

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Riociguat (Adempas®)

MSD Sharp & Dohme GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 13.03.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	15
1.5.1 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	15
1.5.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	31
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	38
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	43
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	47

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-8: In der PATENT-1 Studie verfügbare bzw. nicht verfügbare oder kontraindizierte patientenindividuelle Therapien.....	14
Tabelle 1-9: Übersicht zu Ergebnissen für patientenrelevante Endpunkte zur Wirksamkeit und Sicherheit in der Studie CHEST-1 für erwachsene Patienten mit inoperabler oder nach chirurgischer Behandlung persistierender bzw. rezidivierender CTEPH.....	17
Tabelle 1-10: Übersicht zu Ergebnissen zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) in der Studie CHEST-1 für erwachsene Patienten mit inoperabler oder nach chirurgischer Behandlung persistierender bzw. rezidivierender CTEPH	19
Tabelle 1-11: Robustheit der Ergebnisse für erwachsene Patienten mit inoperabler oder nach chirurgischer Behandlung persistierender bzw. rezidivierender CTEPH basierend auf den CHEST-Studien	19
Tabelle 1-12: Übersicht zu Ergebnissen für patientenrelevante Endpunkte zur Wirksamkeit und Sicherheit in der Studie PATENT-1 für erwachsene Patienten mit PAH ...	24
Tabelle 1-13: Übersicht zu Ergebnissen zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) in der Studie PATENT-1 für erwachsene Patienten mit PAH	26
Tabelle 1-14: Robustheit der Ergebnisse für erwachsene Patienten mit PAH basierend auf den PATENT-Studien	26
Tabelle 1-15: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	30
Tabelle 1-16: Ausmaß des Zusatznutzens von Riociguat auf Endpunktebene für erwachsene Patienten mit inoperabler oder nach chirurgischer Behandlung persistierender bzw. rezidivierender CTEPH	31
Tabelle 1-17: Ausmaß des Zusatznutzens von Riociguat auf Endpunktebene für erwachsene Patienten mit PAH	34
Tabelle 1-18: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	41
Tabelle 1-19: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	42

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-20: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	43
Tabelle 1-21: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)	44
Tabelle 1-22: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	44
Tabelle 1-23: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	45
Tabelle 1-24: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	46

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

6MWD	6-Minuten-Gehstrecke (6 minute walk distance)
CHEST	Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Soluble Guanylate Cyclase–Stimulator Trial (CHEST Studie)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
cGMP	Zyklisches Guanosinmonophosphat
CTEPH	Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie
EMA	European Medicines Agency
EQ-5D VAS	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions Visual Analog Scale
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ERA	Endothelin-Rezeptor-Antagonist
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LPH	Living with Pulmonary Hypertension
MID	Minimal Clinically Important Difference (minimal klinisch relevante Differenz)
MWD	Mittelwertsdifferenz
NO	Stickstoffmonoxid
OR	Odds Ratio
PAH	Pulmonal arterielle Hypertonie
PATENT	Pulmonary Arterial hyperTENSION sGC-stimulator Trial (PATENT Studie)
PDE-5	Phosphodiesterase-5
PEA	Pulmonale Endarteriektomie
PH	Pulmonale Hypertonie
RR	Relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
sGC	Soluble guanylate cyclase (lösliche Guanylatzyklase)
UE	Unerwünschte Ereignisse
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	MSD SHARP & DOHME GMBH
Anschrift:	Lindenplatz 1, 85540 Haar

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Dr. Dr. Karl J. Krobot, MPH (USA)
Position:	Leiter Market Access Primary Care
Adresse:	Lindenplatz 1 85540 Haar
Telefon:	089-45611193
Fax:	089 45611280
E-Mail:	karl.krobot@msd.de

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Bayer AG
Anschrift:	51368 Leverkusen Deutschland

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Riociguat
Handelsname:	Adempas®
ATC-Code:	C02KX05

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Riociguat ist der erste Vertreter einer neuartigen Substanzklasse und stimuliert die lösliche Guanylatzyklase (sGC) über einen neuartigen, zweifachen Wirkansatz. Die sGC ist ein Schlüsselenzym im Stickstoffmonoxid-(NO)-Signalweg in den Lungenarterien. Riociguat bindet an einer anderen Stelle als das körpereigene NO an die sGC und kann so die sGC-Aktivität direkt und völlig unabhängig von NO stimulieren. Außerdem kann Riociguat die Bindung von NO und sGC stabilisieren und so synergistisch mit NO wirken. Die duale Wirkung resultiert daher in einem komplementären Effekt auf die Synthese von zyklischem Guanosinmonophosphat (cGMP). cGMP ist ein wichtiger chemischer Botenstoff im Stoffwechsel.

Die direkte Stimulation der sGC hat gegenüber anderen Modulatoren des NO-sGC-cGMP-Signalwegs (z.B. Phosphodiesterase-(PDE)-5-Inhibitoren) Vorteile. Inhaliertes NO und oral verfügbare NO-Donatoren sind u.a. durch die Anwendung und Toleranzentwicklung limitiert. Die Wirkung der PDE-5-Inhibitoren, die den Abbau von cGMP verhindern, ist von der Menge des verfügbaren cGMPs abhängig, während Riociguat direkt die Synthese von cGMP stimuliert. Die Stimulation der sGC und somit die Synthese von cGMP kann also unabhängig von der Verfügbarkeit von körpereigenem NO stattfinden. In NO-Mangelsituationen ist dies von entscheidendem Vorteil.

Bei Patienten mit chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie (CTEPH) und pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) kommt es bei fortschreitender Erkrankung häufig zu

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

einer solchen NO-Mangelsituation. Riociguat nutzt somit einen natürlichen Signalweg, der bei pulmonaler Hypertonie eingeschränkt und geschädigt ist und durch die Gabe von Riociguat wieder verbessert und optimiert wird. Riociguat erhielt dafür den Deutschen Zukunftspreis – den Preis des Bundespräsidenten für Technik und Innovation.

Die Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA) Ambrisentan, Bosentan und Macitentan reduzieren die pulmonale Vasokonstriktion, indem sie einen oder beide Endothelin-Rezeptoren blockieren. Das Prostazyklin-Analagon Iloprost kann nach Vernebelung inhaliert werden. Für die ausschließlich parenteral zu verabreichenden Prostazyklin-Analoga Epoprostenol und Treprostinil wird laut Niederschrift zum Beratungsgespräch davon ausgegangen, dass ihre kontinuierliche, subkutane oder intravenöse Anwendung in der Regel erst bei einer fortgeschrittenen Krankheit erfolgt, so dass Epoprostenol und Treprostinil nicht als zVT für Riociguat bei PAH angesehen werden. Der orale selektive Prostazyklin-Rezeptor Agonist Selexipag ist nur eingeschränkt zugelassen als Kombinationstherapie bei Patienten, deren Erkrankung mit einem Endothelin-Rezeptor-Antagonisten und/oder einem PDE-5-Inhibitor unzureichend kontrolliert ist oder als Monotherapie bei Patienten, die für diese Therapien nicht infrage kommen.

Aufgrund seines Wirkmechanismus ist Riociguat einfach oral anzuwenden, kann patientenindividuell dosiert werden und erfordert keine regelmäßigen Tests (z. B. Leberfunktionstests). Riociguat ist bei CTEPH die derzeit einzige in Deutschland verfügbare medikamentöse Therapieoption mit randomisierter Evidenz gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT Best Supportive Care und explizit „zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit“ der Patienten zugelassen.

Auch im zweiten Anwendungsgebiet (PAH) ist Riociguat explizit „zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit“ der Patienten zugelassen. Es kann in Monotherapie oder in Kombination mit Endothelin-Rezeptor-Antagonisten angewandt werden. Riociguat zählt in anderen Verfahren zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) bei PAH und hat sich „in der praktischen Anwendung bewährt“ (Tragende Gründe zum Beschluss des G-BA zu Macitentan vom 06.04.2017).

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Adempas [®] ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten der WHO-Funktionsklassen (FK) II bis III mit <ul style="list-style-type: none"> • inoperabler CTEPH, • persistierender oder rezidivierender CTEPH nach chirurgischer Behandlung, zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit (siehe Abschnitt 5.1 ^b).	ja	27.03.2014	A

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
<p>Adempas[®], als Monotherapie oder in Kombination mit Endothelin-Rezeptorantagonisten, ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklassen (FK) II bis III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit.</p> <p>Die Wirksamkeit wurde in einer PAH-Population einschließlich Ätiologien einer idiopathischen oder hereditären PAH oder einer mit einer Bindegewebserkrankung assoziierten PAH nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.1^b).</p>	ja	27.03.2014	B
<p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: Auszug aus Abschnitt 5.1 der Fachinformation</p> <p>Klinische Wirksamkeit und Sicherheit</p> <p><u>Wirksamkeit bei Patienten mit CTEPH</u></p> <p>Eine randomisierte, doppelblinde, multinationale, placebokontrollierte Phase III-Studie (CHEST-1) wurde mit 261 erwachsenen Patienten mit inoperabler chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie (CTEPH) (72 %) oder persistierender oder rezidivierender CTEPH nach pulmonaler Endarteriektomie (PEA; 28 %) durchgeführt. (...)</p> <p><u>Wirksamkeit bei Patienten mit PAH</u></p> <p>Eine randomisierte, doppelblinde, multinationale, placebokontrollierte Phase III-Studie (PATENT-1) wurde mit 443 erwachsenen PAH-Patienten durchgeführt (individuelle Riociguat-Dosistitration bis zu 2,5 mg dreimal täglich: n=254, Placebo: n=126, Riociguat mit Dosisbegrenzung auf bis zu 1,5 mg dreimal täglich bei der Titration („capped titration“ (CT); exploratorischer Dosierungsarm, keine statistische Testung durchgeführt): n=63). Patienten waren entweder zuvor Therapie-naiv (50 %) oder hatten einen ERA (43 %) oder ein Prostacyclin-Analogon (inhalativ (Iloprost), oral (Beraprost) oder subkutan (Treprostinil); 7 %) erhalten, und es lagen bei ihnen folgende Diagnosen vor: idiopathische oder hereditäre PAH (63,4 %), PAH in Assoziation mit Bindegewebserkrankungen (25,1 %) und angeborenen Herzfehlern (7,9 %). (...)</p> <p>Weitere Informationen zu den in Abschnitt 5.1 gelisteten Ergebnissen der zulassungsbegründeten Studien CHEST-1 und PATENT-1 sind der Fachinformation zu entnehmen (10).</p> <p>CTEPH: Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; ERA: Endothelin-Rezeptor-Antagonist; FK: Funktionsklasse; PAH: Pulmonal arterielle Hypertonie; PEA: Pulmonale Endarteriektomie; WHO: Weltgesundheitsorganisation</p>			

Die Tabelle 1-5 in gemachten Angaben entstammen der Fachinformation für Riociguat.

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit inoperabler oder nach chirurgischer Behandlung persistierender bzw. rezidivierender CTEPH zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit	Best Supportive Care
B	Erwachsene Patienten mit Pulmonal Arterieller Hypertonie (PAH) zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit	Patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. CTEPH: Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Riociguat wurde vom G-BA erstmals am 16.10.2014 als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) bewertet. Am 16.08.2018 fand ein Beratungsgespräch statt. Mit Schreiben vom 18.12.2019 wurde die MSD SHARP & DOHME GMBH (im Folgenden als MSD bezeichnet) über die Überschreitung der 50 Millionen Euro Umsatzgrenze unterrichtet und zur Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V aufgefordert.

Kodierung A – Erwachsene Patienten mit inoperabler oder nach chirurgischer Behandlung persistierender bzw. rezidivierender CTEPH zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit

In der Niederschrift zum Beratungsgespräch wurde vom G-BA als zVT Best Supportive Care festgelegt. Als Best Supportive Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Dabei sollen in der Therapie der CTEPH zusätzlich unterstützende Maßnahmen (z. B. Antikoagulation, Behandlung der kardiovaskulären Symptomatik) eingesetzt werden. Diese Maßnahmen wurden in der CHEST-1 Studie beratungskonform in beiden Studienarmen eingesetzt. Placebo diente nur der Verblindung von Arzt und Patient.

Kodierung B - Erwachsene Patienten mit Pulmonal Arterieller Hypertonie (PAH) zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit

Riociguat zählt in anderen Verfahren zur patientenindividuell optimierten medikamentösen zVT bei PAH (Tragende Gründe zum Beschluss des G-BA zu Macitentan vom 06.04.2017). In der Niederschrift zum Beratungsgespräch wurde vom G-BA als zVT für Riociguat eine „patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie“ festgelegt, unter Berücksichtigung der Vortherapien, des Gesundheitszustandes und folgender Therapien:

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

Den Hinweisen des G-BA zur zVT ist zu entnehmen, dass sich aus der verfügbaren Evidenz keine Standardtherapie für die angestrebte Behandlungssituation ableiten lässt. So wurde in der Niederschrift zum Beratungsgespräch seitens des G-BA festgehalten:

Die Vergleichstherapie besteht aus einer patientenindividuellen Therapie bei gegebener Auswahlmöglichkeit aus verschiedenen medikamentösen Behandlungsoptionen. Diese Optionen umfassen auch eine Dosisoptimierung der bestehenden Therapie, sofern diese noch angezeigt ist, oder einen Wirkstoffwechsel, sofern sinnvoll oder auch Kombinationstherapien der verschiedenen Wirkstoffe, wenn zugelassen und angezeigt. Die Formulierung patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie bedeutet, dass der Arzt aus einer Reihe von zugelassenen medikamentösen Therapieoptionen die geeignete Therapie für den einzelnen Patienten, unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus, auswählen kann.

Des Weiteren ist der Niederschrift zu entnehmen, dass im Rahmen der patientenindividuell optimierten medikamentösen Therapie die Zulassung der jeweiligen Arzneistoffe gemäß Fachinformation zu berücksichtigen sei. Zum Beispiel ist eine zeitgleiche Anwendung von

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Riociguat mit einem PDE-5-Hemmer entsprechend der Fachinformation von Riociguat kontraindiziert.

MSD folgt der vom G-BA am 16.08.2018 festgelegten zVT. Tabelle 1-8 zeigt, welche Wirkstoffe in der PATENT-1 Studie im Rahmen der patientenindividuell optimierten Therapie verfügbar bzw. nicht verfügbar oder kontraindiziert waren.

Tabelle 1-8: In der PATENT-1 Studie verfügbare bzw. nicht verfügbare oder kontraindizierte patientenindividuelle Therapien

In der PATENT-1 Studie verfügbar		
Endothelin-Rezeptor-Antagonisten	Ambrisentan	Erst November 2015 explizit zur Kombinationstherapie zugelassen
	Bosentan	Nicht explizit zur Kombinationstherapie zugelassen
Prostazyklin-Analoga	Iloprost	Nicht explizit zur Kombinationstherapie zugelassen
In der PATENT-1 Studie nicht verfügbar oder kontraindiziert		
Endothelin-Rezeptor-Antagonisten	Macitentan	Zulassung in der Europäischen Union erst Dezember 2013
Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitoren	Sildenafil	Kontraindikation mit Riociguat
	Tadalafil	
Selektive Prostazyklin-Rezeptor-Agonisten	Selexipag	Zulassung in der Europäischen Union erst Mai 2016

Dosis- bzw. Wirkstoffwechsel entsprachen in den PATENT-Studien den heutigen Empfehlungen der European Society of Cardiology und der European Respiratory Society, wonach die Therapie alle drei bis sechs Monate zu überprüfen und ggfs. anzupassen ist. Folgerichtig waren im Rahmen der 12-wöchigen PATENT-1 Studie Dosis- bzw. Wirkstoffwechsel selten.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

1.5.1 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

1.5.1.1 Kodierung A - Erwachsene Patienten mit inoperabler oder nach chirurgischer Behandlung persistierender bzw. rezidivierender CTEPH zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit

Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Die Nutzenbewertung von Riociguat bei erwachsenen Patienten mit inoperabler oder nach chirurgischer Behandlung persistierender bzw. rezidivierender CTEPH der WHO-Funktionsklassen (FK) II bis III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit erfolgt in vier Ansätzen:

- 16-Wochen-Ergebnisse zu Riociguat vs. 16-Wochen-Ergebnisse zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, doppelt verblindet (CHEST-1 Studie)

MSD erachtet diesen Zeitraum für sich genommen bereits als ausreichend für die Nutzenbewertung von Riociguat bei CTEPH:

- Die „chronisch“ thromboembolische pulmonale Hypertonie der WHO-Funktionsklassen (FK) II bis III ist - anders als typische chronische Erkrankungen - eine äußerst schwerwiegende, stark einschränkende Erkrankung mit besonders schlechter Prognose und unbehandelt einer durchschnittlichen Überlebenszeit von 6,8 Jahren ab Diagnosestellung.
- Nach den Allgemeinen Methoden Version 5.0 des IQWiG können „einzelne Aspekte des Nutzens bzw. Schadens durchaus in kürzeren Studien betrachtet werden“. Das Institut orientiert sich dabei primär an „Standards bezüglich des Nachweises der Wirksamkeit“ und greift für die Arzneimittelbewertung „insbesondere auf Angaben in den entsprechenden indikationsspezifischen Leitlinien der Zulassungsbehörden“ zurück. Im vorliegenden Anwendungsgebiet empfiehlt die EMA zum Nachweis der Wirksamkeit eine Studiendauer von drei bis sechs Monaten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Nach den Allgemeinen Methoden Version 5.0 des IQWiG kann von der Mindeststudiendauer in Einzelfällen abgewichen werden, z. B. wenn „bei der Evaluation neu verfügbarer/zugelassener Interventionen und/oder der Evaluation von Technologien ohne adäquate Behandlungsalternative auch kurzfristige Wirkungen Gegenstand der Evaluation sind“. Dies trifft für die CTEPH zu, da den stark eingeschränkten Patienten mit inoperabler oder nach chirurgischer Behandlung persistierender bzw. rezidivierender CTEPH keine Behandlungsalternative zur Verfügung stand und steht.
- Zusätzlich 24-Wochen-Ergebnisse zu Riociguat vs. 24-Wochen-Ergebnisse unter zweckmäßiger Vergleichstherapie, ebenfalls doppelt verblindet (CHEST-1/CHEST-2 Studien)

Hierzu wurden die 24-Wochen-Ergebnisse zu Riociguat der CHEST-1/CHEST-2 Studien verglichen mit maximal konservativen Imputationen zu Woche 24 für die Patienten des Kontrollarms der CHEST-1 Studie. Für die zu Woche 16 signifikanten Nutzenendpunkte wurde die „confirmed response“ herangezogen, wobei angenommen wurde, dass alle Patienten, welche im Kontrollarm zu Woche 16 angesprochen hatten, auch zu Woche 24 ansprechen würden (worst-case Analyse). Für die Schadensendpunkte wurde angenommen, dass im Kontrollarm zwischen Woche 16 und Woche 24 gar keine unerwünschten Ereignisse auftreten (worst-case Analyse). Für die Patienten im Riociguat-Arm wurden jeweils die Beobachtungen zu Woche 24 herangezogen.

- Ergänzend 24-Wochen-Ergebnisse zu Riociguat vs. 24-Wochen-Ergebnisse des Kontrollarms wie alloziert (CHEST-1/CHEST-2 Studien)

Hierzu wurden die 24-Wochen-Ergebnisse zu Riociguat der CHEST-1/CHEST-2 Studien verglichen mit den 24-Wochen-Ergebnissen der Patienten des Kontrollarms der CHEST-1 Studie, welche in den letzten acht dieser 24 Wochen in Form der CHEST-2 Studie ebenfalls Riociguat erhielten. Die Ergebnisse finden sich in Modul 4A, Kapitel 4.3.1.3.

- Ergänzend 28-Monats-Ergebnisse zu Riociguat alleine (CHEST-2 Studie)

Diese prüfen die Nachhaltigkeit der für Riociguat beobachteten Vorteile und die Langzeitverträglichkeit von Riociguat. Dargestellt wurden die Ergebnisse der Patienten des Riociguat-Arms der CHEST-1 Studie, welche Riociguat in Form der CHEST-2 Studie fortführten, über 28 Monate. Die Ergebnisse finden sich ebenfalls in Modul 4A, Kapitel 4.3.1.3.

Die Studien im Einzelnen:

Die CHEST-1 Studie untersuchte als randomisierte, doppelblinde, kontrollierte, zweiarmige Studie über 16 Wochen die Wirksamkeit und Sicherheit von Riociguat gegenüber bestmöglichen unterstützenden Maßnahmen (z. B. orale Antikoagulantien (97 %), Diuretika (> 61%), Digitalis (9%), Kalziumkanalblocker (19%), sowie Sauerstoff (22% der Patienten)).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die unterstützenden Maßnahmen erfolgten beratungskonform in beiden Studienarmen und entsprechen der vom G-BA benannten zVT „Best Supportive Care“. Placebo diente nur der Verblindung von Arzt und Patient.

In der CHEST-2 Studie wurden 96,9 % der Patienten des Riociguat-Armes der CHEST-1 Studie unter Riociguat weitergeführt. Die Patienten des Kontrollarms der CHEST-1 Studie wurden in einer doppelt verblindeten 8-wöchigen Titrationsphase von Placebo auf Riociguat umgestellt, sodass bis Woche 24 der Gesamtstudiendauer alle Patienten auf Riociguat eingestellt waren. Nach Woche 24 wurden die Patienten und Studienärzte entblindet und die Patienten weiterbeobachtet.

Die Ableitung des Zusatznutzens von Riociguat erfolgt auf der Grundlage der Ergebnisse aus der Studie CHEST-1 zu Woche 16, in Verbindung mit den Robustheitsanalysen zu Woche 24.

Die CHEST-1 Studie berichtet die für die vorliegende Nutzenbewertung patientenrelevanten Endpunkte der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen. In Tabelle 1-9 und Tabelle 1-10 werden die Ergebnisse zu den Endpunkten dargestellt.

Tabelle 1-9: Übersicht zu Ergebnissen für patientenrelevante Endpunkte zur Wirksamkeit und Sicherheit in der Studie CHEST-1 für erwachsene Patienten mit inoperabler oder nach chirurgischer Behandlung persistierender bzw. rezidivierender CTEPH

Studie: CHEST-1 (Woche 16)	Riociguat 1,0 - 2,5 mg		Kontrolle ^a		Riociguat 1,0 - 2,5 mg vs. Kontrolle ^a
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d
Mortalität					
Gesamtmortalität	173	2 (1,2)	88	3 (3,4)	0,34 [0,06; 2,01] 0,234
Morbidität					
Verbesserung der 6MWD	173	91 (52,6)	88	21 (23,9)	2,20 [1,47; 3,29] < 0,001
Verbesserung der WHO- Funktionsklasse	173	57 (32,9)	88	13 (14,8)	2,16 [1,27; 3,68] 0,004
Hospitalisierung aufgrund der PH	173	0 (0,0)	88	1 (1,1)	0,05 [0,00; 3,26] 0,161
Verbesserung der Dyspnoe und des Ermüdungsempfindens (Borg Skala)	173	87 (50,3)	88	33 (37,5)	1,35 [0,99; 1,83] 0,059

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie: CHEST-1 (Woche 16)	Riociguat 1,0 - 2,5 mg		Kontrolle ^a		Riociguat 1,0 - 2,5 mg vs. Kontrolle ^a
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Verbesserung des LPH- Gesamtscores	173	84 (48,6)	88	37 (42,0)	1,16 [0,87; 1,54] 0,318
Verbesserung des emotionalen LPH- Subscores	173	65 (37,6)	88	25 (28,4)	1,33 [0,91; 1,94] 0,144
Verbesserung des physischen LPH- Subscores	173	94 (54,3)	88	41 (46,6)	1,17 [0,90; 1,51] 0,246
Unerwünschte Ereignisse					
Unerwünschte Ereignisse gesamt	173	159 (91,9)	88	76 (86,4)	1,06 [0,97; 1,17] 0,195
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	173	34 (19,7)	88	14 (15,9)	1,24 [0,70; 2,18] 0,465
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	173	5 (2,9)	88	2 (2,3)	1,27 [0,25; 6,42] 0,771
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypotonie	173	20 (11,6)	88	4 (4,5)	2,54 [0,90; 7,21] 0,079
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hämorrhagie	173	23 (13,3)	88	10 (11,4)	1,17 [0,58; 2,35] 0,659
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Synkope	173	6 (3,5)	88	3 (3,4)	1,02 [0,26; 3,97] 0,980
<p>a: Best Supportive Care. Placebo diente nur der Verblindung von Arzt und Patient.</p> <p>b: Anzahl Patienten: Intention-to-treat-Population der CHEST-1 Studie.</p> <p>c: Berechnung des RR mittels Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Region. Berechnung des Peto-OR, wenn Ereignisraten von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle vorliegen.</p> <p>d: Zweiseitiger p-Wert (Gauß-Test).</p> <p>6MWD: 6-Minuten-Gehstrecke; KI: Konfidenzintervall; LPH: Living with Pulmonary Hypertension; PH: Pulmonale Hypertonie; OR: Odds Ratio RR: Relatives Risiko; WHO: World Health Organization.</p>					

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Übersicht zu Ergebnissen zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) in der Studie CHEST-1 für erwachsene Patienten mit inoperabler oder nach chirurgischer Behandlung persistierender bzw. rezidivierender CTEPH

Studie: CHEST-1 (Woche 16)	Riociguat 1,0 - 2,5 mg		Kontrolle ^a		Riociguat 1,0 - 2,5 mg vs. Kontrolle ^a
	N ^b	Mittlere Veränderung von Baseline bis Woche 16 (SE)	N ^b	Mittlere Veränderung von Baseline bis Woche 16 (SD)	Mittelwertdifferenz ^c [95 %-KI] p-Wert Standardisierte Mittelwertdifferenz ^d [95 %-KI]
Morbidität					
Verbesserung des Gesundheitszustandes (EQ-5D VAS)	173	10,5 (1,78)	88	-0,9 (2,23)	10,03 [5,36; 14,70] < 0,001 0,48 [0,22; 0,74]
<p>a: Best Supportive Care. Placebo diente nur der Verblindung von Arzt und Patient.</p> <p>b: Anzahl Patienten: Intention-to-treat-Population der CHEST-1 Studie.</p> <p>c: Die Mittelwertdifferenz wurde mittels ANCOVA-Modell mit der Kovariaten Baseline VAS und den Haupteffekten Behandlungsgruppe und Region berechnet.</p> <p>d: Hedges' g.</p> <p>EQ-5D VAS: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions Visual Analog Scale; KI: Konfidenzintervall; SD: Standardabweichung</p>					

Tabelle 1-11: Robustheit der Ergebnisse für erwachsene Patienten mit inoperabler oder nach chirurgischer Behandlung persistierender bzw. rezidivierender CTEPH basierend auf den CHEST-Studien

Endpunkt	Woche 16	Woche 24 ^{a,c}
Morbidität^{a,b}		
Verbesserung der 6MWD	Vorteil	Ergebnis robust
Verbesserung der WHO-Funktionsklasse	Vorteil	Ergebnis robust
Verbesserung des Gesundheitszustandes (EQ-5D VAS)	Vorteil	-
Unerwünschte Ereignisse^c		
UE Gesamt	Kein Unterschied	Ergebnis robust
SUE	Kein Unterschied	-
Studienabbruch aufgrund UE	Kein Unterschied	Ergebnis robust
UE von bes. Interesse: Hypotonie	Kein Unterschied	-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

UE von bes. Interesse: Hämorrhagie	Kein Unterschied	Ergebnis robust
UE von bes. Interesse: Synkopen	Kein Unterschied	Ergebnis robust
<p>a: Für die Überprüfung der Vorteile bei Woche 24 wurde die „confirmed response“ herangezogen, wobei für die Patienten im Riociguat-Arm die tatsächlichen Beobachtungen bei Woche 16 (CHEST-1 Studie) und Woche 24 (CHEST-2 Studie) eingingen, während für den Kontrollarm angenommen wurde, dass alle Patienten, welche zu Woche 16 (CHEST-1 Studie) angesprochen hatten, auch zu Woche 24 ansprechen würden (worst-case Analyse).</p> <p>b: Endpunkte mit einem signifikanten Ergebnis bei Woche 16.</p> <p>c: Für die Überprüfung der Robustheit der Ableitungen zu unerwünschten Ereignissen bei Woche 24 gingen im Riociguat-Arm jeweils die bei Woche 24 tatsächlich beobachteten Patienten mit Ereignis ein, während für den Kontrollarm angenommen wurde, dass zwischen Woche 16 und Woche 24 keine unerwünschten Ereignisse auftreten (worst-case Analyse).</p> <p>6MWD: 6-Minuten-Gehstrecke; EQ-5D VAS: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions Visual Analog Scale; LPH: Living with Pulmonary Hypertension; MID: Minimum Important Difference; (S)UE: (Schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis; WHO: World Health Organization.</p>		

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich zu Woche 16 der CHEST-1 Studie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen: 1,2 % der Patienten verstarben im Riociguat-Studienarm im Vergleich zu 3,4 % der Patienten im Kontrollarm (RR [95 %-KI]: 0,34 [0,06; 2,01]; $p = 0,234$).

Verbesserung der 6-Minuten-Gehstrecke

Die Anzahl der Patienten, die nach 16 Wochen eine Verbesserung der 6-Minuten-Gehstrecke um mindestens 40 Meter erreichten, ist im Riociguat-Arm signifikant höher als im Kontrollarm (52,6 % vs. 23,9 %; RR [95 %-KI]: 2,20 [1,47; 3,29]; $p < 0,001$). Maximal konservative Imputationen zu Woche 24 für die Patienten des Kontrollarms („confirmed response“ zu Woche 24) bestätigen für diesen Endpunkt ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Riociguat (45,7 % vs. 23,9 %; RR [95 %-KI]: 1,91 [1,27; 2,87]; $p = 0,002$) (Tabelle 1-11).

Verbesserung der WHO-Funktionsklasse

Für den Endpunkt der Verbesserung der WHO-Funktionsklasse konnte zu Woche 16 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Riociguat festgestellt werden (RR [95 %-KI]: 2,16 [1,27; 3,68]; $p = 0,004$). Maximal konservative Imputationen zu Woche 24 für die Patienten des Kontrollarms („confirmed response“ zu Woche 24) bestätigen für diesen Endpunkt ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Riociguat (27,2 % vs. 14,8 %; RR [95 %-KI]: 1,79 [1,04; 3,09]; $p = 0,037$) (Tabelle 1-11).

Hospitalisierung auf Grund der Pulmonalen Hypertonie (PH)

Für den Endpunkt Hospitalisierung auf Grund der Pulmonalen Hypertonie liegt zu Woche 16 kein statistisch signifikantes Ergebnis vor (0,0 % vs. 1,1 %; RR [95 %-KI]: 0,05 [0,00; 3,26]; $p = 0,161$).

Verbesserung der Dyspnoe und des Ermüdungsempfindens (Borg Skala)

In der CHEST-1 Studie wird für den Endpunkt Dyspnoe und Ermüdungsempfinden (Verbesserung um eine Einheit auf der Borg Skala) ein statistisch signifikantes Ergebnis knapp

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

verfehlt (50,3 % vs. 37,5 %; RR [95 %-KI]: 1,35 [0,99; 1,83]; $p = 0,059$). Im Beschluss zu Riociguat vom 16.10.2014 wird basierend auf der Odds Ratio ein statistisch signifikantes Ergebnis knapp erreicht (OR: 1,686; 95 % KI: [0,998; 2,849]; $p = 0,0491$).

Verbesserung des Gesundheitszustandes (EQ-5D VAS)

Zu Woche 16 ist in der CHEST-1 Studie ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des Gesundheitszustands zugunsten von Riociguat zu beobachten. Der Gesundheitszustand ist von der ersten bis zur letzten Messung der CHEST-1 Studie (Woche 16) im Riociguat-Arm im Mittel um 10,5 Punkte gestiegen und bei Patienten des Kontrollarms um 0,9 Punkte gesunken (MWD = 10,03; 95 %-KI: [5,36; 14,70]; $p < 0,001$). Das Konfidenzintervall (KI) des Hedges' g liegt vollständig außerhalb von 0,2 (Hedges' $g = 0,48$ (95 %-KI: [0,22; 0,74]), so dass zu Woche 16 ein hoch patientenrelevanter Vorteil belegt ist.

Unter maximal konservativen Imputationen zu Woche 24 für die Patienten des Kontrollarms („confirmed response“ zu Woche 24) wird für den Endpunkt „Verbesserung des Gesundheitszustandes um mindestens 10 Punkte“ ein statistisch signifikantes Ergebnis knapp verfehlt (43,4 % vs. 30,7 %; RR [95 %-KI]: 1,41 [0,99; 2,00]; $p = 0,057$). Allerdings wurde hierzu im Kontrollarm angenommen, dass alle Patienten, welche zu Woche 16 angesprochen hatten, auch zu Woche 24 ansprechen würden, sodass aus diesen maximal konservativen Imputationen kein Fehlen eines Vorteils zu Woche 24 abgeleitet werden kann (Tabelle 1-11).

Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (LPH-Fragebogen)

In der Responderanalyse zur Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (LPH Gesamtscore) um mindestens 7 Punkte zeigt sich ein nicht signifikantes Ergebnis für den Riociguat-Arm gegenüber dem Kontrollarm (48,6 % vs. 42,0 %; RR [95 %-KI]: 1,16 [0,87; 1,54]; $p = 0,318$).

Für den Endpunkt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß dem Emotionalen Subscore (Verbesserung um mindestens 3 Punkte) des LPH-Fragebogens zeigt sich ebenfalls ein nicht signifikantes Ergebnis für den Riociguat-Arm gegenüber dem Kontrollarm (37,6 % vs. 28,4 %; RR [95 %-KI]: 1,33 [0,91; 1,94]; $p = 0,144$).

Auch für den Endpunkt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß dem Physischen Subscore (Verbesserung um mindestens 3 Punkte) des LPH-Fragebogens zeigt sich zu Woche 16 ein nicht signifikantes Ergebnis für den Riociguat-Arm gegenüber dem Kontrollarm (54,3 % vs. 46,6 %; RR [95 %-KI]: 1,17 [0,90; 1,51]; $p = 0,246$).

Unerwünschte Ereignisse

Für die betrachteten Endpunkte zu den unerwünschten Ereignissen (Unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse) und Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Hypotonie, Hämorrhagie, Synkope) ist zu Woche 16 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Therapie mit Riociguat und der Kontrolle zu beobachten. Maximal konservative Robustheitsanalysen, bei welchen für den Kontrollarm angenommen wurde, dass zwischen Woche 16 und Woche 24

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

keine unerwünschten Ereignisse auftreten, bestätigen dies zu Woche 24 für die meisten Endpunkte (Tabelle 1-11).

Subgruppenanalysen

Die durchgeführten Interaktionstests zeigen über alle untersuchten Endpunkte hinweg keinen Hinweis auf relevante Effektmodifikationen.

24-Wochen-Ergebnisse zu Riociguat vs. 24-Wochen-Ergebnisse des Kontrollarms wie alloziert

Obwohl in diesen Analysen die Patienten des Kontrollarms der CHEST-1 Studie in den letzten acht von insgesamt 24 Wochen in Form der CHEST-2 Studie ebenfalls Riociguat erhielten, blieb die statistische Signifikanz für den Endpunkt Verbesserung des Gesundheitszustandes (EQ-5D VAS) erhalten. Die Ergebnisse finden sich in Modul 4A, Kapitel 4.3.1.3.

Ergebnisse über einen Zeitraum von 28 Monaten

Die in Modul 4A, Kapitel 4.3.1.3 gezeigten 28-Monats-Ergebnisse zu Riociguat stützen die Nachhaltigkeit der belegten Vorteile sowie die Langzeitverträglichkeit von Riociguat. Es gab im Laufe von 28 Monaten kaum Therapieabbrüche wegen fehlender Wirksamkeit (2,9 % der Patienten) oder unerwünschter Ereignisse (4,0 % der Patienten).

1.5.1.2 Kodierung B - Erwachsene Patienten mit Pulmonal Arterieller Hypertonie (PAH) zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit**Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien**

Die Nutzenbewertung von Riociguat zur Behandlung erwachsener Patienten mit PAH der WHO-Funktionsklassen (FK) II bis III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit erfolgt in vier Ansätzen:

- 12-Wochen-Ergebnisse zu Riociguat vs. 12-Wochen-Ergebnisse zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, doppelt verblindet (PATENT-1 Studie)

Eine PAH der WHO-Funktionsklassen (FK) II bis III ist eine äußerst schwerwiegende, stark einschränkende Erkrankung mit besonders schlechter Prognose und - falls unbehandelt - einer durchschnittlichen Überlebenszeit von 3,6 Jahren ab Diagnosestellung.

Nach den Allgemeinen Methoden Version 5.0 des IQWiG können „einzelne Aspekte des Nutzens bzw. Schadens durchaus in kürzeren Studien betrachtet werden“. Das Institut orientiert sich dabei primär an „Standards bezüglich des Nachweises der Wirksamkeit“ und greift für die Arzneimittelbewertung „insbesondere auf Angaben in den entsprechenden indikationsspezifischen Leitlinien der Zulassungsbehörden“

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

zurück. Im vorliegenden Anwendungsgebiet empfiehlt die EMA zum Nachweis der Wirksamkeit eine Studiendauer von drei bis sechs Monaten.

- Zusätzlich 24-Wochen-Ergebnisse zu Riociguat vs. 24-Wochen-Ergebnisse unter zweckmäßiger Vergleichstherapie (PATENT-1/ PATENT-2 Studien)

Hierzu wurden die 24-Wochen-Ergebnisse zu Riociguat der PATENT-1/ PATENT-2 Studien verglichen mit maximal konservativen Imputationen zu Woche 24 für die Patienten des Kontrollarms der PATENT-1 Studie. Für die zu Woche 12 signifikanten Nutzenendpunkte wurde die „confirmed response“ herangezogen, wobei angenommen wurde, dass alle Patienten, welche im Kontrollarm zu Woche 12 angesprochen hatten, auch zu Woche 24 ansprechen würden (worst-case Analyse). Für die Schadensendpunkte wurde angenommen, dass im Kontrollarm zwischen Woche 12 und Woche 24 gar keine unerwünschten Ereignisse auftreten (worst-case Analyse). Für die Patienten im Riociguat-Arm wurden jeweils die Beobachtungen zu Woche 24 herangezogen.

- Ergänzend 24-Wochen-Ergebnisse zu Riociguat vs. 24-Wochen-Ergebnisse des Kontrollarms wie alloziert (PATENT-1/ PATENT-2 Studien)

Hierzu wurden die 24-Wochen-Ergebnisse zu Riociguat der (PATENT-1/ PATENT-2 Studien verglichen mit den 24-Wochen-Ergebnissen der Patienten des Kontrollarms der PATENT-1 Studie, welche in den letzten zwölf dieser 24 Wochen in Form der PATENT-2 Studie ebenfalls Riociguat erhielten. Die Ergebnisse finden sich in Modul 4B, Kapitel 4.3.1.3.

- Ergänzend 24-Monats-Ergebnisse zu Riociguat alleine (PATENT-2 Studie)

Diese prüfen die Nachhaltigkeit der für Riociguat beobachteten Vorteile und die Langzeitverträglichkeit von Riociguat. Dargestellt wurden die Ergebnisse der Patienten des Riociguat-Arms der PATENT-1 Studie, welche Riociguat in Form der PATENT-2 Studie fortführten, über 24 Monate. Die Ergebnisse finden sich ebenfalls in Modul 4B, Kapitel 4.3.1.3.

Die Studien im Einzelnen:

Die PATENT-1 Studie untersuchte als randomisierte, doppelblinde, kontrollierte, dreiarmige Studie über 12 Wochen die Wirksamkeit und Sicherheit von Riociguat für therapienaive und vorbehandelte Patienten. Tabelle 1-8 zeigt, welche Wirkstoffe in der PATENT-1 Studie im Rahmen der patientenindividuell optimierten Therapie verfügbar bzw. nicht verfügbar oder kontraindiziert waren. Placebo diente nur der Verblindung von Arzt und Patient. Es wurde nach therapienaiven und vorbehandelten Patienten stratifiziert randomisiert, was unverzerrte Untersuchungen der Homogenität der Effekte erlaubte.

In der PATENT-2 Studie wurden 97,5 % der Patienten des Riociguat-Armes der PATENT-1 Studie unter Riociguat weitergeführt. Die Patienten des Kontrollarms der PATENT-1 Studie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

wurden in einer doppelt verblindeten 8-wöchigen Titrationsphase von Placebo auf Riociguat umgestellt, sodass bis Woche 20 der Gesamtstudiendauer alle Patienten auf Riociguat eingestellt waren. Nach Woche 20 wurden die Patienten und Studienärzte entblindet und die Patienten weiterbeobachtet.

Die Ableitung des Zusatznutzens von Riociguat erfolgt auf der Grundlage der Ergebnisse aus der Studie PATENT-1 zu Woche 12, in Verbindung mit den Robustheitsanalysen zu Woche 24.

Die PATENT-1 Studie berichtet die für die vorliegende Nutzenbewertung patientenrelevanten Endpunkte der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen. In Tabelle 1-12 und Tabelle 1-13 werden die Ergebnisse zu den Endpunkten dargestellt.

Tabelle 1-12: Übersicht zu Ergebnissen für patientenrelevante Endpunkte zur Wirksamkeit und Sicherheit in der Studie PATENT-1 für erwachsene Patienten mit PAH

Studie: PATENT-1 (Woche 12)	Riociguat 1,0 - 2,5 mg		Kontrolle ^a		Riociguat 1,0 - 2,5 mg vs. Kontrolle ^a
	Endpunkt	N ^b Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b Patienten mit Ereignis n (%)		RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d
Mortalität					
Gesamtmortalität	254	2 (0,8)	126	3 (2,4)	0,29 [0,04; 1,89] 0,195
Morbidität					
Verbesserung der 6MWD	254	109 (42,9)	126	29 (23,0)	1,90 [1,34; 2,69] < 0,001
Verbesserung der WHO-Funktionsklasse	254	53 (20,9)	126	18 (14,3)	1,42 [0,87; 2,31] 0,166
Hospitalisierung aufgrund der PH	254	4 (1,6)	126	4 (3,2)	0,50 [0,13; 1,92] 0,310
Verbesserung der Dyspnoe und des Ermüdungsempfindens (Borg Skala)	254	111 (43,7)	126	35 (27,8)	1,58 [1,16; 2,17] 0,004
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Verbesserung des LPH-Gesamtcores	254	105 (41,3)	126	37 (29,4)	1,42 [1,04; 1,93] 0,025

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie: PATENT-1 (Woche 12)	Riociguat 1,0 - 2,5 mg		Kontrolle ^a		Riociguat 1,0 - 2,5 mg vs. Kontrolle ^a
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d
Verbesserung des emotionalen LPH- Subscores	254	88 (34,6)	126	39 (31,0)	1,12 [0,82; 1,53] 0,475
Verbesserung des physischen LPH- Subscores	254	125 (49,2)	126	37 (29,4)	1,69 [1,25; 2,27] < 0,001
Unerwünschte Ereignisse					
Unerwünschte Ereignisse gesamt	254	227 (89,4)	126	108 (85,7)	1,04 [0,96; 1,13] 0,324
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	254	29 (11,4)	126	23 (18,3)	0,63 [0,38; 1,04] 0,068
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	254	8 (3,1)	126	9 (7,1)	0,44 [0,17; 1,12] 0,084
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypotonie	254	26 (10,2)	126	4 (3,2)	3,22 [1,15; 9,04] 0,026
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hämorrhagie	254	28 (11,0)	126	12 (9,5)	1,16 [0,61; 2,20] 0,655
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Synkope	254	8 (3,1)	126	7 (5,6)	0,57 [0,21; 1,53] 0,262
<p>a: Patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie. Placebo diente nur der Verblindung von Arzt und Patient.</p> <p>b: Anzahl Patienten: Intention-to-treat-Population der PATENT-1 Studie.</p> <p>c: Berechnung des RR mittels Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Region. Berechnung des Peto-Odds Ratio, wenn Ereignisraten von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle vorliegen.</p> <p>d: Zweiseitiger p-Wert (Gauß-Test)</p> <p>6MWD: 6-Minuten-Gehstrecke; KI: Konfidenzintervall; LPH: Living with Pulmonary Hypertension; PH: Pulmonale Hypertonie; OR: Odds Ratio RR: Relatives Risiko; WHO: World Health Organization.</p>					

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Übersicht zu Ergebnissen zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) in der Studie PATENT-1 für erwachsene Patienten mit PAH

Studie: PATENT-1 (Woche 12)	Riociguat 1,0 - 2,5 mg		Kontrolle ^a		Riociguat 1,0 - 2,5 mg vs. Kontrolle ^a
	N ^b	Mittlere Veränderung von Baseline bis Woche 12 (SE)	N ^b	Mittlere Veränderung von Baseline bis Woche 12 (SD)	Mittelwertdifferenz ^c [95 %-KI] p-Wert Standardisierte Mittelwertdifferenz ^d [95 %-KI]
Morbidität					
EQ-5D VAS	254	3,6 (1,09)	126	-1,4 (2,05)	4,40 [0,66; 8,14] 0,021 0,16 [-0,06; 0,37]
<p>a: Patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie. Placebo diente nur der Verblindung von Arzt und Patient</p> <p>b: Anzahl Patienten: Intention-to-treat-Population der PATENT-1 Studie.</p> <p>c: Die Mittelwertdifferenz wurde mittels ANCOVA-Modell mit der Kovariaten Baseline VAS und den Haupteffekten Behandlungsgruppe und Region berechnet.</p> <p>d: Hedges' g.</p> <p>EQ-5D VAS: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions Visual Analog Scale; KI: Konfidenzintervall; SD: Standardabweichung.</p>					

Tabelle 1-14: Robustheit der Ergebnisse für erwachsene Patienten mit PAH basierend auf den PATENT-Studien

Endpunkt	Woche 12	Woche 24 ^{a,c}
Morbidität^{a,b}		
Verbesserung der 6MWD	Vorteil	Ergebnis robust
Verbesserung der Dyspnoe und des Ermüdungsempfindens (Borg Skala)	Vorteil	-
Verbesserung des Gesundheitszustandes (EQ-5D VAS)	Vorteil	-
Gesundheitsbezogene Lebensqualität^{a,b}		
Verbesserung des LPH-Gesamtscores	Vorteil	-
Verbesserung des physischen LPH-Subscores	Vorteil	Ergebnis robust
Unerwünschte Ereignisse^c		
UE Gesamt	Kein Unterschied	-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

SUE	Kein Unterschied	Ergebnis robust
Studienabbruch aufgrund UE	Kein Unterschied	Ergebnis robust
UE von bes. Interesse: Hypotonie	Nachteil	Ergebnis robust
UE von bes. Interesse: Hämorrhagie	Kein Unterschied	-
UE von bes. Interesse: Synkopen	Kein Unterschied	Ergebnis robust

a: Für die Überprüfung der Vorteile bei Woche 24 wurde die „confirmed response“ herangezogen, wobei für die Patienten im Riociguat-Arm die tatsächlichen Beobachtungen bei Woche 12 (PATENT-1 Studie) und Woche 24 (PATENT-2 Studie) eingingen, während für den Kontrollarm angenommen wurde, dass alle Patienten, welche zu Woche 12 (PATENT-1 Studie) angesprochen hatten, auch zu Woche 24 ansprechen würden (worst-case Analyse).

b: Endpunkte mit einem signifikanten Ergebnis bei Woche 12.

c: Für die Überprüfung der Robustheit der Ableitungen zu unerwünschten Ereignissen bei Woche 24 gingen im Riociguat-Arm jeweils die bei Woche 24 tatsächlich beobachteten Patienten mit Ereignis ein, während für den Kontrollarm angenommen wurde, dass zwischen Woche 12 und Woche 24 keine unerwünschten Ereignisse auftreten (worst-case Analyse).

6MWD: 6-Minuten-Gehstrecke; EQ-5D VAS: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions Visual Analog Scale; LPH: Living with Pulmonary Hypertension; MID: Minimum Important Difference; (S)UE: (Schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis.

Gesamtmortalität

Zu Woche 12 zeigt sich für den Endpunkt Gesamtmortalität kein statistisch signifikanter Unterschied für die Behandlung mit Riociguat gegenüber dem Kontrollarm. 0,8 % der Patienten verstarben im Riociguat-Studienarm im Vergleich zu 2,4 % der Patienten im Kontrollarm (RR [95 %-KI]: 0,29 [0,04; 1,89]; p = 0,195) (Tabelle 1-14).

Verbesserung der 6-Minuten-Gehstrecke

Die Anzahl der Patienten, die nach 12 Wochen eine Verbesserung der 6-Minuten-Gehstrecke um mindestens 40 Meter erreicht, ist im Riociguat Studienarm signifikant höher als im Kontrollarm (42,9 % vs. 23,0 %; RR [95 %-KI]: 1,90 [1,34; 2,69]; p < 0,001). Maximal konservative Imputationen zu Woche 24 für die Patienten des Kontrollarms („confirmed response“ zu Woche 24) bestätigen für diesen Endpunkt ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Riociguat (35,8 % vs. 23,0 %; RR [95 %-KI]: 1,58 [1,10; 2,26]; p = 0,013) (Tabelle 1-14).

Verbesserung der WHO-Funktionsklasse

Für den Endpunkt der Verbesserung der WHO-Funktionsklasse liegt zu Woche 12 kein statistisch signifikantes Ergebnis vor (20,9 % vs. 14,3 %; RR [95 %-KI]: 1,42 [0,87; 2,31]; p = 0,166).

Hospitalisierung auf Grund der Pulmonalen Hypertonie (PH)

Für den Endpunkt Hospitalisierung auf Grund der Pulmonalen Hypertonie liegt zu Woche 12 kein statistisch signifikantes Ergebnis vor (1,6 % vs. 3,2 %; RR [95 %-KI]: 0,50 [0,13; 1,92]; p = 0,310).

Verbesserung der Dyspnoe und des Ermüdungsempfindens (Borg Skala)

In der PATENT-1 Studie zeigt sich für den Endpunkt Dyspnoe und Ermüdungsempfinden um eine Einheit auf der Borg Skala zu Woche 12 ein signifikanter Vorteil zugunsten von Riociguat gegenüber dem Kontrollarm (43,7 % vs. 27,8 %; RR [95 %-KI]: 1,58 [1,16; 2,17]; $p = 0,004$). Maximal konservative Imputationen zu Woche 24 für die Patienten des Kontrollarms („confirmed response“ zu Woche 24) zeigten kein statistisch signifikantes Ergebnis. Allerdings wurde hierzu im Kontrollarm angenommen, dass alle Patienten, welche zu Woche 12 angesprochen hatten, auch zu Woche 24 ansprechen würden, sodass aus diesen maximal konservativen Imputationen kein Fehlen eines Vorteils zu Woche 24 abgeleitet werden kann (Tabelle 1-14).

Verbesserung des Gesundheitszustandes (EQ-5D VAS)

Zu Woche 12 ist in der PATENT-1 Studie ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des Gesundheitszustands zugunsten von Riociguat zu beobachten. Der Gesundheitszustand ist von der ersten bis zur letzten Messung der PATENT-1 Studie (Woche 12) im Riociguat-Arm im Mittel um 3,6 Punkte gestiegen und bei Patienten des Kontrollarms um 1,4 Punkte gesunken (MWD = 4,40; 95 %-KI: [0,66; 8,14]; $p = 0,021$). Das Konfidenzintervall (KI) des Hedges' g umfasst 0,2 (Hedges' $g = 0,16$ [-0,06; 0,37]). Maximal konservative Imputationen zu Woche 24 für die Patienten des Kontrollarms („confirmed response“ zu Woche 24) für den Endpunkt „Verbesserung des Gesundheitszustandes um mindestens 10 Punkte“ zeigten kein statistisch signifikantes Ergebnis. Allerdings wurde hierzu im Kontrollarm angenommen, dass alle Patienten, welche zu Woche 12 angesprochen hatten, auch zu Woche 24 ansprechen würden, sodass aus diesen maximal konservativen Imputationen kein Fehlen eines Vorteils zu Woche 24 abgeleitet werden kann (Tabelle 1-14).

Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (LPH-Fragebogen)

In der Responderanalyse zur Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (LPH Gesamtscore) um mindestens 7 Punkte zeigt sich für Woche 12 ein signifikanter Vorteil im Riociguat-Studienarm gegenüber dem Kontrollarm (41,3 % vs. 29,4 %; RR [95 %-KI]: 1,42 [1,04; 1,93]; $p = 0,025$). Maximal konservative Imputationen zu Woche 24 für die Patienten des Kontrollarms („confirmed response“ zu Woche 24) zeigten kein statistisch signifikantes Ergebnis. Allerdings wurde hierzu im Kontrollarm angenommen, dass alle Patienten, welche zu Woche 12 angesprochen hatten, auch zu Woche 24 ansprechen würden, sodass aus diesen maximal konservativen Imputationen kein Fehlen eines Vorteils zu Woche 24 abgeleitet werden kann (Tabelle 1-14).

Für den Endpunkt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß dem Emotionalen Subscore (Verbesserung um mindestens 3 Punkte) des LPH-Fragebogens zeigt sich zu Woche 12 kein Unterschied zwischen Riociguat und dem Kontrollarm (34,6 % vs. 31,0 %; RR [95 %-KI]: 1,12 [0,82; 1,53]; $p = 0,475$).

Für den Endpunkt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß dem Physischen Subscore (Verbesserung um mindestens 3 Punkte) des LPH-Fragebogens zeigt sich in der PATENT-1 Studie ein signifikanter Vorteil zugunsten von Riociguat (49,2 % vs. 29,4 %; RR [95 %-KI]:

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1,69 [1,25; 2,27]; $p < 0,001$). Maximal konservative Imputationen zu Woche 24 für die Patienten des Kontrollarms („confirmed response“ zu Woche 24) bestätigen für diesen Endpunkt ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Riociguat (39,8 % vs. 29,4 %; RR [95 %-KI]: 1,37 [1,01; 1,86]; $p = 0,046$) (Tabelle 1-14).

Zusammenfassend belegen die Ergebnisse zum Gesamtscore und zum Physischen Subscore des LPH-Fragebogens einen Vorteil von Riociguat hinsichtlich der Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu Woche 12 bzw. Woche 24.

Unerwünschte Ereignisse

Für die betrachteten Sicherheitsendpunkte (Unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse und Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Hämorrhagie, Synkope) ist zu Woche 12 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu beobachten. Maximal konservative Robustheitsanalysen, bei welchen für den Kontrollarm angenommen wurde, dass zwischen Woche 12 und Woche 24 keine unerwünschten Ereignisse auftreten, bestätigen dies zu Woche 24 für die meisten Endpunkte (Tabelle 1-14).

Für den Endpunkt Hypotonie (bis zwei Tage nach Behandlungsende) zeigt sich zu Woche 12 ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Riociguat (10,2 % vs. 3,2 %; RR [95 %-KI]: 3,22 [1,15; 9,04]; $p = 0,026$). Es handelt sich um eine bekannte Nebenwirkung aufgrund der gefäßerweiternden Wirkung von Riociguat.

Ergebnisse für therapienaive und vorbehandelte Patienten

Es wurde nach therapienaiven und vorbehandelten Patienten stratifiziert randomisiert, was unverzerrte Untersuchungen der Homogenität der Effekte erlaubte. Alle Vorteile von Riociguat waren für therapienaive und vorbehandelte Patienten gleichgerichtet (Modul 4B). Es gab keine Effektmodifikationen (Modul 4B). Im Endpunkt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Physischer Subscore des LPH-Fragebogens) bestand ein statistisch signifikanter Vorteil von Riociguat sowohl für therapienaive als auch für vorbehandelte Patienten (Modul 4B).

Weitere Subgruppenanalysen

Alle weiteren Interaktionstests zeigen über alle untersuchten Endpunkte hinweg ebenfalls keine Hinweise auf relevante Effektmodifikationen.

24-Wochen-Ergebnisse zu Riociguat vs. 24-Wochen-Ergebnisse des Kontrollarms wie alloziert

Obwohl in diesen Analysen die Patienten des Kontrollarms der PATENT-1 Studie in den letzten zwölf von insgesamt 24 Wochen in Form der PATENT-2 Studie ebenfalls Riociguat erhielten, blieb die statistische Signifikanz für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (LPH-Fragebogen: Gesamtscore und Physischer Subscore) erhalten. Die Ergebnisse finden sich in Modul 4B, Kapitel 4.3.1.3.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ergebnisse über einen Zeitraum von 24 Monaten

Die in Modul 4B, Kapitel 4.3.1.3 gezeigten 24-Monats-Ergebnisse zu Riociguat stützen die Nachhaltigkeit der belegten Vorteile sowie die Langzeitverträglichkeit von Riociguat. Es gab im Laufe von 24 Monaten kaum Therapieabbrüche wegen fehlender Wirksamkeit (0,8 % der Patienten) oder unerwünschter Ereignisse (10,6 % der Patienten).

Geben Sie in Tabelle 1-15 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-15: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit inoperabler oder nach chirurgischer Behandlung persistierender bzw. rezidivierender CTEPH zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit	Ja
B	Erwachsene Patienten mit Pulmonal Arterieller Hypertonie (PAH) zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.5.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß**1.5.2.1 Kodierung A - Erwachsene Patienten mit inoperabler oder nach chirurgischer Behandlung persistierender bzw. rezidivierender CTEPH zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit****Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß**

Auf Basis der berichteten Ergebnisse (Abschnitt 1.5.1.1) lassen sich, wie in Tabelle 1-16 dargestellt, das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Riociguat gegenüber der zVT „Best Supportive Care“ auf Endpunktebene feststellen.

Tabelle 1-16: Ausmaß des Zusatznutzens von Riociguat auf Endpunktebene für erwachsene Patienten mit inoperabler oder nach chirurgischer Behandlung persistierender bzw. rezidivierender CTEPH

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens	Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Morbidität			
Verbesserung der 6MWD	RR = 2,20 [1,47; 3,29] 52,6 % vs. 23,9 % p < 0,001	Erheblicher Zusatznutzen	Hinweis
Verbesserung der WHO-Funktionsklasse	RR = 2,16 [1,27; 3,68] 32,9 % vs. 14,8 % p = 0,004	Beträchtlicher Zusatznutzen	Hinweis
Verbesserung des Gesundheitszustandes (EQ-5D VAS)	MWD = 10,03 [5,36; 14,70] Mittlere Änderung: 10,5 vs. -0,9 p < 0,001 Hedges' g: 0,48 [0,22; 0,74]	Erheblicher Zusatznutzen	Hinweis
6MWD: 6-Minuten-Gehstrecke; EQ-5D VAS: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions Visual Analog Scale; MWD: Mittelwertdifferenz; RR: Relatives Risiko; WHO: World Health Organization.			

Verbesserung der 6-Minuten-Gehstrecke

Eine Verbesserung der 6-Minuten-Gehstrecke um mindestens 40 Meter erreichten zu Woche 16 signifikant mehr Patienten im Riociguat-Arm als im Kontrollarm (RR [95 %-KI]: 2,20 [1,47; 3,29]; p < 0,001). Das Verzerrungspotenzial wurde als niedrig bewertet. Maximal konservative Imputationen zu Woche 24 für die Patienten des Kontrollarms („confirmed response“ zu Woche 24) bestätigen für diesen Endpunkt ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Riociguat. Riociguat zeigt bei der Verbesserung der 6-Minuten-Gehstrecke auch bei Patienten mit einer PAH einen Vorteil, was die Ergebnissicherheit bei CTEPH zusätzlich erhöht. CTEPH und PAH sind jeweils Untergruppen der pulmonalen Hypertonie.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei Patienten mit einer CTEPH kann mit Hilfe des 6MWD-Tests nachgewiesen werden. Der G-BA erkannte die 6MWD als Maß für die körperliche Leistungsfähigkeit bei CTEPH bereits an. Die Verschlechterung der 6MWD stellt eine schwerwiegende Beeinträchtigung des Patienten dar. Riociguat ist ferner bei CTEPH explizit „zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit“ zugelassen.

Riociguat ist bei CTEPH die derzeit einzige in Deutschland verfügbare medikamentöse Therapieoption mit randomisierter Evidenz gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT Best Supportive Care. Es handelt sich um eine schwer(wiegend)e Krankheitssymptomatik. Es kann von einer gegenüber der zVT bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens ausgegangen werden. Es ergibt sich somit – auch nach Anhang A der Dossierbewertung zu Ticagrelor - ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Riociguat gegenüber der zVT im Endpunkt Verbesserung der 6-Minuten-Gehstrecke.

Verbesserung der WHO-Funktionsklasse

Für die Verbesserung der WHO-Funktionsklasse konnte zu Woche 16 ein signifikanter Vorteil zugunsten von Riociguat festgestellt werden (RR [95 %-KI]: 2,16 [1,27; 3,68]; p = 0,004). Das Verzerrungspotenzial wurde als niedrig bewertet. Maximal konservative Imputationen zu Woche 24 für die Patienten des Kontrollarms („confirmed response“ zu Woche 24) bestätigen für diesen Endpunkt ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Riociguat.

Die WHO-Funktionsklasse umfasst die Symptome Dyspnoe, Erschöpfung, Brustschmerzen und Synkopen und gibt damit Auskunft über die Morbidität. Der Endpunkt ist nach Ansicht der EMA als Komponente der klinischen Verschlechterung bzw. als sekundärer Endpunkt geeignet. Die WHO-Funktionsklasse stellt auch im deutschen Versorgungsalltag einen gebräuchlichen Verlaufsparemeter dar, um Therapieziele zu definieren.

Riociguat ist bei CTEPH die derzeit einzige in Deutschland verfügbare medikamentöse Therapieoption mit randomisierter Evidenz gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT Best Supportive Care. Es kann von einer gegenüber der zVT bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens ausgegangen werden. Es ergibt sich somit – auch nach Anhang A der Dossierbewertung zu Ticagrelor - ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Riociguat gegenüber der zVT „Best Supportive Care“ im Endpunkt Verbesserung der WHO-Funktionsklasse.

Verbesserung des Gesundheitszustandes (EQ-5D VAS)

Zu Woche 16 ist ein statistisch signifikanter Unterschied im Gesundheitszustand zugunsten von Riociguat zu beobachten (MWD = 10,03; 95 %-KI: [5,36; 14,70]; p < 0,001). Das Verzerrungspotenzial wurde als niedrig bewertet. Das Konfidenzintervall (KI) des Hedges' g liegt vollständig außerhalb von 0,2 (Hedges' g = 0,48 (95 %-KI: [0,22; 0,74]), so dass ein hoch patientenrelevanter Vorteil vorliegt.

Riociguat ist bei CTEPH die derzeit einzige in Deutschland verfügbare medikamentöse Therapieoption mit randomisierter Evidenz gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT Best Supportive Care. Es handelt sich um eine schwer(wiegend)e Krankheitssymptomatik. Es kann

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

daher von einer gegenüber der zVT bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens ausgegangen werden. Es ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Riociguat gegenüber der zVT „Best Supportive Care“ im Endpunkt Verbesserung des Gesundheitszustandes (EQ-5D VAS).

Gesamtfazit

Insgesamt ergibt sich ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** für die Therapie mit Riociguat gegenüber der zVT „Best Supportive Care“ bei erwachsenen Patienten mit inoperabler oder nach chirurgischer Behandlung persistierender bzw. rezidivierender CTEPH der WHO-Funktionsklassen (FK) II bis III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit.

Riociguat führt gegenüber der zVT zu einer Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit (6MWD), zu einer Verbesserung der WHO-Funktionsklasse und zu einer großen Verbesserung des Gesundheitszustandes (EQ-5D VAS, Hedges' g). Maximal konservative Imputationen für den Kontrollarm der CHEST-1 Studie zu Woche 24 („confirmed response“ zu Woche 24) bestätigen die Vorteile. Alle anderen patientenrelevanten Nutzenendpunkte zeigten ein zu den statistisch signifikanten Nutzenendpunkten gleichgerichtetes Ergebnis. Die in Modul 4A gezeigten 28-Monats-Ergebnisse zu Riociguat stützen die Nachhaltigkeit der belegten Vorteile sowie die Langzeitverträglichkeit von Riociguat. Es gab im Laufe von 28 Monaten kaum Therapieabbrüche wegen Unerwünschter Ereignisse (4,0 % der Patienten) oder fehlender Wirksamkeit (2,9 % der Patienten). Riociguat führt basierend auf der Odds Ratio auch zu einer Verbesserung der Dyspnoe und des Ermüdungsempfindens auf der Borg Skala (Beschluss des G-BA zu Riociguat vom 16.10.2014).

Es handelt sich um eine schwer(wiegend)e Krankheitssymptomatik. Riociguat ist bei CTEPH die derzeit einzige in Deutschland verfügbare medikamentöse Therapieoption mit randomisierter Evidenz gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT Best Supportive Care. Es ist daher von einem **erheblichen** Zusatznutzen auszugehen, da nach § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung eine nachhaltige und gegenüber der zVT bislang nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens vorliegt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.5.2.2 Kodierung B - Erwachsene Patienten mit Pulmonal Arterieller Hypertonie (PAH) zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit

Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Auf Basis der berichteten Ergebnisse (Abschnitt 1.5.1.2) lassen sich, wie in Tabelle 1-17 dargestellt, das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Riociguat gegenüber der zVT „patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie“ ableiten.

Tabelle 1-17: Ausmaß des Zusatznutzens von Riociguat auf Endpunktebene für erwachsene Patienten mit PAH

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens	Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Mortalität			
Verbesserung der 6MWD	RR = 1,90 [1,34; 2,69] 42,9 % vs. 23,0 % p < 0,001	Erheblicher Zusatznutzen	Hinweis
Verbesserung der Dyspnoe und des Ermüdungsempfindens (Borg Skala)	RR = 1,58 [1,16; 2,17] 43,7 % vs. 27,8 % p = 0,004	Beträchtlicher Zusatznutzen	Hinweis
Verbesserung des Gesundheitszustandes (EQ-5D VAS)	MWD = 4,40 [0,66; 8,14] Mittlere Änderung: 3,6 vs. - 1,4 p = 0,021 Hedges' g: 0,16 [-0,06; 0,37]	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen	Hinweis
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
Verbesserung des LPH- Gesamtscores	RR = 1,42 [1,04; 1,93] 41,3 % vs. 29,4 % p = 0,025	Geringer Zusatznutzen	Hinweis
Verbesserung des physischen LPH- Subscores	RR = 1,69 [1,25; 2,27] 49,2 % vs. 29,4 % p < 0,001	Beträchtlicher Zusatznutzen	Hinweis
Unerwünschte Ereignisse			
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypotonie	RR = 3,22 [1,15; 9,04] 10,2 % vs. 3,2 %; p = 0,026	Geringerer Nutzen	Hinweis
6MWD: 6-Minuten-Gehstrecke; EQ-5D VAS: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions Visual Analog Scale; LPH: Living with Pulmonary Hypertension; MWD: Mittelwertdifferenz; RR: Relatives Risiko.			

Verbesserung der 6-Minuten-Gehstrecke

Eine Verbesserung der 6-Minuten-Gehstrecke um mindestens 40 Meter erreichten zu Woche 12 signifikant mehr Patienten im Riociguat-Arm als im Kontrollarm (RR [95 %-KI]: 1,90 [1,34; 2,69]; $p < 0,001$). Das Verzerrungspotenzial wurde als niedrig bewertet. Maximal konservative Imputationen zu Woche 24 für die Patienten des Kontrollarms („confirmed response“ zu Woche 24) bestätigen für diesen Endpunkt ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Riociguat. Der Vorteil von Riociguat war sowohl für therapienaive als auch für vorbehandelte Patienten gleichgerichtet, d. h. sowohl für die Monotherapie als auch für die Kombinationstherapie mit Riociguat. Riociguat zeigt bei der Verbesserung der 6-Minuten-Gehstrecke auch bei CTEPH einen Vorteil, was die Ergebnissicherheit bei PAH zusätzlich erhöht. PAH und CTEPH sind jeweils Untergruppen der pulmonalen Hypertonie.

Die Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei Patienten mit einer PAH kann mit Hilfe des 6MWD-Tests nachgewiesen werden. Der G-BA erkannte die 6MWD als Maß für die körperliche Leistungsfähigkeit bei PAH bereits an. Die Verschlechterung der 6MWD stellt eine schwerwiegende Beeinträchtigung des Patienten dar. Riociguat ist ferner bei PAH explizit „zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit“ zugelassen.

Es handelt sich um eine schwer(wiegend)e Krankheitssymptomatik. Es kann von einer gegenüber der zVT bisher nicht erreichten großen Verbesserung ausgegangen werden. Es ergibt sich - auch nach Anhang A der Dossierbewertung zu Ticagrelor - ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Riociguat gegenüber der zVT im Endpunkt Verbesserung der 6-Minuten-Gehstrecke.

Verbesserung der Dyspnoe und des Ermüdungsempfindens (Borg Skala)

Eine Verbesserung im Endpunkt Verbesserung der Dyspnoe und des Ermüdungsempfindens gemäß Borg Skala um 1 Skaleneinheit erreichten zu Woche 12 signifikant mehr Patienten im Riociguat-Arm als im Kontrollarm (RR [95 %-KI]: 1,58 [1,16; 2,17]; $p = 0,004$). Das Verzerrungspotenzial wurde als niedrig bewertet. Der Vorteil von Riociguat war sowohl für therapienaive als auch für vorbehandelte Patienten gleichgerichtet, d. h. sowohl für die Monotherapie als auch für die Kombinationstherapie mit Riociguat.

Die Erhebung der Borg Skala ist nach jedem 6MWD-Test vorgesehen, um die Dyspnoe und das Ermüdungsempfinden der Patienten zu bewerten. Bei Patienten mit PAH zählt die Dyspnoe zu den typischen Symptomen, die mit dem Fortschreiten der Erkrankung einhergehen. Die Erfassung der Dyspnoe bei Patienten mit PAH wird vom G-BA als grundsätzlich patientenrelevant eingeschätzt. Die in der Literatur als minimal klinisch relevant diskutierte individuelle Veränderung beträgt 1 Skaleneinheit.

Es handelt sich um eine schwer(wiegend)e Krankheitssymptomatik. Es ergibt sich daher - auch nach Anhang A der Dossierbewertung zu Ticagrelor - ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Riociguat gegenüber der zVT im Endpunkt Verbesserung der Dyspnoe und des Ermüdungsempfindens gemäß Borg Skala.

Verbesserung des Gesundheitszustandes (EQ-5D VAS)

Zu Woche 12 ist ein statistisch signifikanter Unterschied im Gesundheitszustand zugunsten von Riociguat zu beobachten (MWD = 4,40; 95 %-KI: [0,66; 8,14]; $p = 0,021$). Das Verzerrungspotenzial wurde als niedrig bewertet. Der Vorteil von Riociguat war sowohl für therapienaive als auch für vorbehandelte Patienten gleichgerichtet, d. h. sowohl für die Monotherapie als auch für die Kombinationstherapie mit Riociguat. Das Konfidenzintervall (KI) des Hedges' g umfasst 0,2 (Hedges' $g = 0,16$ [-0,06; 0,37]. Es handelt sich um eine schwer(wiegend)e Krankheitssymptomatik. Es wird ein **Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** von Riociguat gegenüber der zVT hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes (EQ-5D VAS) abgeleitet.

Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (LPH-Fragebogen)

In der Responderanalyse zum krankheitsspezifischen LPH-Fragebogen (Gesamtscore) zeigt sich zu Woche 12 ein signifikanter Vorteil im Riociguat-Arm gegenüber dem Kontrollarm (41,3 % vs. 29,4 %; RR [95 %-KI]: 1,42 [1,04; 1,93]; $p = 0,025$). Das Verzerrungspotenzial wurde als niedrig bewertet. Der Vorteil von Riociguat war sowohl für therapienaive als auch für vorbehandelte Patienten gleichgerichtet, d. h. sowohl für die Monotherapie als auch für die Kombinationstherapie mit Riociguat.

Es handelt sich um eine schwer(wiegend)e Krankheitssymptomatik. Es ergibt sich - auch nach Anhang A der Dossierbewertung zu Ticagrelor - ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** von Riociguat gegenüber der zVT im Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (LPH-Fragebogen - Gesamtscore).

In der Responderanalyse zum krankheitsspezifischen LPH-Fragebogen (Physischer Subscore) zeigt sich zu Woche 12 ein signifikanter Vorteil im Riociguat-Arm gegenüber dem Kontrollarm (49,2 % vs. 29,4 %; RR [95 %-KI]: 1,69 [1,25; 2,27]; $p < 0,001$). Das Verzerrungspotenzial wurde als niedrig bewertet. Maximal konservative Imputationen zu Woche 24 für die Patienten des Kontrollarms („confirmed response“ zu Woche 24) bestätigen für diesen Endpunkt ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Riociguat. Der Vorteil von Riociguat war sowohl für therapienaive als auch für vorbehandelte Patienten statistisch signifikant, d. h. sowohl für die Monotherapie als auch für die Kombinationstherapie mit Riociguat.

Es handelt sich um eine schwer(wiegend)e Krankheitssymptomatik. Es ergibt sich - auch nach Anhang A der Dossierbewertung zu Ticagrelor - ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Riociguat gegenüber der zVT im Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (LPH-Fragebogen - Physischer Subscore).

Unerwünschte Ereignisse

Zu Woche 12 zeigt sich bei den Unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse für den Endpunkt Hypotonie zwei Tage nach Behandlungsende ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Riociguat (10,2 % vs. 3,2 %; RR [95 %-KI]: 3,22 [1,15; 9,04]; $p = 0,026$). Es handelt sich um eine bekannte Nebenwirkung aufgrund der gefäßerweiternden Wirkung von Riociguat. Dennoch zeigte sich ein Vorteil für Riociguat im Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

und in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (LPH-Fragebogen: Gesamtscore und Physischer Subscore). In allen anderen untersuchten Endpunkten zu Unerwünschten Ereignissen trat kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen auf.

Gesamtfazit

Insgesamt ergibt sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für die Therapie mit Riociguat gegenüber der zVT „patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie“ bei erwachsenen Patienten mit PAH der WHO-Funktionsklassen (FK) II bis III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit.

Die Anwendung von Riociguat verbessert gegenüber der zVT die körperliche Leistungsfähigkeit (6MWD), die Dyspnoe und das Ermüdungsempfinden (Borg Skala), den Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität (LPH-Fragebogen: Gesamtscore und Physischer Subscore). Maximal konservative Imputationen für den Kontrollarm der PATENT-1 Studie zu Woche 24 („confirmed response“ zu Woche 24) bestätigen Vorteile bei der körperlichen Leistungsfähigkeit und im Physischen Subscore des LPH-Fragebogens. Allerdings wurde hierzu im Kontrollarm angenommen, dass alle Patienten, welche zu Woche 12 angesprochen hatten, auch zu Woche 24 ansprechen würden, sodass aus diesen maximal konservativen Imputationen kein Fehlen eines Vorteils zu Woche 24 abgeleitet werden kann. Alle anderen patientenrelevanten Nutzenendpunkte zeigten ein zu den statistisch signifikanten Nutzenendpunkten gleichgerichtetes Ergebnis. Es wurde nach therapienaiven und vorbehandelten Patienten stratifiziert randomisiert, was unverzerrte Untersuchungen der Homogenität der Effekte erlaubte. Alle Vorteile von Riociguat waren für therapienaive und vorbehandelte Patienten gleichgerichtet. Es gab keine Effektmodifikationen. Im Endpunkt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Physischer Subscore des LPH-Fragebogens) bestand ein statistisch signifikanter Vorteil von Riociguat sowohl für therapienaive als auch für vorbehandelte Patienten. Die in Modul 4B gezeigten 24-Monats-Ergebnisse zu Riociguat stützen die Nachhaltigkeit der belegten Vorteile sowie die Langzeitverträglichkeit von Riociguat. Es gab im Laufe von 24 Monaten kaum Therapieabbrüche wegen Unerwünschter Ereignisse (10,6 % der Patienten) oder fehlender Wirksamkeit (0,8 % der Patienten).

Patienten mit PAH sind körperlich schwer eingeschränkt. Es ist von einem **beträchtlichen Zusatznutzen** auszugehen, da nach § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung gegenüber der zVT eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch Abschwächung schwerwiegender Symptome und spürbare Linderung der Erkrankung erreicht wird.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die pulmonale Hypertonie umfasst unterschiedliche Ätiologien. Allen gemeinsam ist die krankhafte Veränderung der Gefäße im Lungenkreislauf. Dadurch kommt es zur Rechtsherzinsuffizienz, die mit Wasseransammlungen in den Beinen, im Bauch und in der Lunge einhergehen und bei Fortschreiten der Erkrankung zum Tod führen kann.

Kodierung A – Erwachsene Patienten mit inoperabler oder nach chirurgischer Behandlung persistierender bzw. rezidivierender CTEPH zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit

Die CTEPH ist eine Untergruppe der pulmonalen Hypertonie und durch organisierte wandständige pulmonale Thromben charakterisiert, die direkt mit der Gefäßwand verwachsen sind. Zur spezifischen Behandlung einer CTEPH empfehlen Leitlinien die potenziell kurative pulmonale Endarteriektomie als Therapie der ersten Wahl. Ein Teil der Patienten ist allerdings inoperabel bzw. ihre CTEPH persistiert oder rezidiviert nach chirurgischer Behandlung. Bei Vorliegen einer WHO-Funktionsklassen (FK) II bis III und Alter ≥ 18 Jahre bilden diese Patienten die Zielpopulation. Für sie ist Riociguat das derzeit einzige verfügbare Arzneimittel mit randomisierter Evidenz gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT Best Supportive Care.

Kodierung B – Erwachsene Patienten mit Pulmonal Arterieller Hypertonie (PAH) zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit

Eine PAH ist ebenfalls eine Untergruppe der der pulmonalen Hypertonie, bei welcher es primär zu funktionellen und strukturellen Veränderungen der kleinen pulmonalen Arterien und Arteriolen kommt, die alle Schichten der Gefäßwand betreffen können. Die Zielpopulation für Riociguat bei PAH bilden erwachsene Patienten mit WHO-Funktionsklassen (FK) II bis III, welche von einer Monotherapie oder einer Kombination mit Endothelin-Rezeptor-Antagonisten profitieren könnten. Für sie ist Riociguat eine Therapieoption, welche explizit „zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit“ zugelassen ist. Die Wirksamkeit wurde

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

in einer PAH-Population einschließlich Ätiologien einer idiopathischen oder hereditären PAH oder einer mit einer Bindegewebserkrankung assoziierten PAH nachgewiesen.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Kodierung A – Erwachsene Patienten mit inoperabler oder nach chirurgischer Behandlung persistierender bzw. rezidivierender CTEPH zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit

Die CTEPH ist eine äußerst schwerwiegende, stark einschränkende Erkrankung mit besonders schlechter Prognose und unbehandelt einer durchschnittlichen Überlebenszeit von 6,8 Jahren ab Diagnosestellung.

Ohne Riociguat stünden Patienten mit inoperabler oder nach chirurgischer Behandlung persistierender bzw. rezidivierender CTEPH der WHO-Funktionsklassen (FK) II bis III derzeit nur zur Verfügung:

- Bestmögliche unterstützende Maßnahmen (z. B. Antikoagulantien, Diuretika, Digitalis, Kalziumkanalblocker, Sauerstofflangzeittherapie).
- Eine gezielte medikamentöse off-label PAH-Therapie in Form eines 6-monatigen Therapieversuchs mit anschließender Evaluation und ggfs. Weiterführung, vor der Verfügbarkeit von Riociguat in Form von
 - o Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (Bosentan, Ambrisentan): 37,7 % der Patienten.
 - o Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitoren (Sildenafil, Tadalafil): 19,4 % der Patienten.
 - o Prostazyklin-Analoga (Iloprost, Trepostinil, Epoprostenol): 4,5 % der Patienten.
 - o Kombinationstherapien: 7,7 % der Patienten.
- Die nicht-invasive pulmonale Ballonangioplastie in vier bis acht Sitzungen.

Mit Riociguat steht Patienten mit inoperabler oder nach chirurgischer Behandlung persistierender bzw. rezidivierender CTEPH der WHO-Funktionsklassen (FK) II bis III erstmals eine zugelassene medikamentöse Therapieoption mit randomisierter Evidenz gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT Best Supportive Care zur Verfügung. Davor waren Patienten mit dieser Erkrankung nicht spezifisch medikamentös behandelbar. Riociguat ist explizit „zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit“ zugelassen. Riociguat ist eine Therapieoption, von welcher die Patienten spürbar über 24 Wochen profitieren, wie maximal konservative Imputationen zu Woche 24 für den Kontrollarm der CHEST-1 Studie belegen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Riociguat ist einfach oral anzuwenden, kann patientenindividuell dosiert werden und erfordert keine regelmäßigen Tests (z. B. Leberfunktionstests).

Kodierung B – Erwachsene Patienten mit Pulmonal Arterieller Hypertonie (PAH) zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit

Eine PAH der WHO-Funktionsklassen (FK) II bis III ist ebenfalls eine äußerst schwerwiegende, stark einschränkende Erkrankung mit besonders schlechter Prognose und - falls unbehandelt - einer durchschnittlichen Überlebenszeit von 3,6 Jahren ab Diagnosestellung.

Die Endothelin-Rezeptor-Antagonisten Ambrisentan, Bosentan und Macitentan reduzieren die pulmonale Vasokonstriktion, indem sie einen oder beide Endothelin-Rezeptoren blockieren. Das Prostazyklin-Analagon Iloprost kann nach Vernebelung inhaliert werden. Epoprostenol und Treprostinil aus derselben Wirkstoffklasse zählen wegen ihrer rein parenteralen Anwendung laut Niederschrift zum Beratungsgespräch nicht zur zVT für Riociguat. Der orale selektive Prostazyklin-Rezeptor Agonist Selexipag ist nur eingeschränkt zugelassen als Kombinationstherapie bei Patienten, deren Erkrankung mit einem Endothelin-Rezeptor-Antagonisten und/oder einem PDE-5-Inhibitor unzureichend kontrolliert ist oder als Monotherapie bei Patienten, die für diese Therapien nicht infrage kommen. Die Wirkung von PDE-5-Hemmern ist von der Verfügbarkeit von endogenem, körpereigenem NO abhängig und daher erschöpfbar. Riociguat verfolgt einen anderen Ansatz und macht Patienten mit PAH von der Verfügbarkeit von endogenem, körpereigenem NO unabhängig.

Auch bei PAH ist Riociguat „zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit“ der Patienten zugelassen. Es kann in Monotherapie oder in Kombination mit Endothelin-Rezeptor-Antagonisten angewandt werden. Riociguat ist eine Therapieoption, von welcher die Patienten spürbar über 24 Wochen profitieren, wie maximal konservative Imputationen zu Woche 24 für den Kontrollarm der PATENT-1 Studie belegen. Riociguat zählt in anderen Verfahren zur zVT bei PAH und hat sich „in der praktischen Anwendung bewährt“ (Tragende Gründe zum Beschluss des G-BA zu Macitentan vom 06.04.2017). Riociguat ist einfach oral anzuwenden, kann patientenindividuell dosiert werden und erfordert keine regelmäßigen Tests (z. B. Leberfunktionstests).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-18 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-18: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit inoperabler oder nach chirurgischer Behandlung persistierender bzw. rezidivierender CTEPH zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit	920 - 5.460
B	Erwachsene Patienten mit Pulmonal Arterieller Hypertonie (PAH) zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit	580 - 7.850
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. CTEPH: Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie		

Die Angaben in Tabelle 1-18 gehen aus dem Beschluss des G-BA zur Nutzenbewertung von Riociguat (2014) hervor, für Patientengruppe B auch aus den Beschlüssen zu den Nutzenbewertungen von Macitentan (2014 und 2017) und Selexipag (2016). Die Zahlen basieren auf Berechnungen des IQWiG. MSD folgt der Einschätzung des G-BA, dass bei beiden Erkrankungen von einer stabilen Prävalenz in der Bevölkerung auszugehen ist.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-19 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-19: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit inoperabler oder nach chirurgischer Behandlung persistierender bzw. rezidivierender CTEPH zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit	Therapie für Patienten mit einer inoperablen chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie (CTEPH) oder einer persistierenden oder rezidivierenden CTEPH nach einer chirurgischen Behandlung	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	920 - 5.460
B	Erwachsene Patienten mit Pulmonal Arterieller Hypertonie (PAH) zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit	Erwachsener Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklassen (FK) II bis III	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	580 - 7.850
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. CTEPH: Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie</p>				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-20 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-20: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Erwachsene Patienten mit inoperabler oder nach chirurgischer Behandlung persistierender bzw. rezidivierender CTEPH zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit	33.519,07 €	30.837.541,96 € - 183.014.107,71 €
B	Erwachsene Patienten mit Pulmonal Arterieller Hypertonie (PAH) zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit	33.519,07 €	19.441.059,06 € - 263.124.678,67 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie			

Geben Sie in Tabelle 1-21 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-20.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-21: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
50.278.601,02 € - 446.138.786,39 €

Geben Sie in Tabelle 1-22 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-22: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit inoperabler oder nach chirurgischer Behandlung persistierender bzw. rezidivierender CTEPH zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit	Für die Behandlung erwachsener Patienten der WHO-FK II bis III mit <ul style="list-style-type: none"> • inoperabler CTEPH, • persistierender oder rezidivierender CTEPH nach chirurgischer Behandlung, zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit.	33.519,07 €	30.837.541,96 € - 183.014.107,71 €
B	Erwachsene Patienten mit Pulmonal Arterieller Hypertonie (PAH) zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit	Als Monotherapie oder in Kombination mit einem ERA, für die Behandlung erwachsener Patienten mit PAH der WHO FK II bis III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit	33.519,07 €	19.441.059,06 € - 263.124.678,67 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
CTEPH: Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; ERA: Endothelin-Rezeptor-Antagonisten; FK: Funktionsklasse; PAH: pulmonal arterielle Hypertonie; WHO: World Health Organization

Geben Sie in Tabelle 1-23 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-22.

Tabelle 1-23: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
50.278.601,02 € - 446.138.786,39 €

Geben Sie in Tabelle 1-24 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-24: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Erwachsene Patienten mit inoperabler oder nach chirurgischer Behandlung persistierender bzw. rezidivierender CTEPH zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit	Best Supportive Care – medikamentös (Antikoagulantien, Diuretika, Digitalis, Kalziumkanalblocker)	Erwachsene Patienten mit CTEPH	Patientenindividuell unterschiedlich	
		Best Supportive Care – nicht medikamentös: (Sauerstofflangzeittherapie)		Patientenindividuell unterschiedlich ^b	
B	Erwachsene Patienten mit Pulmonal Arterieller Hypertonie (PAH) zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit ^d	Ambrisentan	Erwachsene Patienten mit PAH der WHO FK II bis III	25.088,28 € - 25.557,79 €	14.551.199,50 € - 200.628.625,33 €
		Bosentan		24.961,56 €	14.477.704,32 € - 195.948.239,46 €
		Macitentan		25.433,44 €	14.751.397,13 € - 199.652.530,17 €
		Sildenafil		9.284,91 € ^c	5.385.245,77 € - 72.886.516,03 € ^c
		Tadalafil		7.431,64 € ^c	4.310.353,13 € - 58.338.400,17 € ^c
		Iloprost		47.686,48 € - 69.049,67 €	27.658.157,57 € - 542.039.892,68 €
		Selexipag		32.341,03 € - 38.099,19 €	18.757.799,47 € - 299.078.615,33 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Die verschiedenen Bestandteile der Sauerstofflangzeittherapie sind in Modul 3A, Tabelle 3-8, aufgeführt.</p> <p>c: Da es sich um eine Dauertherapie handelt wird für die Berechnung der Jahrestherapiekosten die zweckmäßige Packungsgröße (N3) herangezogen.</p> <p>d: In der Behandlungsrealität auch Zweifach- und Dreifach-Kombinationstherapien (Modul 3B, Tabelle 3-15).</p> <p>CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; FK: Funktionsklasse; PAH: pulmonal arterielle Hypertonie; WHO: World Health Organization.</p>					

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die folgenden Anforderungen ergeben sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation.

Adempas[®] ist indiziert bei:

Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH)

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

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

zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit.

Pulmonal arterielle Hypertonie (PAH)

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

Die Wirksamkeit wurde in einer PAH Population einschließlich Ätiologien einer idiopathischen oder hereditären PAH oder einer mit einer Bindegewebserkrankung assoziierten PAH nachgewiesen.

Adempas[®] wird oral eingenommen.

Zur qualitätsgesicherten Anwendung von Adempas[®] sind insbesondere die Dosierung, die Gegenanzeigen sowie die Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen zu beachten (s. u.).

Die Behandlung sollte nur durch einen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Behandlung der CTEPH oder PAH hat.

Folgende Patientengruppen sind von der Behandlung mit Adempas[®] auszuschließen:

- Patienten mit einem systolischen Blutdruck < 95 mmHg bei Behandlungsbeginn

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Patienten mit pulmonaler Hypertonie verbunden mit idiopathischen interstitiellen Pneumonien (PH-IIP)
- Patienten mit einer schweren Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C)
- Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Adempas[®] ist während der Schwangerschaft kontraindiziert. Frauen im gebärfähigen Alter müssen daher eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Monatliche Schwangerschaftstests werden empfohlen.

Folgende Arzneimittel dürfen nicht gleichzeitig mit Adempas[®] angewendet werden: PDE-5-Hemmer (wie z. B. Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil); Nitrate oder Stickstoffmonoxid-Donatoren (wie z. B. Amylnitrit) in jeglicher Form einschließlich bestimmter Drogen, sog. „Poppers“.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Bei chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie ist die pulmonale Endarteriektomie die Therapie der Wahl, da sie eine potenziell kurative Option ist. Entsprechend der üblichen medizinischen Praxis sollte eine Begutachtung der Operabilität durch Experten vor der Behandlung mit Riociguat durchgeführt werden.

Pulmonale veno-okklusive Erkrankung

Pulmonale Vasodilatoren können möglicherweise den kardiovaskulären Zustand von Patienten mit pulmonaler veno-okklusiver Erkrankung (PVOD) signifikant verschlechtern. Daher wird die Anwendung von Riociguat bei diesen Patienten nicht empfohlen. Sollten Anzeichen eines Lungenödems auftreten, ist die Möglichkeit einer assoziierten PVOD in Betracht zu ziehen und die Behandlung mit Riociguat abzusetzen.

Blutung der Atemwege

Bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie besteht eine erhöhte Wahrscheinlichkeit einer Blutung im Bereich der Atemwege, insbesondere bei Patienten, die eine Therapie mit Antikoagulanzen erhalten. Eine sorgfältige Überwachung von Patienten, die entsprechend der üblichen medizinischen Praxis antikoaguliert werden, wird empfohlen.

Das Risiko einer schwerwiegenden und tödlich verlaufenden Blutung der Atemwege kann durch die Behandlung mit Riociguat möglicherweise weiter erhöht werden, insbesondere bei bestehenden Risikofaktoren wie kürzlich aufgetretenen Episoden schwerwiegender Hämoptoe einschließlich solcher, die durch Bronchialarterienembolisation behandelt wurden. Riociguat

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

sollte bei Patienten mit schwerwiegender Hämoptoe in der Vorgeschichte oder bei denjenigen, die sich schon einmal einer Bronchialarterienembolisation unterziehen mussten, vermieden werden. Im Falle einer Blutung im Bereich der Atemwege sollte der verschreibende Arzt regelmäßig eine Nutzen-Risiko-Analyse hinsichtlich der Fortsetzung der Behandlung durchführen.

Schwerwiegende Blutungen traten bei 2,4 % (12/490) der Patienten auf, die Riociguat einnahmen, im Vergleich zu 0/214 Patienten, die Placebo einnahmen. Eine schwerwiegende Hämoptoe trat bei 1 % (5/490) der Patienten auf, die Riociguat einnahmen, im Vergleich zu 0/214 Patienten, die Placebo einnahmen, einschließlich einem Ereignis mit tödlichem Verlauf. Die schwerwiegenden Blutungsereignisse schlossen zudem 2 Patientinnen mit vaginaler Blutung, 2 Patienten mit Blutungen an der Katheterstelle sowie je einen Patienten mit subduralem Hämatom, Hämatemesis und intra-abdominalen Blutungen ein.

Hypotonie

Riociguat hat vasodilatatorische Eigenschaften, die möglicherweise zu einer Blutdrucksenkung führen können. Vor der Verschreibung von Riociguat sollte der behandelnde Arzt sorgfältig in Erwägung ziehen, ob Patienten mit bestimmten Grunderkrankungen durch die vasodilatatorischen Wirkungen nachteilig beeinflusst werden können (z. B. Patienten mit antihypertensiver Therapie oder mit Hypotonie in Ruhe, Hypovolämie, schwerer Obstruktion des linksventrikulären Ausflustraktes oder autonomer Dysfunktion).

Riociguat darf nicht bei Patienten mit einem systolischen Blutdruck unter 95 mmHg angewendet werden. Bei Patienten älter als 65 Jahre besteht ein erhöhtes Hypotonierisiko. Daher sollte die Anwendung von Riociguat bei diesen Patienten mit Vorsicht erfolgen.

Nierenfunktionsstörung

Es liegen nur wenige Daten über Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) vor und Daten über Dialysepatienten sind nicht vorhanden, daher wird Riociguat bei diesen Patienten nicht empfohlen. Die pivotalen Studien umfassten Patienten mit leichter und mittelschwerer Nierenfunktionsstörung. Bei diesen Patienten kommt es zu einer erhöhten Riociguat-Exposition. Da ein höheres Hypotonierisiko bei diesen Patienten besteht, ist bei der individuellen Dosistitration besondere Vorsicht geboten.

Leberfunktionsstörung

Es liegen keine Erfahrungen zu Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) vor; Riociguat ist bei diesen Patienten kontraindiziert. Daten zur Pharmakokinetik zeigen, dass bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh B) eine höhere Riociguat-Exposition beobachtet wurde. Bei der individuellen Dosistitration ist besondere Vorsicht geboten.

Es liegen keine klinischen Erfahrungen zu Riociguat bei Patienten mit erhöhten Aminotransferasen der Leber (> 3 x obere Normgrenze (ONG)) oder erhöhtem direktem Bilirubin (> 2 x ONG) vor Behandlungsbeginn vor; Riociguat wird bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Zusammenfassung der Aussagen im DossierSchwangerschaft/Verhütung

Adempas® ist während der Schwangerschaft kontraindiziert. Frauen im gebärfähigen Alter müssen daher eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Monatliche Schwangerschaftstests werden empfohlen.

Raucher

Die Plasmakonzentrationen von Riociguat sind bei Rauchern niedriger als bei Nichtrauchern. Bei Patienten, die während der Behandlung mit Riociguat mit dem Rauchen beginnen oder aufhören, kann eine Dosisanpassung erforderlich sein.

Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln

- Die gleichzeitige Anwendung von Riociguat mit Substanzen, die gleichzeitig mehrere über Cytochrom P450 (CYP)- und P-Glykoprotein (P-Gp)/Breast Cancer Resistance-Protein (BCRP)-vermittelte Abbauewege stark hemmen, wie Azol-Antimykotika (z. B. Ketoconazol, Posaconazol, Itraconazol) oder HIV-Protease-Inhibitoren (z. B. Ritonavir), führt zu einem deutlichen Anstieg der Riociguat-Exposition.
- Bei Patienten, die eine Therapie mit stabilen Dosen starker „Multi-Pathway-Inhibitoren“ für CYP-Proteine und P-Gp/BCRP erhalten, sollte vor der Verschreibung von Adempas® für jeden Patienten eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen. Um das Risiko einer Hypotonie zu verringern, sollte eine Dosisverringering in Betracht gezogen und der Patient auf Anzeichen und Symptome einer Hypotonie überwacht werden.
- Bei Patienten, die stabile Dosen von Adempas® erhalten, wird die Einleitung der Behandlung mit starken „Multi-Pathway-Inhibitoren“ für CYP-Proteine und P-Gp/BCRP nicht empfohlen, da aufgrund der begrenzten Daten keine Dosisempfehlung gegeben werden kann. Alternative Behandlungsmethoden sollten in Betracht gezogen werden.
- Die gleichzeitige Anwendung von Riociguat mit starken CYP1A1-Inhibitoren, wie dem Tyrosinkinase-Hemmer Erlotinib, und starken P-Gp/BCRP-Inhibitoren, wie dem Immunsuppressivum Ciclosporin A, kann die Riociguat-Exposition möglicherweise erhöhen. Diese Arzneimittel sollten mit Vorsicht angewendet werden. Der Blutdruck sollte überwacht und eine Verringerung der Riociguat-Dosis in Erwägung gezogen werden.

Adempas® enthält Laktose

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Adempas® enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Anforderungen an die Diagnostik

Es ergeben sich keine über die o. g. hinausgehenden Anforderungen an die Diagnostik.

Zusammenfassung der Aussagen im DossierAnforderungen an die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals

Die Behandlung sollte nur durch einen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Behandlung der CTEPH oder PAH hat.

Das medizinische Fachpersonal wird zur Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung über das nationale Meldesystem aufgefordert, um eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels zu ermöglichen.

Anforderungen an die Infrastruktur

Da Riociguat zur oralen Einnahme bestimmt ist, sind keine besonderen Anforderungen an die Infrastruktur der behandelnden Ärzte der Fach- und Gebrauchsinformation zu entnehmen (Bayer AG, 2019).

Anforderungen an die Behandlungsdauer

Riociguat ist zur dauerhaften Anwendung bestimmt.

Dosistitration

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 1 mg dreimal täglich für 2 Wochen. Die Tabletten sollten dreimal täglich im Abstand von etwa 6 bis 8 Stunden eingenommen werden.

Die Dosis sollte alle 2 Wochen um 0,5 mg dreimal täglich bis zu maximal 2,5 mg dreimal täglich erhöht werden, sofern der systolische Blutdruck ≥ 95 mmHg beträgt und der Patient keine Anzeichen oder Symptome einer Hypotonie aufweist. Bei einigen PAH-Patienten kann bei einer Dosis von 1,5 mg dreimal täglich möglicherweise ein angemessenes Ansprechen bezüglich der 6-Minuten-Gehstrecke (6MWD) erreicht werden. Fällt der systolische Blutdruck unter 95 mmHg, sollte die Dosis beibehalten werden, sofern der Patient keine Anzeichen oder Symptome einer Hypotonie aufweist. Wenn der systolische Blutdruck während der Titrationsphase unter 95 mmHg fällt und der Patient zudem Anzeichen oder Symptome einer Hypotonie aufweist, sollte die zu diesem Zeitpunkt gegebene Dosis um 0,5 mg dreimal täglich verringert werden.

Erhaltungsdosis

Die individuell eingestellte Dosis sollte beibehalten werden, sofern keine Anzeichen und Symptome einer Hypotonie auftreten. Die tägliche maximale Gesamtdosis beträgt 7,5 mg, das heißt 2,5 mg dreimal täglich. Wird eine Dosis ausgelassen, sollte die Behandlung mit der nächsten Dosis wie geplant fortgesetzt werden.

Bei einer Unverträglichkeit sollte jederzeit eine Dosisverringering in Betracht gezogen werden.

Absetzen der Behandlung

Falls die Behandlung für 3 Tage oder länger unterbrochen werden muss, sollte die Behandlung erneut mit 1 mg dreimal täglich für 2 Wochen begonnen und nach demselben Dosistitrationsschema wie oben beschrieben fortgesetzt werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier*Umstellungen zwischen Phosphodiesterase-5- (PDE-5)-Hemmern und Riociguat*

Sildenafil muss mindestens 24 Stunden vor der Anwendung von Riociguat abgesetzt werden. Tadalafil muss mindestens 48 Stunden vor der Anwendung von Riociguat abgesetzt werden. Riociguat muss mindestens 24 Stunden vor der Anwendung eines PDE-5-Hemmers abgesetzt werden. Es wird empfohlen, nach jeder Umstellung auf Anzeichen und Symptome einer Hypotonie zu achten.

Spezielle Patientengruppen

Die individuelle Dosistitration zu Behandlungsbeginn ermöglicht eine Anpassung der Dosis an die spezifische Situation des Patienten.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (65 Jahre oder älter) besteht ein erhöhtes Hypotonierisiko, demzufolge ist bei der individuellen Dosistitration besondere Vorsicht geboten.

Leberfunktionsstörung

Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (ChildPugh C) wurden nicht untersucht, daher ist die Anwendung von Adempas® bei diesen Patienten kontraindiziert. Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (ChildPugh B) wiesen eine höhere Arzneimittel-Exposition auf. Bei der individuellen Dosistitration ist besondere Vorsicht geboten.

Nierenfunktionsstörung

Es liegen nur wenige Daten über Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) vor und Daten über Dialysepatienten sind nicht vorhanden. Daher wird die Anwendung von Adempas® bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Patienten mit leichter und mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 80-30 ml/min) wiesen eine höhere Arzneimittel-Exposition auf. Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung besteht ein erhöhtes Hypotonierisiko, daher ist bei der individuellen Dosistitration besondere Vorsicht geboten.

Patienten, die stabile Dosen starker „Multi-Pathway-Inhibitoren“ für Cytochrom P450 (CYP)-Proteine und das P-Glykoprotein (P-Gp)/Breast Cancer Resistance-Protein (BCRP) erhalten

Bei Beginn der Behandlung mit Adempas® bei Patienten, die eine Therapie mit stabilen Dosen starker „Multi-Pathway-Inhibitoren“ für CYP-Proteine und P-Gp/BCRP, wie Azol-Antimykotika (z. B. Ketoconazol, Posaconazol, Itraconazol) oder HIV-Protease-Inhibitoren (z. B. Ritonavir) erhalten, sollte eine Anfangsdosis von 0,5 mg dreimal täglich in Betracht gezogen werden, um das Risiko einer Hypotonie zu verringern. Bei Beginn und während der Behandlung sollte der Patient auf Anzeichen und Symptome einer Hypotonie überwacht werden. Bei Patienten, die mit Riociguat-Dosen von 1,0 mg oder mehr behandelt werden, sollte eine Dosisverringerung in Betracht gezogen werden, wenn der Patient Anzeichen oder Symptome einer Hypotonie entwickelt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier*Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Riociguat bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine klinischen Daten vor. Präklinische Daten zeigen eine unerwünschte Wirkung auf das Knochenwachstum. Bis zum Vorliegen weiterer Informationen zur Bedeutung dieser Befunde sollte die Anwendung von Riociguat bei Kindern und sich im Wachstum befindlichen Jugendlichen vermieden werden.

Raucher

Raucher sollten aufgrund des Risikos eines geringeren Ansprechens angewiesen werden, mit dem Rauchen aufzuhören. Die Plasmakonzentrationen von Riociguat sind bei Rauchern niedriger als bei Nichtrauchern. Eine Dosiserhöhung bis zur maximalen Tagesdosis von 2,5 mg dreimal täglich kann bei Patienten, die rauchen oder während der Behandlung mit dem Rauchen beginnen, erforderlich sein.

Eine Dosisverringering kann bei Patienten, die mit dem Rauchen aufhören, erforderlich sein.

Notwendigkeit kurz- oder langfristiger Überwachungsmaßnahmen

Die Behandlung sollte nur durch einen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Behandlung der CTEPH oder PAH hat.

Bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie besteht die erhöhte Wahrscheinlichkeit einer Blutung im Bereich der Atemwege, insbesondere bei Patienten, die eine Therapie mit Antikoagulanzen erhalten. Eine sorgfältige Überwachung von Patienten, die entsprechend der üblichen medizinischen Praxis antikoaguliert werden, wird empfohlen.

Im Falle einer Blutung im Bereich der Atemwege sollte der verschreibende Arzt regelmäßig eine Nutzen-Risiko-Analyse hinsichtlich der Fortsetzung der Behandlung durchführen.

Die gleichzeitige Anwendung von Riociguat mit starken CYP1A1-Inhibitoren, wie dem Tyrosinkinase-Hemmer Erlotinib, und starken P-Glykoprotein (P-Gp)/Breast Cancer Resistance-Protein (BCRP)-Inhibitoren, wie dem Immunsuppressivum Ciclosporin A, kann die Riociguat-Exposition möglicherweise erhöhen. Diese Arzneimittel sollten mit Vorsicht angewendet werden. Der Blutdruck sollte überwacht und eine Verringerung der Riociguat-Dosis in Erwägung gezogen werden.

Anforderungen an die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen

Aus der Fach- und Gebrauchsinformation ergeben sich keine speziellen Anforderungen an die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen (Bayer AG, 2019).

Interaktionen mit anderen Arzneimitteln und Lebensmitteln

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Nitrate

In einer klinischen Studie potenzierte die höchste Riociguat-Dosis (2,5 mg Tabletten dreimal täglich) die blutdrucksenkende Wirkung von Nitroglycerin (0,4 mg), das 4 und 8 Stunden nach der Riociguat-Einnahme sublingual gegeben wurde. Daher ist die gleichzeitige Anwendung von Riociguat mit Nitraten oder Stickstoffmonoxid-Donatoren (wie z. B. Amylnitrit) in jeglicher Form, einschließlich bestimmter Drogen, sog. „Poppers“, kontraindiziert.

PDE-5-Hemmer

Präklinische Studien an Tiermodellen zeigten eine additive systemische blutdrucksenkende Wirkung, wenn Riociguat entweder mit Sildenafil oder Vardenafil kombiniert wurde. Bei steigenden Dosen wurden in einigen Fällen über die additive Wirkung hinausgehende Effekte auf den systemischen Blutdruck beobachtet.

In einer explorativen Studie zu Wechselwirkungen mit 7 PAH-Patienten, die bereits dauerhaft mit Sildenafil behandelt wurden (20 mg dreimal täglich), zeigten Einzeldosen von Riociguat (0,5 mg gefolgt von 1 mg) additive hämodynamische Wirkungen. Riociguat-Dosen über 1 mg wurden in dieser Studie nicht untersucht.

In einer 12-wöchigen Kombinationsstudie wurden 18 PAH-Patienten dauerhaft mit Sildenafil (20 mg dreimal täglich) und Riociguat (1,0 mg bis 2,5 mg dreimal täglich) oder mit Sildenafil allein behandelt. Im (unkontrollierten) Studienteil, der die Langzeitbeobachtung umfasste, führte die gleichzeitige Anwendung von Sildenafil und Riociguat zu einer hohen Rate von Studienabbrüchen, die in den meisten Fällen durch eine Hypotonie begründet waren. Es gab keine Hinweise auf eine vorteilhafte klinische Wirkung dieser Kombination in der untersuchten Population.

Die gleichzeitige Anwendung von Riociguat mit PDE-5-Hemmern (wie z. B. Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil) ist kontraindiziert.

RESPITE war eine 24wöchige, unkontrollierte Studie zur Untersuchung der Umstellung von PDE-5-Hemmern auf Riociguat bei 61 erwachsenen PAH Patienten, die stabil auf PDE-5-Hemmer eingestellt waren. Alle Patienten gehörten der WHO-Funktionsklasse III an und 82 % erhielten eine Hintergrundtherapie mit einem Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA). Für die Umstellung von PDE-5-Hemmern zu Riociguat betrug die mediane behandlungsfreie Zeit für Sildenafil 1 Tag und für Tadalafil 3 Tage. Insgesamt war das in der Studie beobachtete Sicherheitsprofil mit dem der pivotalen Studien vergleichbar, während der Umstellung wurden keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse berichtet. Bei 6 Patienten (10 %) wurde mindestens ein Ereignis mit Verschlechterung des klinischen Zustands beobachtet, einschließlich zweier Todesfälle, die nicht mit der Studienmedikation in Zusammenhang standen. Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert deuteten auf positive Effekte bei

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

ausgewählten Patienten hin, z. B. Verbesserung der 6MWD (+31 m), der Konzentrationen des Nterminalen Prohormons des natriuretischen Peptids vom Typ B (NTproBNP) (347 pg/ml) sowie der WHO-Funktionsklassen I/II/III/IV, % (2/52/46/0) und des Herzindex (+0,3 l/min/m²).

Warfarin/Phenprocoumon

Die gleichzeitige Behandlung mit Riociguat und Warfarin führte zu keiner Veränderung der durch das Antikoagulans beeinflussten Prothrombinzeit. Bei der gleichzeitigen Anwendung von Riociguat mit anderen Cumarin-Derivaten (z. B. Phenprocoumon) wird ebenfalls von keiner Änderung der Prothrombinzeit ausgegangen.

In vivo wurde gezeigt, dass es zu keinen pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Riociguat und dem CYP2C9-Substrat Warfarin kommt.

Acetylsalicylsäure

Riociguat hatte bei Menschen weder zusätzlichen Einfluss auf die durch Acetylsalicylsäure verlängerte Blutungszeit, noch beeinträchtigte es die Thrombozytenaggregation.

Wirkungen anderer Substanzen auf Riociguat

Die Elimination von Riociguat erfolgt hauptsächlich durch Cytochrom P450 (CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5, CYP2J2) vermittelte oxidative Verstoffwechselung, direkte biliäre/fäkale Ausscheidung von unverändertem Riociguat sowie renale Ausscheidung von unverändertem Riociguat durch glomeruläre Filtration.

Gleichzeitige Anwendung mit starken „Multi-Pathway-Inhibitoren“ für Cytochrom P450 (CYP)-Proteine und das P-Glykoprotein (P-Gp)/Breast Cancer Resistance-Protein (BCRP)

Hochaktive antiretrovirale Therapie (HAART)

Abacavir, Rilpivirin, Efavirenz, Ritonavir, Cobicistat und Elvitegravir hemmten *in vitro* CYP1A1 und den Stoffwechsel von Riociguat in der aufgelisteten Reihenfolge, mit Abacavir als stärkstem Inhibitor. Cobicistat, Ritonavir, Atazanavir und Darunavir werden zusätzlich als CYP3A-Inhibitor eingestuft. Darüber hinaus zeigte Ritonavir eine Hemmung von P-Gp.

Die Auswirkungen von HAART (einschließlich verschiedener Kombinationen von Abacavir, Atazanavir, Cobicistat, Darunavir, Dolutegravir, Efavirenz, Elvitegravir, Emtricitabin, Lamivudin, Rilpivirin, Ritonavir und Tenofovir) auf die Riociguat-Exposition wurden in einer speziellen Studie an HIV-Patienten untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von HAART-Kombinationen führte zu einem Anstieg der mittleren AUC von Riociguat auf bis zu etwa 160 % und einem Anstieg der mittleren C_{max} um circa 20 %. Das bei HIV-Patienten beobachtete Sicherheitsprofil bei Einnahme einer Einzeldosis von 0,5 mg Riociguat zusammen mit verschiedenen Kombinationen von HIV-Medikamenten, die in der HAART verwendet werden, war im Allgemeinen mit anderen Patientengruppen vergleichbar.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Um das Risiko einer Hypotonie bei Beginn der Behandlung mit Adempas® bei Patienten zu verringern, die stabile Dosen starker „Multi-Pathway-Inhibitoren“ für CYP-Proteine (insbesondere CYP1A1 und CYP3A4) und P-Gp/BCRP, z. B. die in HAART verwendeten, sollte eine verringerte Anfangsdosis in Betracht gezogen werden. Es wird empfohlen, diese Patienten auf Anzeichen und Symptome einer Hypotonie zu überwachen.

Antimykotika

Ketoconazol, das als starker Inhibitor von CYP3A4 und P-Gp eingestuft wird, hat sich *in vitro* als „Multi-Pathway-Inhibitor“ für CYP-Proteine und P-Gp/BCRP mit Auswirkungen auf den Stoffwechsel und die Ausscheidung von Riociguat erwiesen. Die gleichzeitige Anwendung von 400 mg Ketoconazol einmal täglich führte zu einem Anstieg der mittleren AUC von Riociguat um 150 % (bis zu einem Bereich von 370 %) und einem Anstieg der mittleren C_{max} um 46 %. Die terminale Halbwertszeit erhöhte sich von 7,3 auf 9,2 Stunden und die Gesamtkörperclearance verringerte sich von 6,1 auf 2,4 l/h.

Um das Risiko einer Hypotonie bei Beginn der Behandlung mit Adempas® bei Patienten zu verringern, die stabile Dosen starker „Multi-Pathway-Inhibitoren“ für CYP-Proteine (insbesondere CYP1A1 und CYP3A4) und P-Gp/BCRP, z. B. Ketoconazol, Posaconazol oder Itraconazol, erhalten, sollte eine verringerte Anfangsdosis in Betracht gezogen werden. Es wird empfohlen, diese Patienten auf Anzeichen und Symptome einer Hypotonie zu überwachen.

Gleichzeitige Anwendung mit anderen Inhibitoren für CYP-Proteine und P-Gp/BCRP

Arzneimittel, die starke P-Gp/BCRP-Inhibitoren sind, wie z. B. das Immunsuppressivum Ciclosporin A, sollten mit Vorsicht angewendet werden.

Inhibitoren der UDP-Glykosyltransferasen (UGT) 1A1 und 1A9 können möglicherweise die Exposition des Riociguat-Metaboliten M-1, der pharmakologisch aktiv ist (pharmakologische Aktivität: 1/10 bis 1/3 von Riociguat), erhöhen. Bei gleichzeitiger Anwendung dieser Substanzen ist die Empfehlung zur Dosistitration zu beachten.

Von den *in vitro* untersuchten rekombinanten CYP-Isoformen katalysierte CYP1A1 die Bildung des Hauptmetaboliten von Riociguat am wirksamsten. Die Klasse der Tyrosinkinase-Hemmer wurde als potente Inhibitoren von CYP1A1 identifiziert, wobei Erlotinib und Gefitinib *in vitro* die stärkste Hemmwirkung aufwiesen. Arzneimittel-Wechselwirkungen durch Hemmung von CYP1A1 können daher zu einer erhöhten Riociguat-Exposition führen, insbesondere bei Rauchern. Starke CYP1A1-Inhibitoren sollten mit Vorsicht angewendet werden.

Gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die den gastralen pH-Wert erhöhen

Riociguat zeigt bei neutralem pH eine verringerte Löslichkeit im Vergleich zu saurem Medium. Die gleichzeitige Behandlung mit Arzneimitteln, die den pH-Wert des oberen Gastrointestinaltraktes erhöhen, kann möglicherweise zu einer niedrigeren oralen Bioverfügbarkeit führen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die gleichzeitige Anwendung des Antazidums Aluminiumhydroxid/Magnesiumhydroxid verringerte die mittlere AUC von Riociguat um 34 % und die mittlere C_{max} um 56 %. Antazida sollten mindestens 2 Stunden vor oder 1 Stunde nach Riociguat eingenommen werden.

Gleichzeitige Anwendung mit CYP3A4-Induktoren

Bosentan, bekannt als ein mittelstarker CYP3A4-Induktor, führte zu einer Verringerung der Steady-State-Konzentrationen von Riociguat im Plasma um 27 % bei Patienten mit PAH. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Bosentan ist die Empfehlung zur Dosistitration zu beachten.

Die gleichzeitige Anwendung von Riociguat mit starken CYP3A4-Induktoren (z. B. Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital oder Johanniskraut) kann möglicherweise auch zu einer verringerten Plasmakonzentration von Riociguat führen. Bei gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP3A4-Induktoren ist die Empfehlung zur Dosistitration zu beachten.

Rauchen

Bei Rauchern ist die Riociguat-Exposition um 50-60 % verringert. Patienten wird daher geraten, mit dem Rauchen aufzuhören.

Wirkungen von Riociguat auf andere Substanzen

Riociguat und sein Hauptmetabolit sind *in vitro* starke CYP1A1-Inhibitoren. Daher können bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die hauptsächlich durch CYP1A1-vermittelte Biotransformation eliminiert werden, wie z. B. Erlotinib oder Granisetron, klinisch relevante Wechselwirkungen zwischen den Arzneimitteln nicht ausgeschlossen werden.

Riociguat und sein Hauptmetabolit haben in therapeutischen Plasmakonzentrationen *in vitro* weder eine hemmende noch induzierende Wirkung auf die wichtigsten CYP-Isoformen (einschließlich CYP3A4) oder Transporter (z. B. P-Gp/BCRP).

Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln

Die Tabletten können im Allgemeinen zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Für Patienten mit Neigung zu Hypotonie werden als Vorsichtsmaßnahme Wechsel zwischen einer Adempas[®]-Einnahme zu den Mahlzeiten und unabhängig von den Mahlzeiten nicht empfohlen, da die Plasmaspitzenkonzentrationen von Riociguat nach Mahlzeiten-unabhängiger Einnahme erhöht sind im Vergleich zu einer Einnahme zu den Mahlzeiten.

Die absolute Bioverfügbarkeit von Riociguat ist hoch (94 %). Riociguat wird rasch resorbiert, wobei maximale Konzentrationen (C_{max}) 1-1,5 Stunden nach Tabletteneinnahme erreicht werden. Die gleichzeitige Einnahme mit Nahrungsmitteln verringerte die AUC von Riociguat leicht, C_{max} wurde um 35 % reduziert.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen als zuvor beschrieben.