug auf.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Best-Supportive-Care (BSC) bestimmt.</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Riociguat für die Behandlung erwachsener Patienten der WHO-Funktionsklassen (FK) II bis III mit inoperabler CTEPH, persistierender oder rezidivierender CTEPH nach chirurgischer Behandlung, zur Verbesserung der körperlichen, wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers die 16-wöchige, zulassungsbegründende, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie der Phase III CHEST-1 vorgelegt.</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>Die 16-wöchige Studie CHEST-1 kann aufgrund der zu kurzen Studiendauer sowie der nicht ausreichend umgesetzten zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden.</p> <p>Darüber hinaus wurde vom pharmazeutischen Unternehmer die einarmige Extensionsstudie der Phase III CHEST-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>Die Autoren sehen daher im Gegensatz zur Einschätzung des IQWiG, einen geringen Zusatznutzen als erwiesen, einen beträchtlichen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Assoziationen zwischen gebesserten Parametern der CHEST-1-Studie und dem Überleben der Patient*innen im Verlauf als wahrscheinlich an.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. Kramm T, Wilkens H, Fuge J, et al. Incidence and characteristics of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Germany. *Clin Res Cardiol Off J Ger Card Soc.* 2018;107(7):548-553. doi:10.1007/s00392-018-1215-5
2. Pepke-Zaba J, Ghofrani H-A, Hoeper MM. Medical management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc.* 2017;26(143). doi:10.1183/16000617.0107-2016
3. Delcroix M, Lang I, Pepke-Zaba J, et al. Long-Term Outcome of Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Results From an International Prospective Registry. *Circulation.* 2016;133(9):859-871. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016522
4. Ghofrani H-A, D'Armini AM, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 2013;369(4):319-329.
5. Simonneau G, D'Armini AM, Ghofrani H-A, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a long-term extension study (CHEST-2). *Eur Respir J.* 2015;45(5):1293-1302. doi:10.1183/09031936.00087114
6. Simonneau G, D'Armini AM, Ghofrani H-A, et al. Predictors of long-term outcomes in patients treated with riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: data from the CHEST-2 open-label, randomised, long-term extension trial. *Lancet Respir Med.* 2016;4(5):372-380. doi:10.1016/S2213-2600(16)30022-4
7. Marra AM, Egenlauf B, Ehlken N, et al. Change of right heart size and function by long-term therapy with riociguat in patients with pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Cardiol.* 2015;195:19-26. doi:10.1016/j.ijcard.2015.05.105
8. Benza RL, Farber HW, Frost A, et al. REVEAL risk score in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension receiving riociguat. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* 2018;37(7):836-843. doi:10.1016/j.healun.2018.02.015
9. Delcroix M, Staehler G, Gall H, et al. Risk assessment in medically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients. *Eur Respir J.* 2018;52(5). doi:10.1183/13993003.00248-2018
10. Bonderman D, Skoro-Sajer N, Jakowitsch J, et al. Predictors of outcome in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation.* 2007;115(16):2153-2158.
11. Ghofrani HA, Hoeper MM, Halank M, et al. Riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension: a phase II study. *Eur Respir J.* 2010;36(4):792-799. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.661041
12. 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
13. Ulrich S, Hasler ED, Saxer S, et al. Effect of breathing oxygen-enriched air on exercise performance in patients with precapillary pulmonary hypertension: randomized, sham-controlled cross-over trial. *Eur Heart J.* 2017;38(15):1159-1168. doi:10.1093/eurheartj/ehx099
14. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with

the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129-2200. [doi:10.1093/eurheartj/ehw128](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128)

15. 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)

16. Adempas® 0,5 mg/-1 mg/-1,5 mg/-2 mg/-2,5 mg Filmtabletten. **Published online 2019:9.**

17. Grünig E, Benjamin N, Krüger U, et al. General measures and supportive therapy for pulmonary arterial hypertension: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol.* Published online August 27, 2018. [doi:10.1016/j.ijcard.2018.08.085](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.08.085)

18. Nagel C, Prange F, Guth S, et al. Exercise training improves exercise capacity and quality of life in patients with inoperable or residual chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *PloS One.* 2012;7(7):e41603. [doi:10.1371/journal.pone.0041603](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0041603)

19. Mereles D, Ehlken N, Kreuzer S, et al. Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Circulation.* 2006;114(14):1482-1489. [DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.618397](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.618397)

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

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



## 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>Das Orphan Drug Riociguat ist u.a. zugelassen für die Behandlung erwachsener Patienten der WHO-Funktionsklassen (FK) II bis III mit inoperabler chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH) sowie mit persistierender oder rezidivierender CTEPH nach chirurgischer Behandlung zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA Best-Supportive-Care fest.</p> <p>Das IQWiG sieht in seiner Bewertung den Zusatznutzen als nicht belegt an. Die vorgelegte randomisierte Studie (CHEST-1) schließt das IQWiG mit Verweis auf die Studiendauer von unter 24 Wochen aus. Eine weitere Verlängerungsstudie (CHEST-2) wird aufgrund des einarmigen Designs abgelehnt. Der Hersteller beansprucht hingegen einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen, den er aus Vorteilen bei der körperlichen Leistungsfähigkeit, der WHO-Funktionsklasse sowie dem Gesundheitszustand ableitet.</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<b>Studien CHEST-1 und CHEST-2 sind heranzuziehen</b>	Für die Bewertung des Zusatznutzens von Riociguat für die Behandlung erwachsener Patienten der WHO-Funktionsklassen (FK) II bis III mit

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das IQWiG schließt die vorgelegte randomisierte Studie (CHEST-1) mit Verweis auf die Beobachtungsdauer aus, die mit 16 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 konservative Ersetzungsstrategie, dass die Ergebnisse aus der Studie CHEST-1 auch zum Zeitpunkt 24 Wochen nach Randomisierung bestätigt werden.</p> <p>Insgesamt ist der vfa der Auffassung, dass die vorliegende Evidenz aus Studien CHEST-1 und CHEST-2 heranzuziehen ist.</p>	<p>inoperabler CTEPH, persistierender oder rezidivierender CTEPH nach chirurgischer Behandlung, zur Verbesserung der körperlichen, wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers die 16-wöchige, zulassungsbegründende, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie der Phase III CHEST-1 vorgelegt.</p> <p>Die 16-wöchige Studie CHEST-1 kann aufgrund der zu kurzen Studiendauer sowie der nicht ausreichend umgesetzten zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden. Darüber hinaus wurde vom pharmazeutischen Unternehmer die einarmige Extensionsstudie der Phase III CHEST-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><b>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</b></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</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)
Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der 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.	

### 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:	

# Mündliche Anhörung



## D. Anlagen

### 1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung



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 Hypertonie-medikamenten 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 Gehetestverlauf, 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 chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie (CTEPH)

#### 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.

*Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.*

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Nicht angezeigt.

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Verfahren der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

- Beschluss zu Riociguat vom 16. Oktober 2014

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

*Siehe systematische Literaturrecherche.*

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<b>Wirkstoff ATC-Code Handelsname</b>	<b>Anwendungsgebiet</b> (Text aus Fachinformation)
Zu prüfendes Arzneimittel:  Riociguat C02KX05 Adempas®	Adempas ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten der WHO-Funktionsklassen (FK) II bis III mit <ul style="list-style-type: none"><li>• inoperabler CTEPH,</li><li>• persistierender oder rezidivierender CTEPH nach chirurgischer Behandlung,</li></ul> zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit (siehe Abschnitt 5.1). (FI Adempas® März 2018)
<i>Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind keine weiteren Wirkstoffe zugelassen.</i>	

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: 4. Juni 2018

## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	3
1 Indikation .....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 IQWiG-Berichte/G-BA-Beschlüsse.....	5
3.2 Cochrane Reviews .....	5
3.3 Systematische Reviews.....	5
3.4 Leitlinien.....	7
3.5 Ergänzende Dokumente.....	11
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie .....	14
Referenzen .....	16

## Abkürzungsverzeichnis

6 MWD	6--minute walk distance
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BPA	Ballonangioplastie
CTEPH	chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie
DAHTA	DAHTA Datenbank
ERS	European Respiratory Society
ESC	European Society of Cardiology
FK	Funktionsklassen
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
PAH	Pulmonale arterielle Hypertonie
PEA	Pulmonale Endarteriektomie
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
VKA	Vitamin-K-Antagonisten
WHO	World Health Organization

## **1 Indikation**

Zur Behandlung erwachsener Patienten der WHO-Funktionsklassen (FK) II bis III mit inoperabler chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie (CTEPH), 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 chronisch thromboembolische pulmonale 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 611 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 4 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 IQWiG-Berichte/G-BA-Beschlüsse

---

#### **G-BA, 2014 [3].**

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**

(...) Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH)

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

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

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Keine da Orphan Drug

#### **Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis**

Erwachsene Patienten mit CTEPH: gering

### 3.2 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

### 3.3 Systematische Reviews

---

#### **Chen X et al., 2018 [1].**

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:

- A total of 10 RCTs including 1185 patients were enrolled.

#### Charakteristika der Population:

- 2 studies were carried out in CTEPH patients (n=182), with 90 patients in bosentan group and 92 in placebo group.

Jais <sup>6</sup>	2008	RCT	CTEPH	77	80	63.0 ± 12.9	63.1 ± 10.3	II-IV	125	16 w
Reesink <sup>7</sup>	2009	RCT	CTEPH	13	12	67 ± 8	64 ± 10	<IV	125	16 w

#### Qualität der Studien:

- Beide Studien waren RCTs <sup>(6,7)</sup> mit jedoch kleinen Fallzahlen.

[6] Jais X, D'Armini AM, Jansa P, et al. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFIT (Bosentan Effects in iNoperable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(25): 2127–2134.

[7] Reesink HJ, Surie S, Kloek JJ, et al. Bosentan as a bridge to pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;139(1):85–91.

#### Studienergebnisse fokussiert zu CTEPH Patienten (N= 2 Studien):

- For CTEPH patients, bosentan improved cardiac index by 0.3 L/min/m<sup>2</sup> (P<.001) and reduced pulmonary vascular resistance by 176.0 dyn s/cm<sup>5</sup> (P<.001).
- Other efficacy outcomes regarding CTEPH did not attain statistical difference. For both PAH and CTEPH, there was no significant difference in mortality or adverse event between bosentan and placebo group. However, bosentan raised the risk of abnormal liver function in both PAH and CTEPH patients.

### **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.

### 3.4 Leitlinien

---

#### ESC/ERS, 2016 [2].

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)

#### Leitlinienorganisation/Fragestellung

Treatment recommendations for PH (→ including CTEPH!)

#### 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

(...) 10. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (group 4)

10.2 Therapy:

**Table 34** Recommendations for chronic thromboembolic pulmonary hypertension

Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>	Ref. <sup>c</sup>
In PE survivors with exercise dyspnoea, CTEPH should be considered	IIa	C	449
Life-long anticoagulation is recommended in all patients with CTEPH	I	C	91
It is recommended that in all patients with CTEPH the assessment of operability and decisions regarding other treatment strategies should be made by a multidisciplinary team of experts	I	C	91
Surgical PEA in deep hypothermia circulatory arrest is recommended for patients with CTEPH	I	C	91
Riociguat is recommended in symptomatic patients who have been classified as having persistent/recurrent CTEPH after surgical treatment or inoperable CTEPH by a CTEPH team including at least one experienced PEA surgeon	I	B	441
Off-label use of drugs approved for PAH may be considered in symptomatic patients who have been classified as having inoperable CTEPH by a CTEPH team including at least one experienced PEA surgeon	IIb	B	437–440

Continued

Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>	Ref. <sup>c</sup>
Interventional BPA may be considered in patients who are technically non-operable or carry an unfavourable risk/benefit ratio for PEA	IIb	C	57, 444–446, 448
Screening for CTEPH in asymptomatic survivors of PE is currently not recommended	III	C	417

BPA = balloon pulmonary angioplasty; CTEPH = chronic thromboembolic pulmonary hypertension; PAH = pulmonary arterial hypertension; PE = pulmonary embolism; PEA = pulmonary endarterectomy.  
<sup>a</sup>Class of recommendation.  
<sup>b</sup>Level of evidence.  
<sup>c</sup>Reference(s) supporting recommendations.

### Erläuterungen:

- **Surgical:** PEA is the treatment of choice for CTEPH. In Europe, in hospital mortality is currently as low as 4.7%,<sup>430</sup> and even lower in high-volume single centres.<sup>431</sup> The majority of patients experience substantial relief from symptoms and near normalization of haemodynamics.<sup>430–432</sup> In contrast to surgical embolectomy for acute PE, treatment of CTEPH necessitates a true bilateral endarterectomy through the medial layer of the pulmonary arteries, which is performed under deep hypothermia and circulatory arrest,<sup>431</sup> without the need for cerebral perfusion.<sup>433</sup> Operability of patients with CTEPH is determined by multiple factors that cannot easily be standardized; these are related to the suitability of the patient, the expertise of the surgical team and available resources. General criteria include preoperative WHO-FC II–IV and surgical accessibility of thrombi in the main, lobar or segmental pulmonary arteries. Advanced age per se is not a contraindication for surgery. There is no PVR threshold or measure of RV dysfunction that can be considered to preclude PEA. Postoperative ECMO is recommended as a standard of care in PEA centres for severe cases.<sup>434–436</sup> Early postoperative reperfusion oedema may require veno-arterial ECMO, and severe persistent PH may be bridged to emergency lung transplantation with veno-venous ECMO. Patients who do not undergo PEA or suffer from persistent or recurrent PH after PEA (post-PEA PH) face a poor prognosis.

430. Mayer E, Jenkins D, Lindner J, D'Armini A, Kloek J, Meyns B, Ilkjaer LB, Klepetko W, Delcroix M, Lang I, Pepke-Zaba J, Simonneau G, Darteville P. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141:702–710.

431. Madani MM, Auger WR, Pretorius V, Sakakibara N, Kerr KM, Kim NH, Fedullo PF, Jamieson SW. Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single institution's experience of more than 2,700 patients. *Ann Thorac Surg* 2012;94:97–103.

432. Jenkins D, Mayer E, Screaton N, Madani M. State-of-the-art chronic thromboembolic pulmonary hypertension diagnosis and management. *Eur Respir Rev* 2012;21:32–39.

434. Thistlethwaite PA, Madani MM, Kemp AD, Hartley M, Auger WR, Jamieson SW. Venovenous extracorporeal life support after pulmonary endarterectomy: indications, techniques, and outcomes. *Ann Thorac Surg* 2006;82:2139–2145.

435. Berman M, Tsui S, Vuylsteke A, Snell A, Colah S, Latimer R, Hall R, Arrowsmith JE, Kneeshaw J, Klein AA, Jenkins DP. Successful extracorporeal membrane oxygenation support after pulmonary thromboendarterectomy. *Ann Thorac Surg* 2008;86:1261–1267.

436. Mydin M, Berman M, Klein A, Tsui S, Dunning J, Valchanov K, Vuylsteke A, Jenkins DP. Extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to pulmonary endarterectomy. *Ann Thorac Surg* 2011;92:e101–e103.

- **Medical:** Optimal medical treatment for CTEPH consists of anticoagulants and diuretics, and O<sub>2</sub> in cases of heart failure or hypoxaemia. Lifelong anticoagulation is recommended, even after PEA, though no data exist on the efficacy and safety of new oral anticoagulants. Although there is no consensus, routine cava filter placement is not justified by the available

evidence. Pulmonary microvascular disease in CTEPH has provided the rationale for off-label use of drugs approved for PAH.<sup>25</sup> Some non-randomized studies have provided evidence for improvement in exercise capacity and haemodynamics.<sup>437 - 439</sup> Medical treatment of CTEPH with targeted therapy may be justified in technically non-operable patients or in the presence of an unacceptable surgical risk:benefit ratio. Patients with persistent or recurrent PH after PEA may also be candidates for targeted medical therapy. The use of targeted therapy in operable patients with severe haemodynamic compromise as a bridge to PEA has not yet been supported by scientific evidence. The dual endothelin antagonist bosentan was evaluated in 157 patients with inoperable CTEPH or persistent/recurrent PH after PEA over 16 weeks; the primary combined endpoint of a decrease in PVR and an increase in the 6MWD was not met.<sup>440</sup> However, an oral sGC stimulator, riociguat, was administered to 261 of 446 screened patients with non-operable CTEPH or persistent/recurrent PH after PEA for 16 weeks and led to a mean increase of 39 m in the 6MWD (P, 0.001, primary endpoint) and to a least squares mean difference of 246 dyn.cm.s<sup>25</sup> in PVR (P, 0.001, secondary endpoint); the time to clinical worsening remained unchanged.<sup>441</sup> Preoperative medical treatment is uncertain because the magnitude of effects was small in one RCT.<sup>442</sup> One retrospective study indicated no difference in outcome, but there was a delay in surgery for patients treated medically.<sup>442</sup> Prospective RCTs are needed in patients with potential treatment benefit; for example, patients with a high PVR and technically challenging anatomy. After PEA, patients should be followed in CTEPH centres, with at least one haemodynamic assessment to be considered at 6–12 months after the intervention.

25. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, Mayer E, Jansa P, Ambroz D, Treacy C, D'Armini AM, Morsolini M, Snijder R, Bresser P, Torbicki A, Kristensen B, Lewczuk J, Simkova I, Barbera JA, de Perrot M, Hoeper MM, Gaine S, Speich R, Gomez-Sanchez MA, Kovacs G, Hamid AM, Jai's X, Simonneau G. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation* 2011;124:1973–1981.

437. Hughes RJ, Jai's X, Bonderman D, Suntharalingam J, Humbert M, Lang I, Simonneau G, Pepke-Zaba J. The efficacy of bosentan in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a 1-year follow-up study. *Eur Respir J* 2006;28:138–143.

438. Skoro-Sajer N, Bonderman D, Wiesbauer F, Harja E, Jakowitsch J, Klepetko W, Kneussl MP, Lang IM. Treprostinil for severe inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Haemost* 2007;5:483–489.

439. Reichenberger F, Voswinkel R, Enke B, Rutsch M, Fechtali EE, Schmehl T, Olschewski H, Schermuly R, Weissmann N, Ghofrani HA, Grimminger F, Mayer E, Seeger W. Long-term treatment with sildenafil in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2007;30:922–927.

440. Jai's X, D'Armini AM, Jansa P, Torbicki A, Delcroix M, Ghofrani HA, Hoeper MM, Lang IM, Mayer E, Pepke-Zaba J, Perchenet L, Morganti A, Simonneau G, Rubin LJ. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFIT (Bosentan Effects in iNoperable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:2127–2134.

441. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P, Kim NH, Mayer E, Simonneau G, Wilkins MR, Fritsch A, Neuser D, Weimann G, Wang C. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2013;369:319–329.

442. Reesink HJ, Surie S, Kloek JJ, Tan HL, Tepaske R, Fedullo PF, Bresser P. Bosentan as a bridge to pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;139:85–91.

- **Interventional:** In 2001 Feinstein et al.<sup>443</sup> published a series of 18 patients with non-operable CTEPH who had been subjected to balloon dilatation of the pulmonary arteries. Despite a significant decrease in PAP, 11 patients developed reperfusion pulmonary oedema and 3 required mechanical ventilation. Recently, Japanese investigators have refined BPA by using smaller balloons, by cautiously limiting the number of balloon inflations per session to one or two pulmonary vascular segments and by the use of intravascular imaging.<sup>444 - 446</sup> An average number of 4.8 sessions is needed per patient to improve parameters of RV function.<sup>57</sup> A careful approach with targeting only one lobe during each session and very cautious balloon sizing have reduced the incidence of reperfusion pulmonary oedema to 2% in individual centres.<sup>447</sup> While BPA is still not extensively used,<sup>448</sup> it is rapidly gaining attention worldwide. BPA should only be performed in experienced and high-volume CTEPH centres.

57. Fukui S, Ogo T, Morita Y, Tsuji A, Tateishi E, Ozaki K, Sanda Y, Fukuda T, Yasuda S, Ogawa H, Nakanishi N. Right ventricular reverse remodelling after balloon pulmonary angioplasty. *Eur Respir J* 2014;43:1394–1402.

443. Feinstein JA, Goldhaber SZ, Lock JE, Ferndandes SM, Landzberg MJ. Balloon pulmonary angioplasty for treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2001;103:10–13.

444. Kataoka M, Inami T, Hayashida K, Shimura N, Ishiguro H, Abe T, Tamura Y, Ando M, Fukuda K, Yoshino H, Satoh T. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv* 2012;5:756–762.

445. Mizoguchi H, Ogawa A, Munemasa M, Mikouchi H, Ito H, Matsubara H. Refined balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv* 2012;5:748–755.

446. Sugimura K, Fukumoto Y, Satoh K, Nochioka K, Miura Y, Aoki T, Tatebe S, Miyamichi-Yamamoto S, Shimokawa H. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty markedly improves pulmonary hemodynamics and long-term prognosis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J* 2012; 76:485–488.

447. Inami T, Kataoka M, Shimura N, Ishiguro H, Yanagisawa R, Taguchi H, Fukuda K, Yoshino H, Satoh T. Pulmonary edema predictive scoring index (PEPSI), a new index to predict risk of reperfusion pulmonary edema and improvement of hemodynamics in percutaneous transluminal pulmonary angioplasty. *JACC Cardiovasc Interv* 2013;6:725–736.

### 3.5 Ergänzende Dokumente

Hinweis: Die nachfolgende Publikation entspricht nicht den Kriterien evidenzbasierter Leitlinien. Sie wird jedoch aufgrund des Fehlens an zusätzlichen Leitlinien von höherwertiger Evidenz ergänzend dargestellt

---

#### Wilkens H et al., 2016 [4].

Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie

#### Therapie der CTEPH

Empfehlungen	Empf.-Grad	Evidenzgrad
Bei Patienten mit stattgehabter LE, die eine Belastungsdyspnoe aufweisen, sollte eine CTEPH in Betracht gezogen werden.	Ila	C
Eine lebenslange Antikoagulation wird bei allen Patienten mit CTEPH empfohlen.	I	C
Es wird für die CTEPH empfohlen, dass die Bewertung der Operabilität sowie Entscheidungen bezüglich anderer Behandlungsstrategien in einem multidisziplinären CTEPH-Team erfolgen.	I	C
Eine chirurgische PEA in Kreislaufstillstand in tiefer Hypothermie wird bei CTEPH-Patienten in einem PEA-Zentrum (>30–50 Operationen pro Jahr) empfohlen.	I	C
Riociguat wird bei symptomatischen Patienten mit persistierender / wiederaufgetretener CTEPH nach PEA oder inoperabler CTEPH empfohlen. Die entsprechende Einschätzung muss durch ein multidisziplinäres CTEPH-Team mit mindestens einem Chirurgen erfolgen.	I	B
Eine zulassungsüberschreitende Anwendung von gezielten PAH-Medikamenten kann bei symptomatischen Patienten mit persistierender / wiederaufgetretener CTEPH nach chirurgischer Behandlung oder inoperabler CTEPH erwogen werden.	IIb	B
Eine interventionelle BPA kann bei Partienten erwogen werden, die technisch inoperabel sind oder bei denen nach Beurteilung durch ein CTEPH-Team ein inakzeptables Nutzen-Risiko-Verhältnis bezüglich einer PEA besteht.	IIb	C
Ein Screening auf CTEPH wird bei asymptomatischen Patienten mit durchgemachter LE derzeit nicht empfohlen.	III	C

#### Erläuterungen

- Pulmonale Endarteriektomie (PEA): Die PEA ist die Therapie der Wahl, falls keine schwerwiegenden Kontraindikationen (Komorbiditäten) vorliegen.

Kommentar: (...) Die Mehrzahl der Patienten erfährt postoperativ eine deutliche Linderung der Symptome bei häufig nahezu vollständig normalisierter Hämodynamik. Im Gegensatz zur chirurgischen Embolektomie bei akuter Lungenembolie erfordert die Behandlung der CTEPH eine echte bilaterale Endarteriektomie, die in der Media der Gefäßwand erfolgen muss. Hierzu

sind Phasen des Kreislaufstillstands in tiefer Hypothermie notwendig, um das Operationsfeld von Blut über broncho-pulmonale Kollateralen freizuhalten und gleichzeitig die neurokognitive Funktion zuverlässig zu schützen.

- Medikamentöse Therapie: Die supportive medikamentöse Therapie der CTEPH besteht aus Antikoagulanzen und Diuretika sowie Sauerstofflangzeittherapie bei Hypoxämie. Eine lebenslange Antikoagulation wird auch nach PEA empfohlen, wobei es keine Daten zur Effektivität und Sicherheit der neuen oralen Antikoagulanzen bei CTEPH gibt. Weitere supportive Maßnahmen werden in Anlehnung an die Empfehlungen zur Therapie von Patienten mit PAH empfohlen.

Kommentar: (...) Mangels verlässlicher Evidenz durch fehlende randomisierte kontrollierte klinische Studien bei CTEPH-Patienten leiten sich die Empfehlungen zur Antikoagulation bei CTEPH vor allem von den Empfehlungen der Antikoagulation nach rezidivierenden Lungenembolien ab]. Zur Therapie nach der Akutphase einer Lungenembolie stehen aktuell einerseits die „klassische“ orale Antikoagulation mit Kumarin-Derivaten, andererseits Nicht-Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulanzen (NOAKs), welche Faktor Xa oder Prothrombin inhibieren, zur Verfügung. Wegen der jahrzehntelangen klinischen Erfahrung gelten nach aktuellen Leitlinien immer noch Vitamin-K-Antagonisten als Standardtherapie der CTEPH. Nach individueller Nutzen-Risiko-Analyse oder bei Patienten, die mit einer VKA-Therapie nicht gut einzustellen sind, kann auf ein NOAK umgestellt werden, obwohl zu der Behandlung einer CTEPH mit NOAK weniger Daten vorliegen. Cava-Filter sollten aufgrund der vorhandenen Evidenz nicht routinemäßig platziert werden.

Positive Wirkungen eines kontrollierten, niedrigdosierten körperlichen Trainings wurden auch bei CTEPH nachgewiesen.

Therapie mit PH-Medikamenten: Die pulmonale mikrovaskuläre Erkrankung bei CTEPH gilt als Rationale für den Einsatz von PH-Medikamenten. Nur der orale Stimulator der löslichen Guanylatzyklase (sGC) Riociguat ist bisher zur Therapie der inoperablen oder persistierenden / wiederkehrenden CTEPH nach PEA zugelassen. Jedoch kann erwartet werden, dass in Zukunft auch Kombinationstherapien gegeben werden können.

Die gezielte medikamentöse Therapie der CTEPH kann bei Patienten mit inakzeptablem Nutzen-Risiko-Verhältnis hinsichtlich einer PEA erwogen werden. Patienten mit persistierender oder wieder auftretender PH nach PEA sind Kandidaten für eine gezielte medikamentöse Therapie.

Der präoperative Einsatz einer PH-Therapie bei Patienten mit Indikation zur PEA und schwerer hämodynamischer Einschränkung wurde noch nicht durch wissenschaftliche Evidenz belegt. In einer randomisierten kontrollierten Studie waren die Effekte relativ gering und in einer retrospektiven Studie wurde kein Unterschied in Bezug auf die postoperativen Ergebnisse gezeigt, es gab aber eine signifikante Verzögerung der Operation für medikamentös behandelte Patienten. Prospektive randomisierte kontrollierte klinische Studien (RCTs) sind bei Patienten mit möglichem Therapienutzen notwendig, z. B. bei Patienten mit hohem PVR und technischen Herausforderungen. Nach PEA sollten Patienten in CTEPH-Zentren weiter betreut werden, mit mindestens einer hämodynamischen Reevaluation mittels Rechtsherzkatheter sechs bis 12 Monate nach der Intervention. Nur bei Nachweis einer persistierenden PH sollte eine erneute Bildgebung erfolgen.

- Therapie mit PH-Medikamenten: Die pulmonale mikrovaskuläre Erkrankung bei CTEPH gilt als Rationale für den Einsatz von PH-Medikamenten. Nur der orale Stimulator der löslichen Guanylatzyklase (sGC) Riociguat ist bisher zur Therapie der inoperablen oder

persistierenden / wiederkehrenden CTEPH nach PEA zugelassen. Jedoch kann erwartet werden, dass in Zukunft auch Kombinationstherapien gegeben werden können. (...)

- **Ballonangioplastie (BPA):** Die BPA ist eine perkutane interventionelle Therapieoption für Patienten mit CTEPH. Das Verfahren beruht auf der Dilatation intraluminaler Stenosen und Verschlüsse, die durch postembolisch persistierendes Narbengewebe in subsegmentalen Pulmonalarterienästen entstanden sind. Die Technik der BPA wurde seit der ersten Beschreibung einer kleinen Patientenserie (n = 18) deutlich verfeinert, insbesondere in Japan, einem Land, in dem die PEA nicht weit verbreitet ist. Inzwischen kommt die BPA zunehmend auch in Europa bei inoperablen Patienten zur Anwendung.

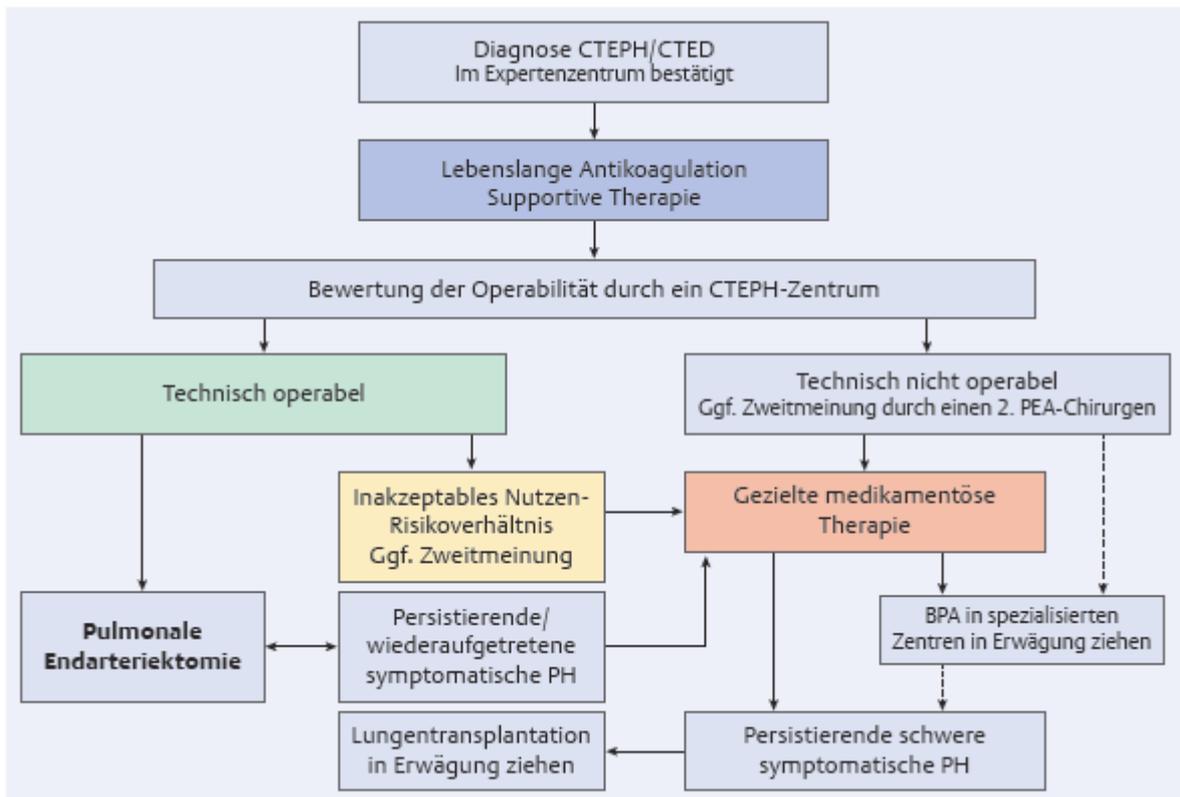


Abbildung 1: Therapiealgorithmus

## 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

#	Suchfrage
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. **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].
2. **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.
3. **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](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2076/2014-10-16_AM-RL-XII_Riociguat_2014-05-01-D-103_BAnz.pdf).
4. **Wilkens H, Konstantinides S, Lang I, Bunck AC, Gerges M, Gerhardt F, et al.** Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie: Empfehlungen der Kölner Konsensus Konferenz 2016. *Dtsch Med Wochenschr* 2016;141(S 01):S62-S69.