Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Riociguat (Adempas®)

MSD Sharp & Dohme GmbH

Modul 4 B

Erwachsene Patienten mit Pulmonal Arterieller Hypertonie (PAH) zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit.

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 13.03.2020

Inhaltsverzeichnis

Seite

Inhaltsverzeichnis ... 1
Tabellenverzeichnis ... 4
Abbildungsverzeichnis ... 10
Abkürzungsverzeichnis ... 11
4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... 14
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 15
4.2 Methodik ... 31
4.2.1 Fragestellung ... 31
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 33
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 35
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 35
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche ... 35
4.2.3.3 Suche in Studienregistern ... 37
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien ... 38
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 39
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 41
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 41
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 41
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika ... 42
4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte ... 42
4.2.5.2.3 Verwendete statistische Methodik ... 50
4.2.5.3 Meta-Analysen ... 53
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 54
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 54
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 60
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 62
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 62
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 62
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 62
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 64
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern ... 67
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 68
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 69
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 69
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 89
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 90
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT ... 91
4.3.1.3.1.1 Gesamtmortalität – RCT ... 92
4.3.1.3.1.2 Verbesserung der 6MWD - RCT ... 96

4.3.1.3.1.3 Verbesserung der WHO-Funktionsklasse – RCT 100
4.3.1.3.1.4 Hospitalisierung auf Grund der PH – RCT 104
4.3.1.3.1.5 Verbesserung der Dyspnoe und des Ermüdungsempfindens gemäß Borg-Skala – RCT 108
4.3.1.3.1.6 Gesundheitszustand EQ-5D VAS Fragebogen – RCT 112
4.3.1.3.1.7 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT 121
4.3.1.3.1.8 Unerwünschte Ereignisse – RCT 129
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT 147
4.3.1.3.2.1 Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen 148
4.3.1.3.2.2 Ergebnisse für Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) 152
4.3.1.3.2.3 Ergebnisse für Subgruppenanalysen der therapienaiven vs. vorbehandelten Patienten 158
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 161
4.3.2 Weitere Unterlagen 169
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien 169
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche 170
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche 170
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen 170
4.3.2.1.4 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT 170
4.3.2.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT 173
4.3.2.3 Nicht randomisierte vergleichende Studien 173
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien 173
4.3.2.3.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien 174
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien 174
4.3.2.3.4 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 174
4.3.2.4 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien 176
4.3.2.5 Weitere Untersuchungen 176
4.3.2.5.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen 176
4.3.2.5.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen 176
4.3.2.5.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen 177
4.3.2.5.4 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 177
4.3.2.6 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen 177
4.3.2.7 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen 178
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens 178
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise 178
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß 179
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht 184
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte 185
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche 185
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen 185

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen 185
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten 185
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien 187
4.7 Referenzliste 189
Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche 194
Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 195
Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche 197
Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien 197
Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen 197
Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern 198
Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 198
Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche 199
Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien 199
Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen 199
Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) 200
Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 200
Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche 204
Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien 204
Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen 204
Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern) 205
Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 205
Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche 222
Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien 222
Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen 222
Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 223
Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 257

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-A: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss 17
Tabelle 4-B: Übersicht zu Ergebnissen für patientenrelevante Endpunkte zur Wirksamkeit und Sicherheit in der Studie PATENT-1 für erwachsene Patienten mit PAH 20
Tabelle 4-C: Übersicht zu Ergebnissen zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) in der Studie PATENT-1 für erwachsene Patienten mit PAH 22
Tabelle 4-D: Robustheit der Ergebnisse für erwachsene Patienten mit PAH basierend auf den PATENT-Studien 22
Tabelle 4-E: Ausmaß des Zusatznutzens von Riociguat auf Endpunktebene für erwachsene Patienten mit PAH 26
Tabelle 4-1: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss 34
Tabelle 4-2: Für die Nutzenbewertung herangezogenen patientenrelevante Endpunkte 43
Tabelle 4-3: WHO-Funktionsklassen (WHO-FK) 44
Tabelle 4-4: Gemeinsamkeiten und Unterschiede der beiden verwendeten Borg-Skala-Versionen 46
Tabelle 4-5: Kriterien für die Berechnung der Interaktionstests in Anlehnung an das IQWiG-Methodenpapier 5.0 56
Tabelle 4-6: Übersicht der durchgeführten Subgruppenanalysen zur PATENT-1 Studie 59
Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 63
Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 64
Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 67
Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 69
Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 70
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 74
Tabelle 4-13: In der PATENT-1 Studie verfügbare bzw. nicht verfügbare oder kontraindizierte patientenindividuelle Therapien 79
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 79
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Long-term-Safety-Population der PATENT-2 Studie) 81
Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 89

Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 90
Tabelle 4-18: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtmortalität 92
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtmortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 93
Tabelle 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 94
Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Long-term-safety-Population der PATENT-2 Studie) 95
Tabelle 4-22: Operationalisierung des Endpunkts Verbesserung der 6MWD 96
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Verbesserung der 6MWD in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 97
Tabelle 4-24: Responderanalysen mit einer MID von 40 Metern für den Endpunkt 6MWD aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 98
Tabelle 4-25: Responderanalysen mit einer MID von 40 Metern für den Endpunkt 6MWD aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Long-term-safety-Population der PATENT-2 Studie) 99
Tabelle 4-26: Operationalisierung des Endpunkts Verbesserung der WHO-Funktionsklasse 100
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Verbesserung der WHO-FK in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 101
Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt Verbesserung der WHO-FK aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 102
Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt Verbesserung der WHO-FK aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Long-term-safety-Population der PATENT-2) 103
Tabelle 4-30: Operationalisierung des Endpunkts Hospitalisierung auf Grund der PH 104
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Hospitalisierung auf Grund der PH in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 105
Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt Hospitalisierung auf Grund der PH aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 106
Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt Hospitalisierung auf Grund der PH aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Long-term-safety-Population der PATENT-2 Studie) 107
Tabelle 4-34: Operationalisierung des Endpunkts Verbesserung der Dyspnoe und des Ermüdungsempfindens gemäß Borg-Skala 108
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Verbesserung der Dyspnoe und des Ermüdungsempfindens gemäß Borg-Skala in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 109
Tabelle 4-36: Responderanalysen mit einer MID von einem Punkt für den Endpunkt Verbesserung der Dyspnoe und des Ermüdungsempfindens gemäß Borg-Skala aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 110

Tabelle 4-37: Responderanalysen mit einer MID von einem Punkt für den Endpunkt Verbesserung der Dyspnoe und des Ermüdungsempfindens gemäß Borg-Skala aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Long-term-safety-Population der PATENT-2 Studie) 111

Tabelle 4-38: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitszustand EQ-5D VAS 112

Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 113

Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 115

Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Long-term-safety-Population der PATENT-2 Studie) 118

Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand EQ-5D VAS mit einer Verbesserung um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 119

Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand EQ-5D VAS mit einer Verbesserung um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Long-term-safety-Population der PATENT-2 Studie) 120

Tabelle 4-44: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Fragebogens Living with Pulmonary Hypertension (LPH) 121

Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 122

Tabelle 4-46: Responderanalysen mit einer MID von 7 Punkten für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (LPH-Gesamtscore) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 123

Tabelle 4-47: Responderanalysen mit einer MID von 7 Punkten für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (LPH-Gesamtscore) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Long-term-safety-Population der PATENT-2 Studie) 124

Tabelle 4-48: Responderanalysen mit einer MID von 3 Punkten für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Emotionaler Subscore) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 125

Tabelle 4-49: Responderanalysen mit einer MID von 3 Punkten für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Emotionaler Subscore) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Long-term-Safety-Population der PATENT-2 Studie) 126

Tabelle 4-50: Responderanalysen mit einer MID von 3 Punkten für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Physischer Subscore) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 126

Tabelle 4-51: Responderanalysen mit einer MID von 3 Punkten für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Physischer Subscore) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Long-term-Safety-Population der PATENT-2 Studie) 128

Tabelle 4-52: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse 129

Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 130

Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (bis zwei Tage nach Behandlungsende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 131

Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (bis zwei Tage nach Behandlungsende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Long-term-safety-Population der PATENT-2 Studie) 132

Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (drei bis 30 Tage nach Behandlungsende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 133

Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (bis zwei Tage nach Behandlungsende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 134

Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (bis zwei Tage nach Behandlungsende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Long-term-safety-Population der PATENT-2 Studie) 135

Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (drei bis 30 Tage nach Behandlungsende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 135

Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (bis zwei Tage nach Behandlungsende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 136

Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (bis zwei Tage nach Behandlungsende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Long-term-safety-Population der PATENT-2 Studie) 137

Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (drei bis 30 Tage nach Behandlungsende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 137

Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (bis zwei Tage nach Behandlungsende) – Hypotonie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 138

Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (bis zwei Tage nach Behandlungsende) – Hypotonie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Long-term-safety-Population der PATENT-2 Studie) 139

Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (bis zwei Tage nach Behandlungsende) – Hämorrhagie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 139

Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (bis zwei Tage nach Behandlungsende) – Hämorrhagie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Long-term-safety-Population der PATENT-2 Studie) 140

Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (bis zwei Tage nach Behandlungsende) – Synkope aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 141

Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (bis zwei Tage nach Behandlungsende) – Synkope aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Long-term-safety-Population der PATENT-2 Studie) 141

Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt nach SOC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PATENT-1, Woche 12) 142

Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse nach SOC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PATENT-1, Woche 12) 144
Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse nach SOC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PATENT-1, Woche 12) 145
Tabelle 4-72: Berechnungen zum Problem der Multiplizität im Zusammenhang mit Subgruppenanalysen 148
Tabelle 4-73: Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studien PATENT-1 (Woche 12) 150
Tabelle 4-74: Ergebnisse für Subgruppenanalysen für den Endpunkt Verbesserung der 6MWD zu Woche 12 (PATENT-1) mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) 152
Tabelle 4-75: Ergebnisse für Subgruppenanalysen für den Endpunkt Verbesserung der Dyspnoe und des Ermüdungsempfindens gemäß Borg-Skala zu Woche 12 (PATENT-1) mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) 154
Tabelle 4-76: Ergebnisse für Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zu Woche 12 (PATENT-1) mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) 156
Tabelle 4-77: Subgruppenergebnisse für therapienaive vs. vorbehandelte Patienten (Woche 12) 158
Tabelle 4-78: Subgruppenergebnisse für therapienaive vs. vorbehandelte Patienten, Gesundheitszustand EQ-5D VAS (Woche 12) 160
Tabelle 4-79: Übersicht zu Ergebnissen für patientenrelevante Endpunkte zur Wirksamkeit und Sicherheit in der Studie PATENT-1 (Woche 12) 163
Tabelle 4-80: Übersicht zu Ergebnissen für den patientenrelevanten Endpunkt zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) der Studie PATENT-1 (Woche 12) 165
Tabelle 4-81: Robustheit der Ergebnisse für erwachsene Patienten mit PAH basierend auf den PATENT-Studien 166
Tabelle 4-82: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 170
Tabelle 4-83: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 171
Tabelle 4-84: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 171
Tabelle 4-85: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 172
Tabelle 4-86: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 172
Tabelle 4-87: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 174
Tabelle 4-88: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 175
Tabelle 4-89: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 175
Tabelle 4-90: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 177

Tabelle 4-91: Ausmaß des Zusatznutzens von Riociguat auf Endpunktebene für erwachsene Patienten mit PAH 180
Tabelle 4-92: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 185
Tabelle 4-93 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studien PATENT-1 (Basisstudie) und PATENT-2 (Verlängerungsstudie) 223
Tabelle 4-94 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studien PATENT-1 (Basisstudie) und PATENT-2 (Verlängerungsstudie, zu Woche 24 der Gesamtstudiendauer) 258

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Mehrstufiges Vorgehen zur Bewertung des Vorliegens einer Effektmodifikation [Eigene Darstellung] 56

Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 66

Abbildung 4-3: Flow-Chart für die Studie PATENT-1 (Basisstudie) bis zur Woche 12 255

Abbildung 4-4: Flow-Chart für die Studien PATENT-1 (Basisstudie) und PATENT-2 (Verlängerungsstudie) bis zum Monat 24 für die im Dossier dargestellten Studienarme 256

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
6MWD	6 minute walk distance (6-Minuten-Gehstrecke)
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Analysis of Covariance (Kovarianzanalyse)
AST	Aspartat-Aminotransferase
CFDA	China Food and Drug Administration
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CSR	Clinical Study Report (klinischer Studienbericht)
CTEPH	Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie
CTX	Carboxyterminales vernetzendes Telopeptid des Knochenkollagens
CYP3A4	Cytochrom P450 3A4
DBD	Diastolischer Blutdruck
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DMC	Data Monitoring Committee (Datenkontrollkomitee)
eCRF	Electronic case report form (elektronischer Prüfbogen)
EG	Europäische Gemeinschaft
eGFR	Estimated glomerular filtration rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EQ-5D VAS	EuroQol-Fragebogen-5 Dimensionen - Visuelle Analogskala
EU-CTR	European Union Clinical Trials Register
FEV 1	Forciertes Expirations-Einsekundenvolumen
FK	Funktionsklasse
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
hCG	Humanes Choriongonadotropin
ICH	International Council for Harmonisation
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Abkürzung	Bedeutung
ITT	Intention-to-treat
IVRS	Interactive Voice Response Systems
IWRS	Interactive Web Response Systems
KI	Konfidenzintervall
LPH	Living with Pulmonary Hypertension
LS	Least squares
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	Minimal Clinically Important Difference (minimal klinisch relevante Differenz)
MLHFQ	Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
n. a.	Not applicable (nicht zutreffend)
n. c.	Not calculated (nicht berechnet)
NO	Stickstoffmonoxid
NT-proBNP	N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide (N-terminales Prohormon des natriuretischen Peptids Typ B)
OR	Odds Ratio
PAH	Pulmonal arterielle Hypertonie
PaO_2	Arterieller Sauerstoff-Partialdruck
PAPm	Pulmonary arterial pressure mean (pulmonal arterieller Mitteldruck)
PATENT	Randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-centre, multi-national study to evaluate the efficacy and safety of oral BAY 63-2521 (1 mg, 1.5 mg, 2 mg, or 2.5 mg tid) in patients with symptomatic Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) - PATENT-1 Study
PCWP	Pulmonary arterial pressure mean (pulmonal kapillärer Verschlussdruck)
PH	Pulmonale Hypertonie
PN	Protokollnummer
PP	Per Protocol
PRO	Patient-reported Outcome
PT	Preferred term

Abkürzung	Bedeutung
PVR	Pulmonalvaskulärer Widerstand
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	Relatives Risiko
SaO_2	Sauerstoff-Sättigung
SAP	Statistischer Analyseplan
SBD	Systolischer Blutdruck
SC	Steering committee (Steuerungskomitee)
SD	Standard deviation (Standardabweichung)
SE	Standard error (Standardfehler)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standard mean difference (standardisierte Mittelwertdifferenz)
SOC	System organ class (Systemorganklasse)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
T	Therapienaiv
tid	three-times-a-day (dreimal täglich)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTE	Time-to-event
UE	Unerwünschtes Ereignis
V	Vorbehandelt
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization
WHO-FK	World Health Organization-Funktionsklasse
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

– Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)

– Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)

– eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)

– ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Mit dem vorliegenden Dossier kommt MSD Sharp & Dohme GmbH (im Folgenden als MSD bezeichnet) der Aufforderung des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) vom 18.12.2019 nach, ein vollständiges Dossier zur erneuten Nutzenbewertung von Riociguat nach § 35a SGB V einzureichen.

Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Ermittlung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Riociguat als Monotherapie oder in Kombination mit Endothelin-Rezeptor-Antagonisten zur Behandlung erwachsener Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) der World Health Organization-Funktionsklassen (WHO-FK) II bis III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit.

Im Rahmen der Beratungsanforderung 2018-B-123 (16.08.2018) legte der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) eine patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapien und des Gesundheitszustands, unter Berücksichtigung folgender Therapien fest:

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

Die Tabelle 4-13 gibt eine Übersicht der verfügbaren bzw. nicht verfügbaren oder kontraindizierten patientenindividuellen Therapien in der zur Nutzenbewertung herangezogenen Studie wieder.

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird der Zusatznutzen von Riociguat gegenüber der zVT „patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapien und des Gesundheitszustands“ abgeleitet. Dabei wird die zVT anhand der Therapie in der PATENT-1 Studie abgebildet. Die Placebogabe des Vergleichsarms wurde lediglich eingesetzt, um die Studie zu verblinden. Dies entspricht einem direkten Vergleich zwischen Riociguat und der vom G-BA festgelegten zVT.

Die Bewertung erfolgt anhand der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Unerwünschte Ereignisse.

Datenquellen

Neben internen Informationssystemen und Datenbanken wurde eine systematische Literaturrecherche anhand verschiedener Datenbanken durchgeführt. Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach relevanten Studien erfolgte in den Datenbanken

MEDLINE, EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials“. Zudem wurde eine systematische Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund und im International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)-Suchportal durchgeführt.

Mit der Suche in den herangezogenen Datenquellen konnte die Studie PATENT-1 identifiziert werden. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt auf der Grundlage der randomisierten, multizentrischen, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie PATENT-1 (PN 12934) sowie der Verlängerungsstudie PATENT-2 (PN 12935). Die Studie PATENT-1 untersuchte den medizinischen Nutzen einer Therapie mit Riociguat im Vergleich zu einer patientenindividuell optimierten medikamentösen Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und des Gesundheitszustands. Die Studie PATENT-2 diente der Untersuchung der Langzeitwirksamkeit und -sicherheit.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Das unter Kodierung B des vorliegenden Dossiers untersuchte Anwendungsgebiet ergibt sich aus der Zielpopulation, für die Riociguat zugelassen ist, und umfasste damit die Behandlung erwachsener Patienten mit PAH der WHO-FK II bis III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Die Prüfintervention war eine Monotherapie mit Riociguat, welche entsprechend dem Titrationsschema der Fachinformation angewandt wurde. Die Vergleichstherapie entspricht der vom G-BA festgelegten zVT „patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapien und des Gesundheitszustands, unter Berücksichtigung folgender Therapien:

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

Es wurden randomisierte kontrollierte Studien (RCT), die Daten zu patientenrelevanten Endpunkten gemäß § 2 Absatz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2.2) berichten, eingeschlossen. Berücksichtigt wurden Studien, deren Bewertung auf Grundlage einer Vollpublikation oder auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen kann (Tabelle 4-A).

Tabelle 4-A: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss

		Einschlusskriterien		**Ausschlusskriterien**
Patientenpopulation	E1	Erwachsener Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-FK II bis III	A1	• Patienten < 18 Jahre • Andere Formen der pulmonalen Hypertonie oder Gesunde • WHO-FK I oder IV
Intervention	E2	Riociguat als Monotherapie oder in Kombination mit Endothelin-Rezeptor-Antagonisten, Dosierung gemäß Fachinformation	A2	• Andere/keine Interventionen • Nicht zulassungskonforme Anwendung der Wirkstoffe (abweichende Dosierung, andere Kombinationstherapien)
Vergleichstherapie	E3	Eine patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapien und des Gesundheitszustands, unter Berücksichtigung folgender Therapien: • Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (Ambrisentan, Bosentan, Macitentan) • Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitoren (Sildenafil, Tadalafil) • Prostazyklin-Analoga (Iloprost) • Selektive Prostazyklin-Rezeptor-Agonisten (Selexipag)	A3	• Andere/keine Interventionen
Endpunkte	E4	Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunkts in den Dimensionen: • Mortalität • Morbidität • Lebensqualität • Verträglichkeit	A4	Ausschließlich nicht patientenrelevante Endpunkte werden berichtet
Studientyp	E5	RCT	A5	Alle Studien, die keine RCT sind
Studiendauer	E6	Keine Einschränkung	A6	n. a.
Publikationstyp	E7	Vollpublikationen, Ergebnisse aus Studienregistern, wenn Synopsen oder Studienberichte verfügbar	A7	• Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen • Andere Publikationstypen (z. B. Reviews, Conference Abstracts, Letter) • Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse

n. a.: nicht zutreffend; PAH: Pulmonal arterielle Hypertonie; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; WHO-FK: World Health Organization-Funktionsklasse.

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Zur Bewertung der Aussagekraft der eingeschlossenen Studien wurden die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse endpunktübergreifend und endpunktspezifisch beschrieben. Die systematische Extraktion der Angaben zu den Verzerrungsaspekten erfolgte aus Studienberichten/-protokollen. Die ausführliche Einschätzung der Verzerrungsaspekte für die eingeschlossenen Studien ist den Bewertungsbögen in Anhang 4-F zu entnehmen. Das Design und die Methodik der für die Nutzenbewertung relevanten Studien wurden mit Hilfe des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements beschrieben und im Anhang 4-E dargestellt. Für die Erstellung des CONSORT-Statements wurde der entsprechende Studienbericht herangezogen. Der Patientenfluss wurde gemäß CONSORT-Flow-Chart dargestellt.

Zur Charakterisierung der Studienpopulation werden sowohl demografische als auch krankheitsspezifische Merkmale betrachtet. Für den Gruppenvergleich werden geeignete Effektschätzer herangezogen. Neben den primären Analysen werden Sensitivitätsanalysen und ergänzende Analysen berichtet.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Nutzenbewertung von Riociguat zur Behandlung erwachsener Patienten mit PAH der WHO-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-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 Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (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 European Medicines Agency (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.

- 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 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 4-13 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 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 4-B und Tabelle 4-C werden die Ergebnisse

zu den patientenrelevanten Endpunkten auf Basis der PATENT-1 Studiendaten (12 Wochen) dargestellt. Die Überprüfung der signifikanten Wirksamkeitsendpunkte und aller Sicherheitsendpunkte erfolgte mit Hilfe von Robustheitsanalysen anhand der PATENT-1/2 Studiendaten zu Woche 24 (siehe Tabelle 4-D).

Tabelle 4-B: 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-FK	254	53 (20,9)	126	18 (14,3)	1,42 [0,87; 2,31] 0,166
Hospitalisierung auf Grund 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
G**esundheitsbezogene Lebensqualität**					
Verbesserung des LPH-Gesamtscores	254	105 (41,3)	126	37 (29,4)	1,42 [1,04; 1,93] 0,025
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]

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]**
					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

a: Patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie. Placebo diente nur der Verblindung von Arzt und Patient.
b: Anzahl Patienten: Intention-to-treat-Population der PATENT-1 Studie.
c: Berechnung des RR mittels Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Region. Berechnung des Peto-Odds Ratio, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen.
d: Zweiseitiger p-Wert (Gauß-Test)
6MWD: 6-Minuten-Gehstrecke; KI: Konfidenzintervall; LPH: Living with Pulmonary Hypertension; OR: Odds Ratio; PAH: Pulmonal arterielle Hypertonie; PH: Pulmonale Hypertonie; RR: Relatives Risiko; WHO-FK: World Health Organization-Funktionsklasse

Tabelle 4-C: 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]**
Endpunkt	**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]

a: Patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie. Placebo diente nur der Verblindung von Arzt und Patient.
b: Anzahl Patienten: Intention-to-treat-Population der PATENT-1 Studie.
c: Die Mittelwertdifferenz wurde mittels ANCOVA-Modell mit der Kovariaten Baseline VAS und den Haupteffekten Behandlungsgruppe und Region berechnet.
d: Hedges' g
ANCOVA: Kovarianzanalyse; EQ-5D VAS: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions - Visuelle Analogskala; KI: Konfidenzintervall; PAH: Pulmonal arterielle Hypertonie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

Tabelle 4-D: 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 Gesundheitszustands (EQ-5D VAS)	Vorteil	-
Gesundheitsbezogene Lebensqualität [a,b]		
Verbesserung des LPH-Gesamtscores	Vorteil	-

Endpunkt	**Woche 12**	**Woche 24[a,c]**
Verbesserung des physischen LPH-Subscores	Vorteil	Ergebnis robust
Unerwünschte Ereignisse[c]		
UE Gesamt	Kein Unterschied	-
SUE	Kein Unterschied	Ergebnis robust
Studienabbruch auf Grund 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 - Visuelle Analogskala; LPH: Living with Pulmonary Hypertension; PAH: Pulmonal arterielle Hypertonie; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: 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 (relatives Risiko [RR] [95 %-KI]: 0,29 [0,04; 1,89]; p = 0,195).

Verbesserung der 6-Minuten-Gehstrecke (6MWD)

Die Anzahl der Patienten, die nach 12 Wochen eine Verbesserung der 6MWD 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).

Verbesserung der WHO-Funktionsklasse (WHO-FK)

Für den Endpunkt der Verbesserung der WHO-FK 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 PH 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.

Verbesserung des Gesundheitszustands (EQ-5D VAS)

Zu Woche 12 ist in der PATENT-1 Studie ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des Gesundheitszustands (European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions - Visuelle Analogskala [EQ-5D VAS]) 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 (Mittelwertdifferenz [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 Gesundheitszustands 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.

Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (LPH-Fragebogen)

In der Responderanalyse zur Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Living with Pulmonary Hypertension [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.

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]: 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).

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.

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 auf Grund der gefäßerweiternden Wirkung von Riociguat.

Subgruppenanalysen

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. 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.

Weitere Subgruppenanlysen

Die 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.

Ergebnisse über einen Zeitraum von 24 Monaten

Die 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).

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Auf Basis der berichteten Ergebnisse lassen sich, wie in Tabelle 4-E dargestellt, das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Riociguat gegenüber der zVT „patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie“ ableiten.

Tabelle 4-E: 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 Gesundheitszustands (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

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens	Wahr-scheinlichkeit des Zusatznutzens
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 - Visuelle Analogskala; KI: Konfidenzintervall; LPH: Living with Pulmonary Hypertension; MWD: Mittelwertdifferenz; PAH: Pulmonal arterielle Hypertonie; RR: Relatives Risiko			

Verbesserung der 6-Minuten-Gehstrecke

Eine Verbesserung der 6MWD 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 6MWD auch bei chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie (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 6MWD.

Verbesserung der Dyspnoe und des Ermüdungsempfindens (Borg-Skala)

Eine Verbesserung im Endpunkt Verbesserung der Dyspnoe und des Ermüdungsempfindens gemäß Borg-Skala um 1 Skalenpunkt 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 Skalenpunkt.

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 Gesundheitszustands (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 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 Gesundheitszustands (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 auf Grund der gefäßerweiternden Wirkung von Riociguat. Dennoch zeigte sich ein Vorteil für Riociguat im Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) 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-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 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 therapierelevanten Nutzens durch Abschwächung schwerwiegender Symptome und spürbare Linderung der Erkrankung erreicht wird.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Ermittlung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Riociguat als Monotherapie oder in Kombination mit Endothelin-Rezeptor-Antagonisten zur Behandlung erwachsener Patienten mit PAH der WHO-FK II bis III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit.

- **Patientenpopulation:**
  Riociguat (Adempas®) ist als Monotherapie oder in Kombination mit Endothelin-Rezeptor-Antagonisten zur Behandlung erwachsener Patienten mit PAH der WHO-FK II bis III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit zugelassen.

- **Intervention:**
  Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 1 mg dreimal täglich für zwei Wochen. Die Tabletten sollten im Abstand von etwa 6 bis 8 Stunden eingenommen werden. Die Dosis sollte alle zwei Wochen um 0,5 mg dreimal täglich auf 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. 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. Die individuell eingestellte Dosis sollte beibehalten werden (Erhaltungsdosis), sofern keine Anzeichen und Symptome einer Hypotonie auftreten. Die tägliche maximale Gesamtdosis beträgt 7,5 mg, d. h. 2,5 mg dreimal täglich.

- **Vergleichstherapie:**
  Im Rahmen der Beratungsanforderung 2018-B-123 (16.08.2018) legte der G-BA als zVT eine patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapien und des Gesundheitszustands, unter Berücksichtigung folgender Therapien fest:

  – Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (Ambrisentan, Bosentan, Macitentan)

  – Phosphodiesterase-Typ-5-lnhibitoren (Sildenafil, Tadalafil)

  – Prostazyklin-Analoga (lloprost)

  – Selektive Prostazyklin-Rezeptor-Agonisten (Selexipag)

  Die Tabelle 4-13 gibt eine Übersicht der verfügbaren bzw. nicht verfügbaren oder kontraindizierten patientenindividuellen Therapien in der zur Nutzenbewertung herangezogenen Studie wieder.

  In der vorliegenden Nutzenbewertung wird der Zusatznutzen von Riociguat gegenüber der zVT „patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapien und des Gesundheitszustands“ abgeleitet. Dies entspricht einem direkten Vergleich zwischen Riociguat und der vom G-BA festgelegten zVT. Eine ausführliche Darstellung des Ergebnisses der G-BA-Beratung sowie die Begründung für die Wahl der zVT sind dem Abschnitt 3.1 in Modul 3B zu entnehmen.

- **Endpunkte**
  Die Bewertung erfolgt hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.2.5.2).

- **Studientypen**
  Die Bewertung des Zusatznutzens wird auf Grundlage von RCT vorgenommen.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde nach direkt vergleichenden Studien von Riociguat mit der zVT gesucht.

Das unter Kodierung B des vorliegenden Dossiers untersuchte Anwendungsgebiet ergab sich aus der Zielpopulation, für die Riociguat zugelassen ist und umfasste damit die Behandlung erwachsener Patienten mit PAH der WHO-FK II bis III, zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit.

Die Prüfintervention war eine Monotherapie mit Riociguat, welche entsprechend dem Titrationsschema der Fachinformation angewandt wurde (siehe Abschitt 4.2.1).

Die Vergleichstherapie entspricht der vom G-BA festgelegten zVT „patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapien und des Gesundheitszustands, unter Berücksichtigung folgender Therapien (1):

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

Es wurden RCT, die Daten zu patientenrelevanten Endpunkten gemäß § 2 Absatz 3 der AM-NutzenV (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2.2) berichten, eingeschlossen. Es wurden Studien berücksichtigt, deren Bewertung auf Grundlage einer Vollpublikation oder auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen kann.

Tabelle 4-1: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss

		Einschlusskriterien		**Ausschlusskriterien**
Patientenpopulation	E1	Erwachsener Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) der WHO- FK II bis III	A1	• Patienten < 18 Jahre • Andere Formen der pulmonalen Hypertonie oder Gesunde • WHO-FK I oder IV
Intervention	E2	Riociguat als Monotherapie oder in Kombination mit Endothelin-Rezeptor-Antagonisten, Dosierung gemäß Fachinformation	A2	• Andere/keine Interventionen • Nicht zulassungskonforme Anwendung der Wirkstoffe (abweichende Dosierung, andere Kombinationstherapien)
Vergleichstherapie	E3	Eine patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapien und des Gesundheitszustands, unter Berücksichtigung folgender Therapien: • Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (Ambrisentan, Bosentan, Macitentan) • Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitoren (Sildenafil, Tadalafil) • Prostazyklin-Analoga (Iloprost) • Selektive Prostazyklin-Rezeptor-Agonisten (Selexipag)	A3	• Andere/keine Interventionen
Endpunkte	E4	Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunkts in den Dimensionen: • Mortalität • Morbidität • Lebensqualität • Verträglichkeit	A4	Ausschließlich nicht patientenrelevante Endpunkte werden berichtet
Studientyp	E5	RCT	A5	Alle Studien, die keine RCT sind
Studiendauer	E6	Keine Einschränkung	A6	n. a.
Publikationstyp	E7	Vollpublikationen, Ergebnisse aus Studienregistern, wenn Synopsen oder Studienberichte verfügbar	A7	• Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen • Andere Publikationstypen (z. B. Reviews, Conference Abstracts, Letter) • Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse

n. a.: nicht zutreffend; PAH: Pulmonal arterielle Hypertonie; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; WHO-FK: World Health Organization-Funktionsklasse

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.3) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.5) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach relevanten Studien erfolgte in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials“. Die für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategien wurden in Blöcken getrennt nach Indikation, Intervention und Studientyp aufgebaut. Für die Einschränkung nach Studientyp (RCT) wurde für die Datenbanken EMBASE und MEDLINE der Filter nach Wong zur Optimierung von Genauigkeit und Sensitivität (2) verwendet. Die Suchstrategie für die Cochrane-Datenbank wurde hinsichtlich des Studientyps nicht eingeschränkt. Es wurden keine Jahreseinschränkungen und Einschränkungen hinsichtlich der Sprache vorgenommen. Für die Suche in der MEDLINE-, EMBASE- und der Cochrane-Datenbank wurde die OVID-Plattform verwendet.

Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 beschrieben.

Alle Suchstrategien sind im Anhang 4-A dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.3) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.5) muss eine Suche in Studienregistern immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: http://apps.who.int/trialsearch/) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die Suchen nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien erfolgten in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, EU-CTR, Klinische Prüfungen PharmNet.Bund sowie über das ICTRP Search Portal mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie.

Die Ergebnisse der Recherchen in den Studienregistern sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 beschrieben.

Die jeweiligen Suchstrategien und die Anzahl der Treffer sind im Anhang 4-B dokumentiert.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen Rechercheschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Selektion relevanter Publikationen aus den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche

Zwei Reviewer bewerteten unabhängig voneinander, ob die identifizierten Publikationen die in Abschnitt 4.2.2 gelisteten Einschlusskriterien erfüllen und somit relevant für die vorliegende Fragestellung sind. Diese Bewertung erfolgte in zwei Schritten: 1.) Sichtung des Titels und – sofern vorhanden – des Abstracts aller identifizierter Publikationen, 2.) Sichtung des Volltextes der nach Selektionsschritt 1 verbleibenden Publikationen. Diskrepanzen zwischen den Reviewern wurden durch Diskussion aufgelöst; wenn nötig wurde ein dritter Reviewer in die Diskussion miteinbezogen. Der Selektionsprozess wurde elektronisch dokumentiert. Die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Publikationen aus der bibliografischen Literaturrecherche wurden mit Ausschlussgrund im Anhang 4-C dokumentiert.

Selektion relevanter Studien aus den Ergebnissen der Studienregisterrecherche

Die aus den Recherchen in den Studienregistern identifizierten Studien wurden ebenfalls von zwei unabhängigen Reviewern anhand der zuvor festgelegten Kriterien (siehe Abschnitt 4.2.2) auf ihre Relevanz hin bewertet. Diskrepanzen zwischen den beiden Reviewern wurden durch Diskussion aufgelöst; wenn nötig, wurde ein dritter Reviewer in die Diskussion miteinbezogen. Die als relevant erachteten Studien wurden dem Studienpool zugeführt. Der Selektionsprozess wurde elektronisch dokumentiert. Die durch die Studienregistersuchen identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien, wurden mit Ausschlussgrund im Anhang 4-D dokumentiert.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

– Erzeugung der Randomisierungssequenz *(bei randomisierten Studien)*
– Verdeckung der Gruppenzuteilung *(bei randomisierten Studien)*
– zeitliche Parallelität der Gruppen *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

– Verblindung der Endpunkterheber
– Umsetzung des ITT-Prinzips
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Zur Bewertung der Aussagekraft der eingeschlossenen Studien wurden die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse endpunktübergreifend (A) und endpunktspezifisch (B) beschrieben:

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT (Intention-to-treat)-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Die systematische Extraktion der Angaben zu den Verzerrungsaspekten erfolgte aus Studienberichten/-protokollen. Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgte sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene nach den Vorgaben der Dossiervorlage.

Die ausführliche Einschätzung der Verzerrungsaspekte für die eingeschlossenen Studien ist den Bewertungsbögen in Anhang 4-F zu entnehmen.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)[1]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[2] bzw. STROBE-Statements[3] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Das Design und die Methodik der für die Nutzenbewertung relevanten Studien wurden mit Hilfe des CONSORT-Statements (Item 2b bis 14) beschrieben und im Anhang 4-E dargestellt. Für die Erstellung des CONSORT-Statements wurde der entsprechende Studienbericht herangezogen. Der Patientenfluss wurde gemäß CONSORT-Flow-Chart dargestellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien

[1] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[2] Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.
[3] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgte auf der Grundlage der randomisierten, multizentrischen, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie PATENT-1 (PN 12934) sowie der Verlängerungsstudie PATENT-2 (PN 12935). Die Studie PATENT-1 untersuchte den medizinischen Nutzen einer Therapie mit Riociguat im Vergleich zu einer patientenindividuell optimierten medikamentösen Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und des Gesundheitszustands. Diese umfasste sämtliche Therapien, welche zum Zeitpunkt der Studiendurchführung entsprechend der Fachinformation und dem Prüfprotokoll zugelassen waren. Je nach Studienarm wurde Riociguat bzw. Placebo zusätzlich zur jeweiligen patientenindividuellen Therapie verabreicht. Die Placebogabe des Vergleichsarms wurde lediglich eingesetzt, um die Studie zu verblinden. Die Studie PATENT-2 diente der Untersuchung der Langzeitwirksamkeit und -sicherheit.

Im Folgenden werden die Patientencharakteristika, die patientenrelevanten Endpunkte und die verwendete statistische Methodik dargestellt.

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

In die Studien PATENT-1 und PATENT-2 wurden Patienten mit PAH der WHO-FK II bis III eingeschlossen. Die Studienpopulationen der eingeschlossenen Studien wurden anhand folgender demografischer Merkmale und krankheitsspezifischer Charakteristika beschrieben: Alter, Geschlecht, WHO-Stratum, geografische Region, Ethnie, Ausgangswert der 6MWD, Ausgangswert des pulmonalvaskulären Widerstands (PVR), WHO-FK, Ausgangswert der Borg-Skala, Ausgangswert der EQ-5D VAS, Ausgangswert des LPH, Herzfrequenz, Blutdruck und Vorbehandlung.

4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte

Der Nutzen eines Arzneimittels ist gemäß Verfahrensordnung des G-BA, 5. Kapitel, 1. Abschnitt, § 3 „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ (3).
Zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Riociguat wurden die folgenden patientenrelevanten Endpunkte herangezogen (Tabelle 4-2), da sie sowohl die krankheitsbedingte Morbidität widerspiegeln als auch patientenrelevante Therapieziele abbilden. Darüber hinaus beschreiben sie die Verträglichkeit des Wirkstoffs und spiegeln den Gesundheitszustand des Patienten wider. Die Begründung der Patientenrelevanz der einzelnen Endpunkte erfolgt im Anschluss.

Tabelle 4-2: Für die Nutzenbewertung herangezogenen patientenrelevante Endpunkte

Endpunktkategorien	**Patientenrelevante Endpunkte**
Mortalität	• Gesamtmortalität
Morbidität	• Verbesserung der 6MWD • Verbesserung der WHO-FK • Hospitalisierung auf Grund der PH • Verbesserung der Dyspnoe und des Ermüdungsempfindens gemäß Borg-Skala <u>Gesundheitszustand:</u> • EQ-5D VAS-Fragebogen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	• LPH-Fragebogen
Unerwünschte Ereignisse	<u>Unerwünschte Ereignisse:</u> • Unerwünschte Ereignisse gesamt (UE) • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) • Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse • Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Hypotonie, Hämorrhagie, Synkope) • Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse (SOC). Bei SOC, bei denen statistische Signifikanz erreicht wird, werden unter Berücksichtigung der Häufigkeiten zusätzlich die Ereignisse auf Ebene der Preferred Terms (PT) beschrieben.

6MWD: 6-Minuten-Gehstrecke; EQ-5D VAS: EuroQoL-5 Dimensions – Visuelle Analogskala; LPH: Living with Pulmonary Hypertension; PH: Pulmonale Hypertonie; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; WHO-FK: World Health Organization-Funktionsklasse

Mortalität

Gesamtmortalität

Nach § 3 Absatz 1 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, <u>der Verlängerung des Überlebens</u>, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ (3).

Entsprechend ist die Mortalität als patientenrelevanter Endpunkt im Sinne der VerfO anzusehen.

Im vorliegenden Dossier wurde die Mortalität als Anteil während der Studie verstorbener Patienten dargestellt.

Morbidität

Verbesserung der 6-Minuten-Gehstrecke (6MWD)

Die EMA sieht die Verwendung der 6MWD als akzeptablen primären Endpunkt für Studien an, welche eine Verbesserung der Leistungsfähigkeit nachweisen sollen. Die Studien mit dem Endpunkt 6MWD sollen eine minimale Studiendauer von 12 Wochen aufweisen (4). In den Empfehlungen der Kölner Konsensus Konferenz (5) wird zur Risikostratifizierung für PAH-Patienten die 6MWD als Prognoseparameter für die geschätzte 1-Jahres-Mortalität beschrieben. Entsprechend der Gehstrecke, die ein Patient in 6 Minuten zurücklegen kann, wird in Abhängigkeit von weiteren Parametern sein 1-Jahres-Mortalitätsrisiko als gering (< 5 %; Gehstrecke > 440 m), intermediär (5 - 10 %; Gehstrecke 165 – 440 m) oder hoch (> 10 %; Gehstrecke < 165 m) eingeschätzt (5, 6). In der Analyse eines PAH-Registers konnte die 6MWD als Variable identifiziert werden, die eng mit dem Mortalitätsrisiko verknüpft ist (7). In einer Analyse des Gießener-PH-Registers war die 6MWD in allen untersuchten PH-Gruppen, darunter PAH, signifikant assoziiert mit dem transplantatfreien Überleben (8). Im Versorgungsalltag in Deutschland wird die 6MWD in Übereinstimmung mit der europäischen Leitlinie (9) als Verlaufsparameter empfohlen. Der G-BA erkennt den Endpunkt 6MWD zur Bewertung der Leistungsfähigkeit als patientenrelevant an (10, 11).

Zur Bewertung der klinischen Relevanz der beobachteten Effekte wurde eine a priori definierte Responderanalyse durchgeführt. Prädefiniertes Responsekriterium war eine Verbesserung der 6MWD um mindestens 40 m gegenüber dem Ausgangswert. Publikationen zur MID bei PAH-Patienten oder chronischen Lungenkrankheiten beschreiben MID, die zwischen 33 und 42 m liegen (12-15). Diese Publikationen zeigen, dass die gewählte MID valide ist und dem aktuellen Stand der Wissenschaft entspricht (10).

Nach § 3 Absatz 1 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ (3).

Entsprechend ist die 6MWD als patientenrelevanter Endpunkt im Sinne der VerfO anzusehen.

Verbesserung der WHO-FK

Mit Hilfe der WHO-FK kann die Belastbarkeit der Patienten in 4 Klassen (I - IV) eingeteilt werden (Tabelle 4-3).

Tabelle 4-3: WHO-Funktionsklassen (WHO-FK)

WHO-FK	Definition
WHO-FK I	Keine Einschränkung der körperlichen Aktivität. Normale körperliche Aktivität führt nicht zu vermehrter Dyspnoe oder Erschöpfung, Brustschmerz oder Präsynkope.
WHO-FK II	Leichte Einschränkung der körperlichen Aktivität. Keine Beschwerden in Ruhe. Normale körperliche Aktivität führt zu unangemessener Dyspnoe oder Erschöpfung, Brustschmerz oder Präsynkope.

WHO-FK	Definition
WHO-FK III	Deutliche Einschränkung der körperlichen Aktivität. Keine Beschwerden in Ruhe. Bereits leichtere als normale Belastungen führen zu unangemessener Dyspnoe oder Erschöpfung, Brustschmerz oder Präsynkope.
WHO-FK IV	Unfähigkeit, jegliche körperliche Belastung ohne Beschwerden auszuführen. Zeichen der manifesten Rechtsherzinsuffizienz. Dyspnoe und/oder Erschöpfung können bereits in Ruhe auftreten. Bei jeglicher Aktivität verstärken sich die Beschwerden.
WHO-FK: World Health Organization-Funktionsklasse Quelle: (9, 16)	

Die WHO-FK wird zum einen in der EMA-Leitlinie (4) als Endpunkt für klinische Studien im Bereich der PH empfohlen. In der Analyse eines PAH-Registers konnte die WHO-FK als eine Variable identifiziert werden, die eng mit dem Mortalitätsrisiko verknüpft ist (7). Des Weiteren stellt die WHO-FK im deutschen Versorgungsalltag einen gebräuchlichen Parameter dar und ist eine Grundlage für die Therapiezieldefinition (17). Auch dient sie in Übereinstimmung mit der europäischen Leitlinie (9) als Verlaufsparameter, der die Morbidität der Patienten direkt wiederspiegelt.

Nach § 3 Absatz 1 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ (3).

Entsprechend ist die Verbesserung der WHO-FK als patientenrelevanter Endpunkt im Sinne der VerfO anzusehen.

Hospitalisierung auf Grund der PH

Entsprechend den allgemeinen Methoden des IQWiG wird unter patientenrelevant verstanden „wie ein Patient fühlt, seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob er überlebt“ (18). Eine Krankenhausaufnahme an sich ist bereits ein patientenrelevanter Endpunkt, da dieses Ereignis wegen der Verschlechterung des Gesundheitszustands eine belastende Situation für den Patienten darstellt und dieser in der Wahrnehmung seiner üblichen Aktivitäten und Funktionen eingeschränkt ist.

Nach § 3 Absatz 1 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ (3).

Entsprechend ist die Hospitalisierung auf Grund der PH als patientenrelevanter Endpunkt im Sinne der VerfO anzusehen.

Verbesserung der Dyspnoe und des Ermüdungsempfindens gemäß Borg-Skala

Die Dyspnoe zählt zu den typischen Symptomen, die mit dem Fortschreiten der Erkrankung bei Patienten mit PAH auftreten können (4).

Im Statement „Mechanismus, Untersuchung und Management einer Dyspnoe“ der Amerikanischen Thorax-Gesellschaft wird die Dyspnoe explizit zu den Symptomen gezählt, die mit fortschreitender Morbidität auftreten können (19). In den Empfehlungen der Amerikanischen Thorax-Gesellschaft (20) ist die Erhebung der Borg-Skala nach jedem 6MWD-Test vorgesehen, um die Dyspnoe und das Ermüdungsempfinden der Patienten zu bewerten. Auch der G-BA hat bereits in anderen Verfahren die Patientenrelevanz einer Dyspnoe bestätigt (21).

Die Borg-Skala ist ein Bewertungsverfahren zur Einteilung des Schweregrads einer Dyspnoe. Mit der nachträglichen Änderung und nationalen Genehmigung zum Studienprotokoll (Amendment 4) wurde die modifizierte Borg Dyspnoe-Skala durch die Borg CR10-Skala® ersetzt. Um im Verlauf der Studie konsistent zu sein, behielten alle Patienten, die vor dem Protokoll Amendment 4 die modifizierte Borg Dyspnoe-Skala verwendeten, diese für die restliche Studienlaufzeit der PATENT-1 Studie sowie für die Verlängerungsstudie PATENT-2 bei.

Die folgende Gegenüberstellung zeigt die Gemeinsamkeiten und Unterschiede der beiden verwendeten Borg-Skala-Versionen (Tabelle 4-4).

Tabelle 4-4: Gemeinsamkeiten und Unterschiede der beiden verwendeten Borg-Skala-Versionen

Skalenwert	Borg CR10-Skala	Modifizierte Borg Dyspnoe-Skala
0	Gar nicht	Gar nicht
0,3		
0,5	Extrem schwach	Kaum merkbar
0,7		
1	Sehr schwach	Sehr schwach
1,5		
2	Schwach	Leicht
2,5		
3	Mäßig	Mäßig
4		
5	Stark	Schwer
6		
7	Sehr stark	Sehr schwer
8		
9		Sehr, sehr schwer

Skalenwert	Borg CR10-Skala	Modifizierte Borg Dyspnoe-Skala
10	Extrem	Maximal
11		
•	Absolutes Maximum (12 oder sogar mehr)	

Die Skalierungen und die begrifflichen Auflösungen der Skalenwerte beider verwendeter Borg-Skalen stimmen weitestgehend überein, sodass eine parallele Nutzung dieser Skalen möglich war. Ein Wechsel der Skala bei einem einzelnen Patienten fand nicht statt, jeder Patient verwendete ausschließlich die Version der Borg-Skala, mit welcher der Patient die Studie begann. Ein niedrigerer Skalenwert entspricht einem geringeren Ausmaß einer Dyspnoe und des Ermüdungsempfindens.

Die klinische Relevanz einer Verbesserung der Dyspnoe gemäß Borg-Skala kann mit Hilfe einer MID von 1 bewertet werden (22, 23). Ries et al. ermittelte für Patienten mit einer Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) eine MID von 1. Diese Änderung um eine Borg-Skaleneinheit wurde als klinisch relevant angesehen (22). Khair analysierte PAH-Patienten bezüglich einer MID für die Borg-Skala. Unter Verwendung von Verteilungs- und Akner-basierten Methoden wurde für die Borg-Skala eine MID von 0,9 erhoben (23). Auf dieser Grundlage kann eine MID von 1 für die Auswertung der Borg-Skala herangezogen werden.

Nach § 3 Absatz 1 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ (3).

Entsprechend ist die Verbesserung der Dyspnoe und des Ermüdungsempfindens gemäß Borg-Skala als patientenrelevanter Endpunkt im Sinne der VerfO anzusehen.

Gesundheitszustand EQ-5D

Beim EQ-5D handelt es sich um ein weit verbreitetes, krankheitsübergreifendes, validiertes Selbsterhebungsinstrument der Lebensqualität (24). Für die Verwendung bei Patienten mit Asthma und COPD wurde der EQ-5D-Fragebogen ebenso untersucht. Die Ergebnisse zeigten, dass die Verwendung des EQ-5D-Fragebogens bei diesen Patientenpopulationen valide und zuverlässig ist (25). Der Fragebogen besteht aus zwei Teilen, dem deskriptiven System und der visuellen Analogskala (VAS). Für Patienten mit einer stabilen moderaten bis schwerwiegenden COPD konnte nach einer Rehabilitation für den EQ-5D VAS eine MID von 8 festgestellt werden, um den Effekt der Rehabilitation für diese Patienten zu untersuchen. Auf Grund der verwendeten Analysemethoden wurde die Erhebung als valide und zuverlässig angesehen (26). In einer weiteren Untersuchung zur Validität des EQ-5D VAS wurde ebenfalls für COPD-Patienten eine MID von 6,5 - 8 ermittelt (27). Verändert sich bei einem Patienten der Wert der VAS um mindestens 7 bis 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, so wird dieser Unterschied in der Onkologie als klinisch relevant angesehen (28). In Anlehnung daran wurde in diesem Dossier eine MID von 10 für die Darstellung der EQ-5D VAS verwendet.

Das deskriptive System umfasst fünf Dimensionen: Beweglichkeit/Mobilität, Für sich selbst sorgen, Alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen/körperliche Beschwerden und Angst/Niedergeschlagenheit. Jede Dimension lässt sich über die drei Kategorien „keine Probleme“, „mäßige Probleme“ und „extreme Probleme“ beantworten. Der über die fünf Dimensionen des EQ-5D beschriebene Gesundheitsstatus kann unter Verwendung einer repräsentativen Bevölkerungsstichprobe über den Time-Trade-Off Ansatz in einen gemeinsamen Nutzwert, der zwischen 0 und 1 liegt, konvertiert werden (29). Anhand der VAS schätzt der Patient seinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtest möglicher momentaner Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher momentaner Gesundheitszustand) ein. Höhere Werte stehen somit für eine geringe Beeinträchtigung der Lebensqualität. Die Ergebnisse der VAS werden im vorliegenden Dossier dargestellt.

Die Operationalisierung innerhalb des vorliegenden Dossiers erfolgt als mittlere Änderung der EQ-5D VAS von Beginn der PATENT-1 Studie bis Woche 12 (PATENT-1) bzw. bis Woche 24 (PATENT-2). Zur Einschätzung der klinischen Relevanz eines statistisch signifikanten Gruppenunterschiedes wird die standardisierte MWD in Form von Hedges’ g berechnet. Ergänzend wird die EQ-5D VAS anhand der MID von 10 Punkten dargestellt.

Vom G-BA wird der EQ-5D „als weitverbreitetes und valides, jedoch generisches Erhebungsinstrument der Lebensqualität gesehen“ (30)

Nach § 3 Absatz 1 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ (3).

Entsprechend ist der Gesundheitszustand EQ-5D als patientenrelevanter Endpunkt im Sinne der VerfO anzusehen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Krankheitsbedingte und therapiebedingte Symptome, mentale Gesundheitsprobleme sowie soziale Aspekte stellen bei Patienten mit einer PAH eine große Belastung dar, die sich negativ auf die Lebensqualität und den Krankheitsverlauf auswirken (31).

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird vom Patienten selbst berichtet und mit Hilfe standardisierter Fragebögen erfasst. Sie spiegelt somit die Lebensrealität des Patienten wider und ist per Definition ein patientenrelevanter Endpunkt (3, 18).

Von der EMA (4) wird empfohlen die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in Studien mit PAH-Patienten als sekundären Endpunkt zu erheben. Die Patientenrelevanz der Lebensqualität ergibt sich unmittelbar aus dem 5. Kapitel § 3 Absatz 1 VerfO des G-BA.

In den PATENT-Studien wurde ein validierter Fragebogen zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität eingesetzt. Dieser ist im Folgenden beschrieben.

LPH-Fragebogen

Der LPH ist ein krankheitsspezifischer, validierter Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität für Patienten mit PAH (32). Der LPH-Fragebogen basiert auf dem Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ), der bereits in mehreren PAH-Studien eingesetzt wurde (32, 33). Jeder Patient sollte anhand einer 6-stufigen Likert-Skala (0 = nein; 5 = sehr stark) für 21 Aspekte bewerten, in wie weit die funktionellen Einschränkungen und die psychologische Belastung den Patienten daran hindern, ein Leben zu führen, wie er es sich wünscht. Hierdurch sollten die Auswirkungen der PH-Symptome, funktioneller Einschränkungen und der psychologischen Belastung auf die Lebensqualität des Patienten gemessen werden. Der Summenscore kann einen Wert von 0 bis 105 annehmen; höhere Werte stehen für eine stärkere Beeinträchtigung des Patienten. Hierbei bilden die Fragen 2 - 7 sowie 12 und 13 die physische Subdomäne des LPH-Fragebogens, die Fragen 17 - 21 die emotionale Subdomäne. Für beide Subdomänen wurde jeweils ein LPH-Subscore berechnet.

Es wird die Anzahl und der Anteil der Patienten, deren Summenscore sich im Beobachtungszeitraum um eine bestimmte Anzahl an Punkten verringert hat (entsprechend einer Verbesserung der Lebensqualität), angegeben. Für derartige Responderanalysen wurde entsprechend der Publikation von Bonner et al. (32) eine MID von 7 Punkten (Gesamtscore) bzw. 3 Punkten (funktionelle Einschränkungen und psychologische Belastung) verwendet.

Nach § 3 Absatz 1 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ (3).

Entsprechend ist der LPH-Fragebogen als patientenrelevanter Endpunkt im Sinne der VerfO anzusehen.

Unerwünschte Ereignisse

Nach § 3 Absatz 1 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ (3).

Üblicherweise erfolgt in der frühen Nutzenbewertung die Bewertung eines Arzneimittels bezüglich seiner Nebenwirkungen über die unerwünschten Ereignisse (UE), die innerhalb der relevanten Studien im zeitlichen Zusammenhang mit der Anwendung der Studienmedikation aufgetreten waren. Diesem Vorgehen wird auch in der vorliegenden Nutzenbewertung gefolgt. Generell ist hierbei zu beachten, dass der zeitliche Zusammenhang zwischen Anwendung der Studienmedikation und Auftreten eines UE nicht zwangsläufig mit einem kausalen Zusammenhang zwischen beiden gleichzusetzen ist.

Im vorliegenden Dossier werden die Kategorien Unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse und Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Hypotonie, Synkope, Hämorrhagie)

dargestellt. Des Weiteren werden unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse (SOC) berichtet. Bei SOC, bei denen statistische Signifikanz erreicht wird, werden unter Berücksichtigung der Häufigkeiten zusätzlich die Ereignisse auf Ebene der Preferred Terms (PT) beschrieben. Folgende Schwellenwerte werden für die Darstellung auf PT-Ebene herangezogen: Unerwünschte Ereignisse gesamt (Häufigkeit ≥ 5 % in mindestens einem der Studienarme), Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Häufigkeit ≥ 1 % in mindestens einem der Studienarme), Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (Häufigkeit ≥ 1 % in mindestens einem der Studienarme).

4.2.5.2.3 Verwendete statistische Methodik

Analysepopulationen + Imputationen

Die Analysen der Wirksamkeitsendpunkte und der patientenberichteten Endpunkte für die Studien PATENT-1 (Woche 12) und PATENT-2 (Woche 24 und Monat 24) basieren auf den Daten aller Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation in PATENT-1 verabreicht bekommen haben (ITT-Population/Safety-Population). Bei vorzeitiger Beendigung der Studienmedikation auf Grund von Tod, Studienabbruch oder fehlender Messung zu Studienende aus sonstigen Gründen wurden fehlende Werte imputiert. Hierfür wurden die Werte der Terminationsvisite oder der letzten verfügbaren Visite im Studienverlauf herangezogen. Falls der Patient verstarb oder die Studie wegen klinischer Verschlechterung abbrach und daher keine Daten zur Terminationsvisite vorliegen (z. B. weil keine Visite durchgeführt werden konnte), wurde pro Endpunkt der schlechtest mögliche Wert angenommen. Lag nach Studienbeginn keine weitere Beobachtung vor, wurde der Wert zu Studienbeginn herangezogen. Beendete ein Patient die Studie wie geplant, ohne dass zu Studienende Wirksamkeitsparameter erfasst wurden, so wurde der letzte erfasste Wert vor Studienende berücksichtigt.

Neben den Analysen der ITT-/Safety-Population werden zu Woche 24 und Monat 24 Analysen durchgeführt, die ausschließlich Patienten berücksichtigen, die in die PATENT-2 Studie eingeschlossen wurden (Long-term-safety-Population). Bei vorzeitiger Beendigung der Studienmedikation (vor Woche 24 bzw. vor Monat 24) wurden die Werte der Terminationsvisite oder der letzten Visite nach Studienbeginn herangezogen. Falls der Patient verstarb oder die Studie wegen klinischer Verschlechterung abbrach und daher keine Daten zur Terminationsvisite vorliegen (z. B. weil keine Visite durchgeführt werden konnte), wurde pro Endpunkt der schlechtest mögliche Wert angenommen. Lagen zwischen Studienbeginn und Woche 24 bzw. Monat 24 keine Werte vor, wurde der Wert zu Studienbeginn herangezogen. Beendete ein Patient die Studie wie geplant, ohne dass zu Woche 24 bzw. Monat 24 Wirksamkeitsparameter erfasst wurden, so wurde der letzte erfasste Wert vor Woche 24 bzw. Monat 24 berücksichtigt.

Auswertungsmethoden

Für binäre Endpunkte wird das RR mittels Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Region, berechnet. Bei Ereigniszahlen ≤ 1 % bzw. ≥ 99 % in mindestens einer Zelle wird das Peto-Odds Ratio (Peto-OR) statt des RR angegeben. Die p-Werte werden für das RR bzw. für das Peto-OR

anhand eines Gauß-Tests bestimmt. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird der Zusatznutzen für binäre Endpunkte basierend auf den Effektmaßen RR bzw. Peto-OR abgeleitet. Die dargestellte Dauer der Verlängerungsstudie wurde durch das Vorhandensein von mindestens 70 % der Patienten pro Studienarm in der Studie definiert.

Die Endpunkte Gesamtmortalität, Verbesserung der 6MWD, Verbesserung der WHO-FK, Verbesserung der Dyspnoe und des Ermüdungsempfindens gemäß Borg-Skala, Gesundheitszustand gemessen anhand des EQ-5D VAS-Fragebogens und Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des LPH-Fragebogens werden als binäre Endpunkte dargestellt. Die jeweilige Definition für ein Ereignis wird im Folgenden beschrieben:

- Gesamtmortalität
- Verbesserung der 6MWD um mindestens 40 m im Vergleich zum Ausgangswert
- Verbesserung der WHO-FK
- Verbesserung der Dyspnoe und des Ermüdungsempfindens gemäß Borg-Skala um mindestens einen Punkt im Vergleich zum Ausgangswert
- Verbesserung des EQ-5D VAS um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert
- Verbesserung des LPH-Gesamtscores um mindestens 7 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert sowie die Verbesserung der LPH-Subscores „Körperliche Dimension“ und „Emotionale Dimension“ um jeweils mindestens 3 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert

Für stetige Merkmale werden die MWD und das zugehörige 95 %-KI basierend auf einer Kovarianzanalyse (ANCOVA)-Modell mit dem Ausgangswert als Kovariate und den Haupteffekten Behandlungsgruppe und Region berechnet. Die Ableitung des Zusatznutzens für stetige Variablen erfolgt anhand der MWD. Zur Bewertung der klinischen Relevanz eines statistisch signifikanten Gruppenunterschiedes wird zudem eine standardisierte MWD (Hedges’ g) berechnet. Liegt deren 95 %-Konfidenzintervall vollständig unterhalb bzw. oberhalb der Irrelevanzschwelle von [-0,2] bzw. [0,2], wird der Effekt als klinisch relevant angesehen.

Ergebnisse zu Woche 24 und Monat 24

Allen Patienten, die die PATENT-1 Studie zu Woche 12 abgeschlossen haben, wurde die Möglichkeit einer Teilnahme an der PATENT-2 Studie eingeräumt. Patienten des Riociguat-Arms der PATENT-1 Studie erhielten in der PATENT-2 Studie weiterhin Riociguat, bei gleichbleibender Dosis der Studienmedikation wie zu Woche 12 der PATENT-1 Studie. Patienten des Vergleichsarms der PATENT-1 Studie erhielten zu Beginn der PATENT-2 Studie eine Dosis von 1,0 mg Riociguat dreimal täglich, die über 8 Wochen hinweg (also bis

Woche 20) schrittweise wie im Verumarm der PATENT-1 Studie erhöht werden konnte. Die Patienten beider Studienarme waren bis Woche 20 (ab Randomisation in PATENT-1 Studie gerechnet) verblindet.

Für chronische Erkrankungen wurden von G-BA in der Vergangenheit Studien mit einer Dauer von mindestens 24 Wochen empfohlen (34, 35). Für das vorliegende Anwendungsgebiet erscheint aus Sicht von MSD eine Studiendauer von 12 Wochen als angemessen, sinnvoll und ethisch vertretbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1) (4). Nichtsdestotrotz werden die Ergebnisse des Riociguat-Arms zu Woche 24 ergänzend dargestellt. Des Weiteren werden die Ergebnisse des Riociguat-Arms zu Monat 24 berichtet, um die Nachhaltigkeit des Therapieeffekts von Riociguat darzustellen.

Ergänzende Analysen Riociguat vs. Kontrolle

Über die Analyse der PATENT-1 Studiendaten (12 Wochen) hinaus erfolgte eine Überprüfung dieser Ergbnisse über einen Zeitraum von 24 Wochen anhand der PATENT-1/PATENT-2 Studiendaten. Die Überprüfung wurde für die signifikanten Wirksamkeitsendpunkte und für alle Sicherheitsendpunkte durchgeführt.

Methodisch erfolgte die Überprüfung der Wirksamkeitsendpunkte anhand von zwei Ansätzen:

Der erste Ansatz zielt darauf ab, den Behandlungseffekt von Riociguat nach 24 Wochen zu schätzen. Hierfür wurden die realen 24-Wochen-Ergebnisse der Patienten des Riociguat-Arms der PATENT-1/PATENT-2 Studien verglichen mit den realen 24-Wochen-Ergebnissen der Patienten des Kontrollarms. Da die Patienten des Kontrollarms in den letzten acht dieser 24 Wochen in Form der PATENT-2 Studie ebenfalls Riociguat erhielten, handelt es sich um eine konservative Berechnung zu Ungunsten von Riociguat, die den wahren Behandlungseffekt von Riociguat zu Woche 24 unterschätzt.

Der zweite Ansatz zielt darauf ab, die Robustheit der Behandlungseffekte aus Woche 12 von Riociguat gegenüber der Kontrollgruppe über einen Zeitraum von 24 Wochen zu prüfen. Hierfür wurden jene Patienten als „confirmed responder“ definiert, die sowohl zu Woche 12 als auch zu Woche 24 ansprachen, d. h. einen bestimmten klinisch relevanten Schwellenwert (MID) erreichten. Seitens des Interventionsarms wurden die realen Ereignisse sämtlicher ursprünglich in den Riociguat-Arm randomisierter Patienten herangezogen. Für den Kontrollarm wurde hingegen die konservative Annahme getroffen, dass sämtliche Patienten mit einer „response“ zu Woche 12 diese auch zu Woche 24 gezeigt hätten. Somit handelt es sich ebenfalls um eine Annahme zu Ungunsten von Riociguat.

Für die Überprüfung der Robustheit der Sicherheitsendpunkte gingen im ursprünglichen Riociguat-Arm jeweils die bis Woche 24 tatsächlich beobachteten Patienten mit Ereignis ein. Für den ursprünglichen Vergleichsarm erfolgte die Analyse wiederum unter der maximal konservativen Annahme, dass nach dem Zeitpunkt Woche 12 kein weiterer Patient ein unerwünschtes Ereignis erfahren hat. Analog zum Vorgehen des zweiten Ansatzes bei den Wirksamkeitsendpunkten lässt sich auch bei den Sicherheitsendpunkten durch den

konservativen Ansatz die Robustheit der Ergebnisse aus Woche 12 bestätigen („Worst-case-Szenario“).

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten[4] erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges’ g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[5] werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität[6] erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 0) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

[4] *DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 1986;7(3):177-188.*
[5] *Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.*
[6] *Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.*

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Auf eine Beschreibung der Methodik von Meta-Analysen wird verzichtet, da in der vorliegenden Nutzenbewertung nur eine relevante Studie vorliegt und daher keine Meta-Analyse durchgeführt wird.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Es wurden die Daten des ehemaligen Riociguat-Arms deskriptiv dargestellt. Dabei wurden ausschließlich Patienten berücksichtigen, die in die PATENT-2 Studie eingeschlossen wurden (Long-term-safety-Population). Für diese Population wurden alle Endpunkte zu Woche 24 bzw. Monat 28 beschrieben.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

– Geschlecht
– Alter
– Krankheitsschwere bzw. –stadium
– Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Vorgehen zur Bewertung möglicher Effektmodifikationen

Die Durchführung von Subgruppenanalysen dient der Identifikation möglicher Effekte, die zur Modifikation der Ergebnisse in Teilpopulationen führen könnten; es soll hiermit insbesondere die Fragestellung geklärt werden, ob für eine Teilpopulation ein anders zu bewertender Zusatznutzen vorliegt (18). Die Ähnlichkeit der Subgruppen wird mit Hilfe eines mehrstufigen Verfahrens überprüft (siehe Abbildung 4-1).

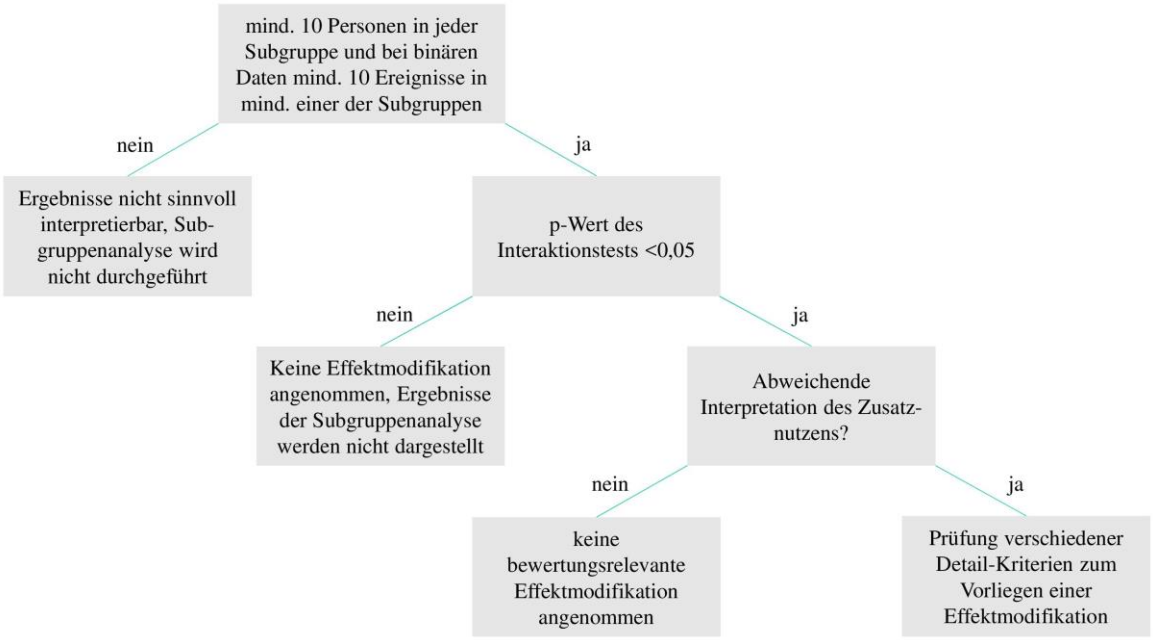

Abbildung 4-1: Mehrstufiges Vorgehen zur Bewertung des Vorliegens einer Effektmodifikation [Eigene Darstellung]

Erster Schritt der Überprüfung ist der statistische Nachweis unterschiedlicher Effekte zwischen verschiedenen Subgruppen mit Hilfe eines Interaktions- oder Homogenitätstests. Für das vorliegende Dossier wird hierfür die Cochran`s-Q-Statistik verwendet. Vor Durchführung des Interaktionstests wird jedoch geprüft, ob einerseits eine ausreichende Anzahl an Patienten in den Subgruppen eingeschlossen war und andererseits genügend Ereignisse aufgetreten waren, damit das Ergebnis der Subgruppenanalysen sinnvoll interpretierbar ist. In Anlehnung an das IQWiG-Methodenpapier 5.0 wird ein Interaktionstest folglich nur dann durchgeführt, wenn folgende Kriterien erfüllt sind (18):

Tabelle 4-5: Kriterien für die Berechnung der Interaktionstests in Anlehnung an das IQWiG-Methodenpapier 5.0

	Riociguat		**Placebo**	
	Anzahl der Patienten	Patienten mit Ereignis[a]	Anzahl der Patienten	Patienten mit Ereignis[a]
Kategorie 1	N_1	n_1	N_2	n_2
Kategorie 2	N_3	n_3	N_4	n_4
a: Zusätzliches Kriterium bei binären und TTE Endpunkten IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; N: Anzahl der Patienten; n: Patienten mit Ereignis; TTE: Time to Event				

- Es müssen mindestens 10 Patienten in jeder Kategorie enthalten sein: $N_1 + N_2 \geq 10$ und $N_3 + N_4 \geq 10$.

- Des Weiteren müssen in mindestens einer Kategorie mindestens 10 Ereignisse enthalten sein: $n_1 + n_2 \geq 10$ oder $n_3 + n_4 \geq 10$.

- Zusätzlich gilt, dass Kategorien ohne berechenbare Effektschätzer und Standardfehler aus der Analyse ausgeschlossen werden und diese nur mit den verbleibenden Kategorien durchgeführt wird.

Die Ergebnisse der Interaktionstests werden für alle relevanten Endpunkte tabellarisch in Abschnitt 4.3.1.3.2.1 dargestellt. Für Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) wird davon ausgegangen, dass kein unterschiedlicher Effekt in den Subgruppen vorliegt. Aus diesem Grund ist ausschließlich das Ergebnis der Gesamtpopulation relevant. Auf eine Darstellung der jeweiligen Ergebnisse im Modul 4 des Dossiers wird in diesem Fall verzichtet. Zur formalen Vollständigkeit wurden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit nicht-signifikantem und signifikanten Heterogenitätstest dem Dossier dennoch als Quelle beigelegt (36).

Gesondert werden in Abschnitt 4.3.1.3.2.3 für alle relevanten Endpunkte die Ergebnisse für die Subgruppenanalysen der therapienaiven vs. vorbehandelten Patienten ergänzend dargestellt.

Ein zum Niveau $\alpha = 0,05$ signifikantes Ergebnis im Interaktionstest wird zunächst als statistisches Signal für einen Unterschied zwischen den Subgruppen gewertet, es erfolgt eine ausführliche Darstellung der Ergebnisse dieser Subgruppen im Abschnitt 4.3.1.3.2. Bei der Testung einer größeren Anzahl statistischer Hypothesen ist jedoch zu beachten, dass eine gewisse Anzahl der durchgeführten Tests auf Grund der angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit, also per Definition, zu einem falsch positiven Ergebnis führt. Ein signifikanter Interaktionstest ($p < 0,05$) wird daher im vorliegenden Dossier nicht automatisch mit dem Vorhandensein einer tatsächlichen Effektmodifikation gleichgesetzt. Vielmehr erfolgt in weiteren Schritten eine detaillierte Analyse zum Vorliegen einer tatsächlichen Effektmodifikation.

Hierbei wird zunächst geprüft, ob sich auf Grund der Lage der Effektschätzer und deren KI in den einzelnen Subgruppen überhaupt eine unterschiedliche Interpretation des Zusatznutzens zwischen den Subgruppen oder gegenüber der Gesamtstudienpopulation ergibt. Diese Prüfung umfasst beispielsweise das Vorliegen eines Zusatznutzens in einer Subgruppe, in der zuvor kein Zusatznutzen vorlag, oder das Vorliegen eines unterschiedlichen Ausmaßes des Zusatznutzens in den Subgruppen. Ergibt die Prüfung der Lage der Effektschätzer und deren KI keine abweichende Interpretation des Zusatznutzens, so wird keine bewertungsrelevante Effektmodifikation angenommen.

Auf Grund des zuvor beschriebenen Problems des multiplen Testens muss für Subgruppen-analysen mit positivem Interaktionstest und abweichender Interpretation des Zusatznutzens abschließend eingeschätzt werden, ob es sich um eine tatsächliche Effektmodifikation oder um

ein falsch positives Ergebnis des Interaktionstests handelt. Hierzu werden in Anlehnung an die EMA-Leitlinien zur Untersuchung von Subgruppen in konfirmatorischen klinischen Studien sowie an ein Gutachten des medizinischen Dienstes des Spitzenverbandes der Krankenkassen die folgenden Kriterien herangezogen (37, 38)

- Besteht eine medizinisch, biologisch oder physiologisch plausible Erklärung für die mögliche Effektmodifikation?
- Liegen konsistente Ergebnisse zur möglichen Effektmodifikation über mehrere Endpunkte vor?
- Liegen zur möglichen Effektmodifikation bereits ähnliche Ergebnisse aus anderen Studien vor?

Analysierte Subgruppen

Für alle patientenrelevanten Endpunkte werden entsprechend der VerfO des G-BA Ergebnisse zu Subgruppen nach

- Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)
- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Krankheitsschwere (WHO-FK I/II vs. III/IV)
- Region (Europa vs. Rest der Welt)

dargestellt. Zusätzlich werden für alle patientenrelevanten Endpunkte folgende Subgruppenanalysen durchgeführt:

- Vortherapie (therapienaiv [T] vs. vorbehandelt [V], in Bezug auf PAH-spezifische Medikation) – unter vorbehandelt wird eine vorhergehende Behandlung mit einem Endothelin-Rezeptor-Antagonist, einem Prostazyklin-Analogon oder einer Kombination der beiden verstanden
- Ethnie (Weiß vs. Nicht-Weiß)
- 6MWD (< 320 m vs. ≥ 320 m)
- 6MWD (< 380 m vs. ≥ 380 m)

Eine Übersicht über alle durchgeführten Subgruppenanalysen in der vorliegenden Nutzenbewertung ist in Tabelle 4-6 dargestellt.

Tabelle 4-6: Übersicht der durchgeführten Subgruppenanalysen zur PATENT-1 Studie

Subgruppenmerkmal	**Wirksamkeitsendpunkte und patientenberichtete Endpunkte[a]**	**Alle weiteren patientenrelevanten Endpunkte[b]**
Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Präspezifiziert	Post hoc
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Präspezifiziert	Post hoc
Krankheitsschwere (WHO-FK I/II vs. III/IV)	Präspezifiziert	Post hoc
Region (Europa vs. Rest der Welt)	Präspezifiziert	Post hoc
Vortherapie (therapienaiv vs. vorbehandelt[c])	Präspezifiziert	Post hoc
Ethnie (Weiß vs. Nicht-Weiß)	Präspezifiziert	Post hoc
6MWD (< 320 m vs. ≥ 320 m)	Präspezifiziert	Post hoc
6MWD (< 380 m vs. ≥ 380 m)	Präspezifiziert	Post hoc

a: 6MWD, WHO-FK, Borg-Skala, EQ-5D-Fragebogen, LPH-Fragebogen

b: Mortalität, Unerwünschte Ereignisse

c: vorbehandelt (in Bezug auf PAH-spezifische Medikation): vorhergehende Behandlung mit einem Endothelin-Rezeptor-Antagonist, einem Prostazyklin-Analogon oder der Kombination der beiden

6MWD: 6-Minuten-Gehstrecke; EQ-5D: EuroQol-Fragebogen-5 Dimensionen; LPH: Living with Pulmonary Hypertension; WHO-FK: World Health Organization-Funktionsklasse

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich[7]. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“[8], „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“[9] oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“[10], sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[11].

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen[12].

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*

[7] *Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. Health Technol Assess 2005; 9(26): 1-148.*
[8] *Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.*
[9] *Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. BMJ 2005; 331(7521): 897-900.*
[10] *Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. Stat Methods Med Res 2008;17(3): 279-301.*
[11] *B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*
[12] *Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.*

- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*

- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*

- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*

- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Da eine geeignete Studie für den direkten Vergleich von Riociguat vs. einer patientenindividuell optimierten Therapie (zVT) identifiziert wurde, wird von der Durchführung eines indirekten Vergleichs im vorliegenden Dossier abgesehen.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

– Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
– Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.3)
– Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.5)

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
PATENT-1 (12934, Basisstudie)	ja	ja	abgeschlossen	12 Wochen	Riociguat 1,0 - 2,5 mg tid Riociguat 1,0 - 1,5 mg tid Placebo
PATENT-2 (12935, Verlängerungsstudie)	ja	ja	abgeschlossen	Bis zur Verfügbarkeit von Handelsware in den teilnehmenden Ländern	Riociguat 1,0 - 2,5 mg tid
Riociguat rEplacing PDE-5i Therapy evaLuated Against Continued PDE-5i thErapy (REPLACE)	nein	ja	laufend	24 Wochen	Riociguat 1,0 - 2,5 mg tid Sildenafil 60 mg Tadalafil 20 - 40 mg
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; tid: dreimal täglich					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Information in Tabelle 4-7 ist der 20.01.2020.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-7 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie[a]**
Riociguat rEplacing PDE-5i Therapy evaLuated Against Continued PDE-5i thErapy (REPLACE)	Kein Ergebnisbericht verfügbar (A7)
a: Die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen sind in Tabelle 4-1 in Abschnitt 4.2.2 erläutert. RCT: Randomisierte kontrollierte Studie	

Der Stand der Information in Tabelle 4-8 ist der 20.01.2020.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

Die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene systematische bibliografische Literaturrecherche wurde am 02.01.2020 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane auf der OVID-Plattform durchgeführt.

Die Suche nach RCT mit Riociguat ergab insgesamt 455 Treffer. Nach automatisiertem und händischem Ausschluss der Duplikate (n = 106) wurden die verbleibenden 349 Publikationen gemäß den in Abschnitt 4.2.2 definierten Einschlusskriterien (Tabelle 4-) von zwei Personen unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz gesichtet. Basierend auf den Informationen aus Titel und – soweit vorhanden – Abstracts wurden 316 Publikationen als nicht relevant eingestuft und ausgeschlossen. Die verbleibenden 33 Publikationen wurden im Volltext gesichtet. Die Publikation der Daten der Studie PATENT-1 sowie der zugehörigen Registereintrag im EU-CTR erfüllten die Einschlusskriterien für die im vorliegenden Dossier untersuchte Patientenpopulation (39, 40). Die Registereinträge der PATENT-1 Studie wurden ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert (siehe Abschnitt 4.2.3.3).

Die Suchstrategien samt Trefferzahlen sind im Anhang 4-A angegeben. Die ausgeschlossenen Publikationen sind im Anhang 4-C unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes aufgeführt.

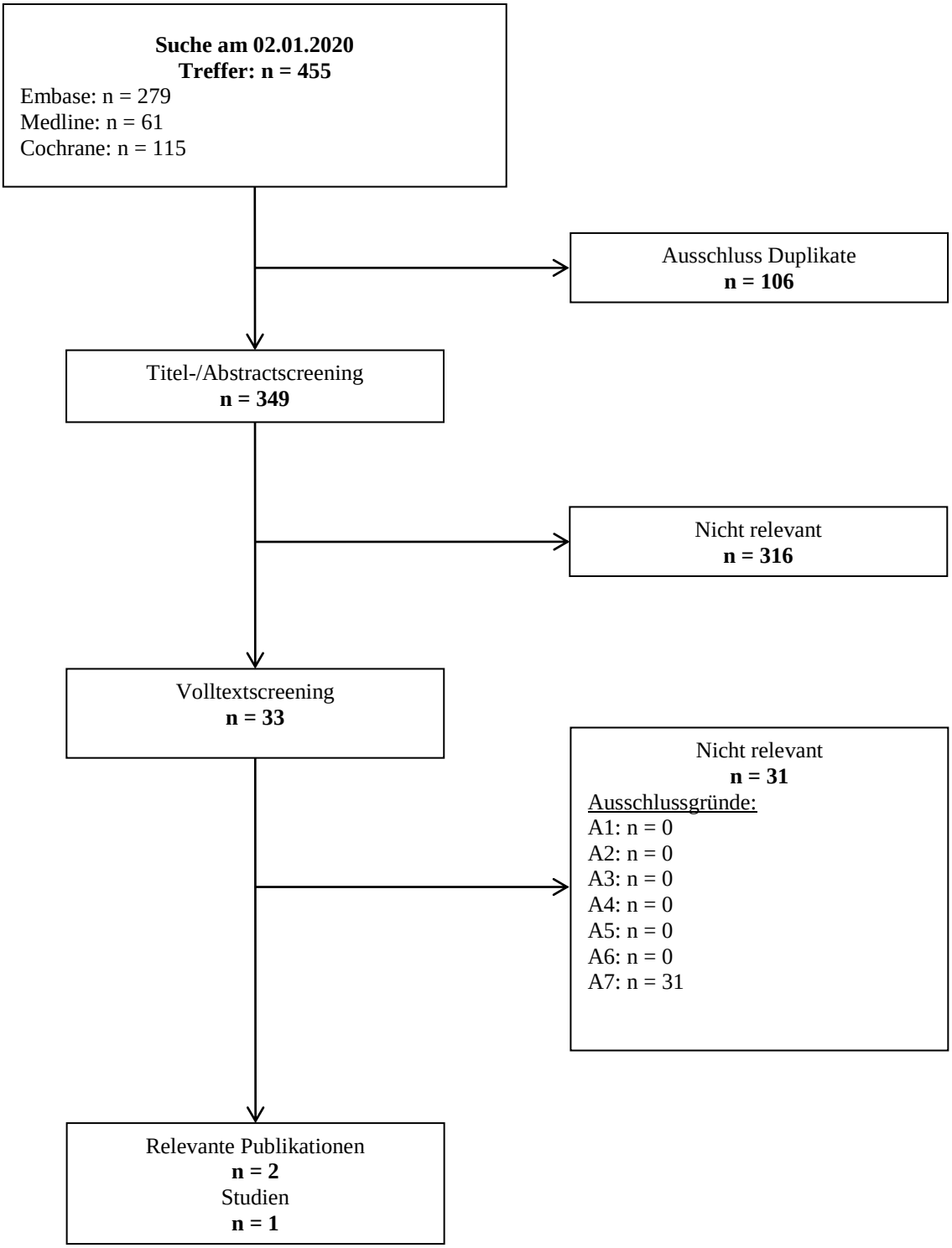

Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz" bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Die Suche erfolgte am 03.01.2020 in den in Abschnitt 4.2.3.3 genannten, öffentlich zugänglichen Studienregistern. Die identifizierten Studien wurden von zwei Personen unabhängig voneinander gemäß den in Abschnitt 4.2.2 definierten Einschlusskriterien (Tabelle 4-1) auf ihre Relevanz bewertet.

Die Suche in den Studienregistern lieferte vier relevante Treffer, die sich auf eine relevante Studie beziehen (Tabelle 4-9).

Die Suchstrategien samt Trefferzahlen sind im Anhang 4-B angegeben. Die ausgeschlossenen Studien sind im Anhang 4-D unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes aufgeführt.

Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
PATENT-1	ClinicalTrials.gov (41) EU-CTR (40) ICTRP Search Portal (42) PharmNet.Bund (43)	ja	ja	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder –ergebnisse EU-CTR: European Union Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Information in Tabelle 4-9 ist der 03.01.2020.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Register-eintrag[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
Basisstudie						
PATENT-1 (Woche 12)	ja	ja	nein	ja (44)	ja (40-43)	ja (39)
Verlängerungsstudie						
PATENT-2 (Woche 24)	ja	ja	nein	ja[d] (45, 46)	nein[e]	nein[f]
PATENT-2 (Monat 24)[g]	ja	ja	nein	ja[d] (45, 46)	nein[e]	nein[f]

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse

d: Vorliegende CSR für die PATENT-2 Studie: 15.10.2012 und 12.02.2016

e: Auf Grund des Studiendesigns der PATENT-2 Studie wurde über die Studienregistersuche formal kein Registereintrag identifiziert. Für die PATENT-2 Studie exisieren jedoch Registereinträge (47-51).

f: Auf Grund des Studiendesigns der PATENT-2 Sstudie wurde über die bibliografische Literaturrecherche formal keine Publikation identifiziert. Für die PATENT-2 Studie exisiert jedoch eine Publikation (52).

g: Zu Monat 24 der Gesamtstudiendauer waren noch mindestens 70 % der Patienten in der Studie.

CSR: Klinischer Studienbericht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
PATENT-1	- RCT - doppelblind - parallel - placebokontrolliert - multizentrisch - Phase III	Erwachsene Männer und Frauen (18 - 80 Jahre) mit symptomatischer PAH der WHO-FK II bis III	Riociguat 1,0 - 2,5 mg (n = 254) Placebo (n = 126) Riociguat 1,0 - 1,5 mg (n = 64)	Randomisierte Behandlung 12 Wochen: Titrationsphase 8 Wochen, Erhaltungsphase 4 Wochen; Patienten, die nicht an der PATENT-2 Studie teilnahmen wurden 30 Tage nachbeobachtet	124 Studienzentren in 30 Ländern weltweit (Europa, Asien, Nordamerika, Südamerika) Argentinien Australien Belgien Brasilien China Dänemark Deutschland Frankreich Griechenland Israel Italien Japan Kanada Mexiko Neuseeland Österreich Polen Portugal Russland	<u>Primärer Endpunkt</u>: Absolute Veränderung der 6MWD bis Woche 12 im Vergleich zum Ausgangswert <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Mortalität, Morbidität, Unerwünschte Ereignisse, Gesundheits-bezogene Lebensqualität

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
					Schweden Schweiz Singapur Spanien Süd-Korea Taiwan Thailand Tschechien Türkei Vereinigtes Königreich Vereinigte Staaten vom Amerika 12/2008 – 5/2012	
PATENT-2	- Verlängerungsstudie - einarmig - multizentrisch - Phase III	Patienten, welche die PATENT-1 Studie regulär beendet haben	Riociguat 1,0 - 5 mg (n = 396, 97,8 % der PATENT-1 Patienten, die die Basisstudie regulär beendet haben)	Langzeitnach-beobachtung der PATENT-1 Patienten; 8-wöchige verblindete Titrationsphase der ehemaligen Placebo-Patienten, danach open-label	97 Studienzentren in 27 Ländern weltweit (Europa, Asien, Nordamerika, Südamerika) Argentinien Australien Belgien Brasilien China Dänemark	Das Ziel der Verlängerungsstudie war die Langzeit-untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit. Die Untersuchungen der Basisstudie wurden in der Verlängerungsstudie entsprechend der Übersicht (Flow-

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
					Deutschland Frankreich Griechenland Italien Japan Kanada Mexiko Österreich Polen Portugal Russland Schweden Schweiz Singapur Süd-Korea Taiwan Thailand Tschechien Türkei Vereinigtes Königreich Vereinigte Staaten vom Amerika 03/2009 – 8/2019	Chart, Abbildung 4-4) fortgeführt.

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
6MWD: 6-Minuten-Gehstrecke; PAH: Pulmonal Arterielle Hypertonie; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; WHO-FK: World Health Organization-Funktionsklasse						

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Riociguat-Gruppe** **Riociguat** **1,0 – 2,5 mg**	**Für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Vergleichs-Gruppe** **Placebo**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
PATENT-1	1,0 – 2,5 mg Riociguat tid (Titrationsschema: 0,5 mg tid zu Beginn; Dosiserhöhung um 0,5 mg tid alle zwei Wochen möglich)	Placebo tid (Titrationsschema analog zum Riociguat-Arm)	8-wöchige Titrationsphase: Zu Beginn erhielt jeder Patient eine Dosis von 1,0 mg Riociguat bzw. Placebo tid. Im Abstand von zwei Wochen konnte die Dosis um 0,5 mg tid erhöht werden, abhängig vom gemessenen systolischen Blutdruck (SBD). Mit Hilfe eines IVRS erfolgte die Anpassung der Studienmedikation nach folgendem Algorithmus: - SBD ≥ 95 mmHg: Erhöhung der Dosis um 0,5 mg tid - SBD 90 - 94 mmHg: Beibehaltung der Dosis - SBD < 90 mmHg ohne Symptome einer Hypotonie: Reduktion der Dosis um 0,5 mg tid - SBD < 90 mmHg mit Symptomen einer Hypotonie wie Schwindel oder Präsynkope: Unterbrechung der Behandlung und nach 24 Stunden Wiederaufnahme mit einer um 0,5 mg tid reduzierten Dosis Zum Zeitpunkt der Visite 5 (Tag 56) war die Titrationsphase beendet und es konnte keine weitere Dosiserhöhung erfolgen. Entsprechend des bei Visite 5 gemessenen SBD entschied der Prüfarzt, ob die Dosis der Studienmedikation beibehalten (SBD ≥ 90 mmHg) oder reduziert (SBD < 90 mmHg) wurde. Diese Dosis der Studienmedikation am Ende der Titrationsphase wurde in der anschließenden 4-wöchigen Erhaltungsphase beibehalten. Entschied sich der Patient in die PATENT-2 Studie aufgenommen zu werden, so wurde die in der Basisstudie ermittelte Erhaltungsdosis ebenfalls fortgeführt und bis zum Ende der verblindeten Titrationsphase der Verlängerungsstudie beibehalten. **Vorbehandlung** Die eingeschlossenen Patienten sollten therapienaiv bezüglich PAH-spezifischer Medikamente sein oder mit einem Endothelin-Rezeptor Antagonisten oder mit einem Prostazyklin-Analogon (oral, inhalativ, subkutan) behandelt werden. Diese mussten seit 90 Tagen vor der Visite 1 stabil eingenommen werden.

Nicht erlaubte (Begleit-)Medikation
Die Einnahme einer der folgenden Begleitmedikationen während der aktiven Behandlungsphase der Studie führte zum vorzeitigen Beenden der Studienteilnahme:

- iv. Prostazyklin-Analoga
- Spezifische (z. B. Sildenafil oder Tadalafil) oder unspezifische (z. B. Dipyridamol, Theophyllin) Phosphodiesterase-Inhibitoren
- NO-Donatoren (z. B. Nitrate)
- Die Teilnahme an einem strukturierten, unterstützenden körperlichen Trainings- bzw. Rehabilitationsprogramm war in der Vorbeobachtungs- und Behandlungsphase nicht erlaubt.

Mit Vorsicht anzuwenden:

- Potente Cytochrom P450 Isoenzym 3A4 (CYP3A4)-Inhibitoren: auf Grund möglicher CYP3A4-Inhibitoren und damit einer Erhöhung der Plasmakonzentration von Riociguat sollten diese nur mit Vorsicht zusammen verabreicht werden (z. B. zusätzliche Blutdruckmessungen durchführen).
- Antacida sollten nicht gemeinsam mit Riociguat eingenommen werden, da sich die Bioverfügbarkeit von Riociguat verschlechtert.

Unspezifische Basis- und Begleittherapie
Grundsätzlich sollten die Studienteilnehmer eine medizinisch erforderliche Medikation beibehalten, so sie nicht explizit ein Ausschlusskriterium darstellte.
Unspezifische Therapien zur Behandlung einer pulmonalen Hypertonie waren erlaubt, z. B.:

- Orale Antikoagulantien-Therapie (Behandlungsbeginn mindestens 30 Tage vor Visite 1);
- Diuretikatherapie erlaubt, wenn Dosis seit mindestens 30 Tagen vor Visite 1 stabil war;
- Digitalistherapie erlaubt;
- Kalziumantagonistentherapie erlaubt;
- Langzeit-Sauerstoffbehandlung erlaubt, wenn die Menge des supplementierten Sauerstoffs und die Verabreichungs-methode in mindestens den letzten 90 Tagen vor Visite 1 stabil waren.

Modifikation oder Unterbrechung der Studienmedikation
Im Falle einer klinisch relevanten Verschlechterung von Zeichen und Symptomen der pulmonalen Hypotonie lag es im Ermessen des Prüfarztes, eine alternative PH-Therapie zu beginnen. Wurde entschieden, mit der Einnahme

Studie	**Für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Riociguat-Gruppe** **Riociguat** **1,0 – 2,5 mg**	**Für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Vergleichs-Gruppe** **Placebo**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
			von von Endothelin-Rezeptor-Antagonisten und/oder Prostazyklinanaloga und/oder spezifischen/unspezifischen Phosphodiesterase-Hemmern zu beginnen, musste die Einnahme der Studienmedikation beendet werden. Eine Unterbrechung der Studienmedikations-einnahme im Studienverlauf von mehr als drei Tagen in Folge (neun Dosen) führte zum Ausschluss des Patienten aus der Studie. Bei kurzzeitigeren Unterbrechungen lag es im Ermessen des Prüfarztes die Medikations-einnahme wieder aufzunehmen.
PATENT-2	1,0 – 2,5 mg Riociguat tid (Titrationsschema analog zum Vorgehen in der PATENT-1 Studie, in Form einer Scheintitration)	1,0 – 2,5 mg Riociguat tid (Titrationsschema analog zum Vorgehen in der PATENT-1 Studie)	Patienten der PATENT-1 Studie, welche die PATENT-1 Studie regulär beendet haben, konnten in die PATENT-2 Studie aufgenommen werden. Alle Patienten in der PATENT-2 Studie erhielten zu Beginn der Studie im Verlauf der ersten 8 Wochen in Bezug auf die Dosishöhe verblindete Studienmedikation (Riociguat) zur Aufrechterhaltung der Verblindung in der PATENT-1 Studie. Die ehemaligen, weiterhin verblindeten Verumpatienten der PATENT-1 Studie erhielten in den ersten 8 Wochen der PATENT-2 Studie die letztmalig in PATENT-1 verwendete Dosis Riociguat verblindet in Form einer Scheintitration weiter verabreicht. Die ehemaligen, weiterhin verblindeten Placebopatienten der PATENT-1 Studie erhielten in den ersten 8 Wochen der PATENT-2 Studie eine verblindete Auftitration mit Riociguat (folgte dem gleichen Titrationsschema wie in der PATENT-1 Studie). Im Einzelnen: 8-wöchige verblindete Titrationsphase: Zu Beginn der PATENT-2 Studie erhielt jeder Patient, der in der PATENT-1 Studie Placebogruppe zugeordnet war, eine Dosis von 1,0 mg Riociguat tid. Im Abstand von zwei Wochen konnte die Dosis um 0,5 mg tid erhöht werden, abhängig vom gemessenen SBD. Mit Hilfe eines IVR Systems erfolgte die Anpassung der Studienmedikation nach folgendem Algorithmus: • SBD ≥ 95 mmHg: Erhöhung der Dosis um 0,5 mg tid • SBD 90 - 94 mmHg: Beibehaltung der Dosis

Studie	**Für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Riociguat-Gruppe** **Riociguat** **1,0 – 2,5 mg**	**Für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Vergleichs-Gruppe** **Placebo**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
			• SBD < 90 mmHg ohne Symptome einer Hypotonie: Reduktion der Dosis um 0,5 mg tid • SBD < 90 mmHg mit Symptomen einer Hypotonie wie Schwindel oder Präsynkope: Behandlung unterbrechen und nach 24 Stunden mit einer um 0,5 mg tid reduzierten Dosis wieder beginnen Bei Patienten, welche in der PATENT-1 bereits Riociguat erhielten, blieb die Dosis der Studienmedikation unverändert. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung, wurde aber auch in diesen Behandlungsarm über das IVR System eine Scheintitration vorgenommen. Zum Zeitpunkt der Visite 5, nach 8-wöchiger weiterhin verblindeter Therapie, war die Titrationsphase der Verlängerungsstudie beendet. In der folgenden Hauptphase der Verlängerungsstudie konnte die Dosierung der Studienmedikation jederzeit (auch zwischen zwei Visiten) vom Prüfarzt an die Bedürfnisse des Patienten angepasst werden. Die maximale tägliche Dosierung betrug 2,5 mg tid, die minimale tägliche Dosierung 0,5 mg tid. **Nicht erlaubte (Begleit-)Medikation – Titrationsphase** Die Einnahme einer der folgenden Begleitmedikationen während der Titrationsphase der Studie führte zum vorzeitigen Beenden der Studienteilnahme: • Spezifische (z. B. Sildenafil oder Tadalafil) oder unspezifische (z. B. Dipyridamol, Theophyllin) Phosphodiesterase-Inhibitoren • Prostazyklin-Analoga (therapienaive Patienten) • NO-Donatoren (z. B. Nitrate) • Die Teilnahme an einem strukturierten, unterstützenden körperlichen Trainings- bzw. Rehabilitationsprogramm war in der Titrationsphase nicht erlaubt. Mit Vorsicht anzuwenden: • Potente CYP3A4-Inhibitoren: Auf Grund möglicher Interaktionen mit CYP3A4-Inhibitoren und damit einer Erhöhung der Plasmakonzentration von Riociguat sollten diese nur mit Vorsicht zusammen verabreicht

Studie	**Für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Riociguat-Gruppe** **Riociguat 1,0 – 2,5 mg**	**Für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Vergleichs-Gruppe** **Placebo**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
			werden (z. B. zusätzliche Blutdruckmessungen durchführen). • Antacida sollten nicht gemeinsam mit Riociguat eingenommen werden, da sich die Bioverfügbarkeit von Riociguat verschlechtert. **Nicht erlaubte (Begleit-)Medikation – Hauptphase** Die Einnahme eine der folgenden Begleitmedikationen während der Hauptphase der Studie führte zum vorzeitigen Beenden der Studienteilnahme: • Spezifische (z. B. Sildenafil oder Tadalafil) oder unspezifische (z. B. Dipyridamol, Theophyllin) Phosphodiesterase-Inhibitoren • NO-Donatoren (z. B. Nitrate) Mit Vorsicht anzuwenden: • Potente CYP3A4-Inhibitoren: Auf Grund möglicher Interaktionen mit CYP3A4-Inhibitoren und damit einer Erhöhung der Plasmakonzentration von Riociguat sollten diese nur mit Vorsicht zusammen verabreicht werden (z. B. zusätzliche Blutdruckmessungen durchführen). • Antacida sollten nicht gemeinsam mit Riociguat eingenommen werden, da sich die Bioverfügbarkeit von Riociguat verschlechtert. **Modifikation oder Unterbrechung der Studienmedikation** Eine Unterbrechung der Studienmedikations-einnahme in der Titrationsphase von mehr als drei Tagen in Folge (neun Dosen) führte zum Ausschluss des Patienten aus der Studie. Bei kürzerer Unterbrechung lag es im Ermessen des Prüfarztes die Studienmedikation erneut zu beginnen. In der Hauptphase der Studie führte eine Unterbrechung der Studienmedikationseinnahme von mehr als 14 Tagen zum Ausschluss aus der Studie. Bei kürzerer Unterbrechung lag es im Ermessen des Prüfarztes die Studienmedikation erneut zu beginnen.
iv. intravenös; NO: Stickstoffmonoxid; PAH: Pulmonal arterielle Hypertonie; PH: Pulmonale Hypertonie; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SBD: Systolischer Blutdruck; tid: dreimal täglich Quellen: (44, 46)			

Tabelle 4-13: 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

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kenngröße	**Studie: PATENT-1**	
	Riociguat 1,0 - 2,5 mg tid N[b] = 254	**Placebo[a] N[b] = 126**
Alter (Jahre)		
n	254	126
Mittelwert (SD)	51,1 (16,55)	50,7 (16,54)
Median (Min - Max)	52,5 (18,0 - 80,0)	51,0 (18,0 - 9,0)
Alter, n (%)		
< 65	188 (74,0)	94 (74,6)
≥ 65	66 (26,0)	32 (25,4)
Geschlecht, n (%)		
Männlich	51 (20,1)	28 (22,2)
Weiblich	203 (79,9)	98 (77,8)
WHO-Stratum[d], n (%)		
A	158 (62,2)	74 (58,7)
Andere	96 (37,8)	52 (41,3)
Region, n (%)		
Europa	118 (46,5)	59 (46,8)
Nicht-Europa	136 (53,5)	67 (53,2)
Ethnie, n (%)		
Weiss	161 (63,4)	78 (61,9)
Nicht-Weiss	84 (33,1)	40 (31,7)
Keine Angabe	9 (3,5)	8 (6,3)

Kenngröße	Studie: PATENT-1	
	Riociguat 1,0 - 2,5 mg tid N[b] = 254	**Placebo[a] N[b] = 126**
Ausgangswert 6MWD (m)		
n	254	126
Mittelwert (SD)	361,4 (67,71)	367,8 (74,63)
Median (Min - Max)	374,5 (160,0 - 468,0)	391,0 (150,0 - 450,0)
Ausgangswert 6MWD (320 m), n (%)		
< 320 m	67 (26,4)	27 (21,4)
≥ 320 m	187 (73,6)	99 (78,6)
Ausgangswert 6MWD (380m), n (%)		
< 380 m	139 (54,7)	53 (42,1)
≥ 380 m	115 (45,3)	73 (57,9)
Ausgangswert PVR (dyn*s*cm^{-5})		
n	254	126
Mittelwert (SD)	783,5 (447,04)	855,5 (512,63)
Median (Min - Max)	679,9 (241,5 - 2.613,3)	734,9 (286,1 - 3.004,1)
WHO-FK, n (%)		
I/II	113 (44,5)	64 (50,8)
III/IV	141 (55,5)	61 (48,4)
Keine Angabe	0 –	1 (0,8)
Ausgangswert Borg-Skala		
n	254	126
Mittelwert (SD)	3,9 (2,24)	3,9 (2,45)
Median (Min - Max)	3,5 (0,0 - 10,0)	3,0 (0,0 - 10,0)
Ausgangswert EQ-5D VAS		
n	250	123
Mittelwert (SD)	61,4 (18,75)	63,3 (19,44)
Median (Min - Max)	60,0 (0,0 - 99,0)	65,0 (5,0 - 100,0)
Ausgangswert LPH Emotionaler Score		
n	246	122
Mittelwert (SD)	9,7 (6,77)	10,0 (7,75)
Median (Min - Max)	9,0 (0,0 - 25,0)	9,0 (0,0 - 25,0)
Ausgangswert LPH Physischer Score		
n	247	122
Mittelwert (SD)	19,7 (9,66)	18,4 (10,33)
Median (Min - Max)	20,0 (0,0 - 39,0)	19,0 (0,0 - 39,0)
Ausgangswert LPH-Gesamtscore		
n	247	122
Mittelwert (SD)	42,4 (22,08)	41,6 (23,16)
Median (Min - Max)	43,0 (0,0 - 98,0)	40,5 (0,0 - 97,0)
Herzfrequenz (pro Minute)		
n	254	126
Mittelwert (SD)	76,5 (10,94)	77,9 (12,57)
Median (Min - Max)	76,0 (51,0 - 117,0)	77,5 (52,0 - 109,0)

Kenngröße	Studie: PATENT-1	
	Riociguat 1,0 - 2,5 mg tid N[b] = 254	**Placebo[a] N[b] = 126**
Diastolischer Blutdruck (mmHg)		
n	254	126
Mittelwert (SD)	72,0 (10,45)	72,2 (9,82)
Median (Min - Max)	70,0 (47,0 - 110,0)	70,0 (51,0 - 95,0)
Systolischer Blutdruck (mmHg)		
n	254	126
Mittelwert (SD)	115,1 (14,95)	114,4 (13,54)
Median (Min - Max)	110,0 (95,0 - 164,0)	110,0 (95,0 - 153,0)
Vorbehandlung		
Therapienaiv (in Bezug auf PAH-spezifische Medikation)	123 (48,4)	66 (52,4)
Vorbehandelt (in Bezug auf PAH-spezifische Medikation)	131 (51,6)	60 (47,6)
Vorhergehende Behandlung[c]		
Endothelin-Rezeptor-Antagonist	111 (84,7)	53 (88,3)
Prostazyklin-Analogon	18 (13,7)	6 (10,0)
Beide	2 (1,5)	1 (1,7)

a: Patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie. Placebo diente nur der Verblindung von Arzt und Patient.
b: Anzahl der Patienten: Intention-to-treat-Population der CHEST-1 Studie
c: Prozentangaben beziehen sich auf die Anzahl an vorbehandelten Patienten in Bezug auf PAH-spezifische Medikation.
d: Die folgenden Länder werden dem WHO-Stratum A zugerechnet: Kanada, Kuba, Vereinigte Staaten von Amerika, Andorra, Österreich, Belgien, Kroatien, Zypern, Tschechien, Dänemark, Finnland, Frankreich, Deutschland, Griechenland, Island, Irland, Israel, Italien, Luxemburg, Malta, Monako, Niederlande, Norwegen, Portugal, San Marino, Slowenien, Spanien, Schweden, Schweiz, Vereinigtes Königreich, Australien, Brunei Darussalam, Japan, Neuseeland, Singapur.
6MWD: 6-Minuten-Gehstrecke; EQ-5D VAS: EuroQoL-5 Dimensions - Visuelle Analogskala; LPH: Living with Pulmonary Hypertension; PAH: Pulmonal arterielle Hypertonie; PVR: Pulmonalvaskulärer Widerstand;
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; tid: dreimal täglich; WHO-FK: World Health Organization-Funktionsklasse

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Long-term-Safety-Population der PATENT-2 Studie)

Kenngröße	Studie: PATENT-2	
	Riociguat 1,0 - 2,5 mg tid N[a] = 231	**Placebo N[a] = 109**
Alter (Jahre)		
n	231	109
Mittelwert (SD)	50,4 (16,39)	48,8 (15,92)
Median (Min - Max)	51,0 (18,0 - 80,0)	49,0 (18,0 - 79,0)
Alter, n (%)		
< 65	174 (75,3)	87 (79,8)
≥ 65	57 (24,7)	22 (20,2)

Kenngröße	Studie: PATENT-2	
	Riociguat 1,0 - 2,5 mg tid Nª = 231	**Placebo Nª = 109**
Geschlecht, n (%)		
Männlich	45 (19,5)	22 (20,2)
Weiblich	186 (80,5)	87 (79,8)
WHO-Stratum[c], n (%)		
A	139 (60,2)	60 (55,0)
Andere	92 (39,8)	49 (45,0)
Region, n (%)		
Europa	106 (45,9)	51 (46,8)
Nicht-Europa	125 (54,1)	58 (53,2)
Ethnie, n (%)		
Weiss	148 (64,1)	66 (60,6)
Nicht-Weiss	76 (32,9)	35 (32,1)
Keine Angabe	7 (3,0)	8 (7,3)
Ausgangswert 6MWD (m)		
n	231	109
Mittelwert (SD)	363,7 (67,03)	378,0 (65,54)
Median (Min - Max)	375,0 (160,0 - 468,0)	395,0 (174,0 - 450,0)
Ausgangswert 6MWD (320 m), n (%)		
< 320 m	57 (24,7)	19 (17,4)
≥ 320 m	174 (75,3)	90 (82,6)
Ausgangswert 6MWD (380 m), n (%)		
< 380 m	123 (53,2)	41 (37,6)
≥ 380 m	108 (46,8)	68 (62,4)
Ausgangswert PVR (dyn*s*cm^{-5})		
n	231	109
Mittelwert (SD)	802,3 (450,17)	870,7 (526,87)
Median (Min - Max)	701,7 (241,5 - 2.613,3)	764,0 (286,1 - 3.004,1)
WHO-FK, n (%)		
I/II	103 (44,6)	57 (52,3)
III/IV	128 (55,4)	51 (46,8)
Keine Angabe	0 (-)	1 (0,9)
Ausgangswert Borg-Skala		
n	231	109
Mittelwert (SD)	3,9 (2,24)	3,8 (2,26)
Median (Min - Max)	3,0 (0,0 - 10,0)	3,0 (0,0 - 10,0)
Ausgangswert EQ-5D VAS		
n	227	106
Mittelwert (SD)	62,4 (18,23)	63,4 (19,62)
Median (Min - Max)	60,0 (0,0 - 99,0)	65,0 (5,0 - 100,0)
Ausgangswert LPH Emotionaler Score		
n	224	105
Mittelwert (SD)	9,6 (6,84)	10,2 (7,84)
Median (Min - Max)	8,0 (0,0 - 25,0)	9,0 (0,0 - 25,0)

Kenngröße	Studie: PATENT-2	
	Riociguat 1,0 - 2,5 mg tid Nª = 231	**Placebo Nª = 109**
Ausgangswert LPH Physischer Score		
n	225	105
Mittelwert (SD)	19,3 (9,76)	18,3 (10,40)
Median (Min - Max)	20,0 (0,0 - 38,0)	19,0 (0,0 - 39,0)
Ausgangswert LPH-Gesamtscore		
n	225	105
Mittelwert (SD)	41,8 (22,18)	41,9 (23,34)
Median (Min - Max)	41,0 (0,0 - 98,0)	40,0 (1,0 - 97,0)
Herzfrequenz (pro Minute)		
n	231	109
Mittelwert (SD)	76,5 (11,04)	77,3 (12,53)
Median (Min - Max)	76,0 (51,0 - 117,0)	76,0 (52,0 - 104,0)
Diastolischer Blutdruck (mmHg)		
n	231	109
Mittelwert (SD)	72,0 (10,53)	71,8 (9,06)
Median (Min - Max)	70,0 (47,0 - 110,0)	70,0 (54,0 - 91,0)
Systolischer Blutdruck (mmHg)		
n	231	109
Mittelwert (SD)	114,4 (14,78)	113,8 (12,76)
Median (Min - Max)	110,0 (95,0 - 164,0)	110,0 (95,0 - 147,0)
Vorbehandlung		
Therapienaive (in Bezug auf PAH-spezifische Medikation)	114 (49,4)	53 (48,6)
vorbehandelt (in Bezug auf PAH-spezifische Medikation)	117 (50,6)	56 (51,4)
Vorhergehende Behandlung[b]		
Endothelin-Rezeptor-Antagonist	98 (83,8)	50 (89,3)
Prostazyklin-Analogon	17 (14,5)	5 (8,9)
Beide	2 (1,7)	1 (1,8)

a: Anzahl der Patienten: Long-term-Safety-Population der PATENT-2 Studie
b: Prozentangaben beziehen sich auf die Anzahl an vorbehandelten Patienten in Bezug auf PAH-spezifische Medikation.
c: Die folgenden Länder werden dem WHO-Stratum A zugerechnet: Kanada, Kuba, Vereinigte Staaten von Amerika, Andorra, Österreich, Belgien, Kroatien, Zypern, Tschechien, Dänemark, Finnland, Frankreich, Deutschland, Griechenland, Island, Irland, Israel, Italien, Luxemburg, Malta, Monako, Niederlande, Norwegen, Portugal, San Marino, Slowenien, Spanien, Schweden, Schweiz, Vereinigtes Königreich, Australien, Brunei Darussalam, Japan, Neuseeland, Singapur.
6MWD: 6-Minuten-Gehstrecke; EQ-5D VAS: EuroQoL-5 Dimensions - Visuelle Analogskala; LPH: Living with Pulmonary Hypertension; PAH: Pulmonal arterielle Hypertonie; PVR: Pulmonalvaskulärer Widerstand;
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; tid: dreimal täglich; WHO-FK: World Health Organization-Funktionsklasse

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden die Studien PATENT-1 (P12934) und PATENT-2 (P12935) identifiziert.

Die PATENT-1 Studie ist eine, randomisierte, placebokontrollierte doppelblinde klinische Studie (RCT) zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Riociguat für therapienaive und vorbehandelte Patienten über 12 Wochen bei erwachsenen Patienten mit PAH der WHO-FK II bis III. Bei der PATENT-2 Studie handelt es sich um eine Verlängerungsstudie der PATENT-1 Studie, die darauf abzielt, die Langzeitwirksamkeit und -verträglichkeit von Riociguat zu untersuchen. Für beide Studien liegen sowohl Studienberichte (44-46) als auch Publikationen der Daten (39) vor.

Nachfolgend werden die wichtigsten Merkmale der Studien kurz aufgeführt:

In der Studie PATENT-1 wurden 254 Patienten mit Riociguat 1,0 - 2,5 mg, 63 Patienten mit Riociguat 1,0 - 1,5 mg und 126 Patienten mit Placebo behandelt (254:63:126). Entsprechend der Zulassung von Riociguat wird in diesem Dossier der Riociguat-Studienarm 1,0 – 2,5 mg tid dargestellt. Wie in Tabelle 4-11 und Tabelle 4-12 beschrieben, begannen die Patienten in den Verumarmen mit einer Dosierung von 1,0 mg tid, entsprechend der Fachinformation für Riociguat. Alle zwei Wochen wurde eine Erhöhung der Dosierung um 0,5 mg tid vorgenommen, wenn der systolische Blutdruck (SBD) ≥ 95 mmHg betrug. Bei Vorliegen eines SBD von 90 - 94 mmHg wurde die Dosis beibehalten, bei einem SBD < 90 mmHg ohne Symptome einer Hypotonie wurde die Dosis um 0,5 mg tid reduziert. Beim Vorliegen eines SBD < 90 mmHg mit Symptomen einer Hypotonie wie Schwindel oder Präsynkope wurde die Behandlung unterbrochen und nach 24 Stunden mit einer um 0,5 mg tid reduzierten Dosis wieder begonnen. Somit konnten die randomisierten Patienten im Riociguat 1,0 - 2,5 mg tid Studienarm eine der folgenden vier Riociguat-Dosierungen erhalten: 1 mg, 1,5 mg, 2 mg oder 2,5 mg tid. Die Patienten im Riociguat 1,0 – 1,5 mg tid Studienarm konnten eine Dosierung bis 1,5 mg tid erhalten. Die Titrationsphase war mit Erreichen der Visite 5 (8 Wochen; Tag 56) abgeschlossen. Zu diesem Zeitpunkt war keine weitere Erhöhung der Dosierung möglich. In der folgenden 4-wöchigen Erhaltungsphase erhielten die Patienten weiterhin die für sie optimale Dosierung, welche sie zum Zeitpunkt der Visite 5 erreicht hatten. Aus Gründen der Sicherheit war es jedoch auch in der Erhaltungsphase erlaubt, die Dosis gegebenenfalls zu reduzieren. Eine erneute Aufdosierung war danach allerdings nicht mehr möglich. Tabelle 4-13 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. Die Basisstudie PATENT-1 endete nach 12 Wochen. Im Anschluss an die PATENT-1 Studie hatten alle Patienten, die die PATENT-1 Studie beendeten, die Möglichkeit an der Verlängerungsstudie PATENT-2 teilzunehmen.

Die PATENT-2 Studie (P12935) ist die Verlängerungsstudie der PATENT-1 Studie, die 97,8 % (n = 396) der Patienten beinhaltet (97,5 % des Verumarms und 98,2 % des Kontrollarms), die die PATENT-1 Studie beendet hatten. Die PATENT-2 Studie begann mit einer verblindeten Titrationsphase über 8 Wochen mit dem Ziel, die Patienten des Placeboarms auf Riociguat umzustellen. Danach wurde sie als einarmige, offene, multizentrische klinische Studie bis zur Verfügbarkeit von Handelsware in dem jeweils teilnehmenden Land fortgeführt. Die Patienten des Placeboarms der Basisstudie erhielten Riociguat entsprechend dem Titrationsschema der PATENT-1 Studie. Um die Verblindung im ehemaligen Verumarm der Basisstudie PATENT-1 sicherzustellen, fand auch in dem Riociguat-Studienarm während der Titrationsphase in der Verlängerungsstudie PATENT-2 eine Scheintitration statt. Nach Beendigung der verblindeten Titrationsphase (20 Wochen Gesamtstudienzeit PATENT-1/2) erhielten Patienten eine der folgenden vier Riociguat-Dosierungen: 1 mg, 1,5 mg, 2 mg oder 2,5 mg tid. Danach erfolgte die Entblindung der Dosierung von Riociguat und die Patienten erhielten weiterhin die für sie optimale Dosierung Riociguat. Aus Sicherheitsgründen konnte die Dosierung im weiteren Studienverlauf reduziert werden. Eine Auftitration bis maximal 2,5 mg tid war nach der Visite 6 der Verlängerungsstudie ebenfalls möglich. Diese konnte auch zwischen zwei Visiten stattfinden. Zu beachten war jedoch immer der Blutdruck der Patienten, mögliche Nebenwirkungen und das Fortschreiten der Grunderkrankung (PAH).

In die PATENT-1 Studie wurden Männer und Frauen im Alter von 18 – 80 Jahren eingeschlossen. Diese mussten eine symptomatische PAH der WHO-FK II bis III aufweisen, sowie eine 6MWD zwischen 150 und 450 Metern erreichen. Patienten, die keinen 6MWD-Test durchführen konnten, waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen, Gehhilfen waren erlaubt. Patienten mit einer anderen Grunderkrankung, welche eine Lebenserwartung von unter zwei Jahren prognostizierte, konnten nicht an der Studie teilnehmen. Ebenso sprach eine unkontrollierte Hyper- oder Hypotonie gegen eine Studienteilnahme.

Wie in Tabelle 4-14 beschrieben betrug das mittlere Alter der Patienten 51,1 Jahre im Riociguat-Studienarm und 50,7 Jahre im Vergleichsarm. Es wurden mehr Frauen als Männer in die Studie eingeschlossen (79,9 % vs. 20,1 % im Riociguat-Studienarm und 77,8 % vs. 22,2 % im Vergleichsarm). Es wurden anteilig mehr Patienten in Europa eingeschlossen, was sich auch im WHO-Stratum A widerspiegelt. Die meisten Patienten waren Kaukasier (63,4 % vs. 33,1 % im Riociguat-Studienarm und 61,9 % vs. 31,7 % im Vergleichsarm; Rest ohne Angabe). Therapienaiv (in Bezug auf PAH-spezifische Medikation) waren zu Studienbeginn 48,4 % im Riociguat-Studienarm bzw. 52,4 % im Vergleichsarm und 51,6 % der Patienten erhielten im Riociguat-Studienarm eine Vorbehandlung gegenüber 47,6 % im Vergleichsarm. Im Mittel konnten die Patienten 361,4 Meter im Riociguat-Studienarm und 367,8 Meter im Vergleichsarm in 6 Minuten gehen. Die WHO-FK III/IV war im Riociguat-Studienarm häufiger als die WHO-FK I/II (55,5 % bzw. 44,5 %), wohingegen im Vergleichsarm 48,4 % die WHO-FK III/IV und 50,8 % die WHO-FK I/II aufwiesen (Rest ohne Angabe). Hinsichtlich der Lebensqualität und der Blutdruckparameter waren die beiden Studienarme vergleichbar.

Die Patienten-Charakteristika der Long-term-safety-Population sind mit denen der PATENT-1 Studie vergleichbar.

Zum Nachweis der Wirksamkeit einer Therapie empfiehlt die aktuelle Leitlinie der EMA zur klinischen Untersuchung von PAH-Therapien eine Behandlungsdauer von 3 – 6-Monaten bei Verwendung eines Belastungstests (z. B. körperliche Leistungsfähigkeit) (4). Bei der Verwendung der 6MWD als primären Endpunkt wird explizit eine Studiendauer von mindestens 12 Wochen empfohlen. Mit einer Studiendauer von 12 Wochen kommt die PATENT-1 Studie den Forderungen der Leitlinie nach und ist demnach für die Nutzenbewertung von Riociguat geeignet. Auf Grund des gewählten Studiendesigns der PATENT-1 Studie, der eingeschlossenen Patientenpopulation sowie des Titrationsschemas entsprechend der Fachinformation lassen sich die Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

Das klinische Phase-III-Entwicklungsprogramm umfasste unter anderem die beiden Studien CHEST-1 und PATENT-1, deren Studiendesigns mit der EMA im Vorfeld diskutiert wurden. Bei beiden Studien wurde ein analoges Studiendesign mit lediglich geringen Anpassungen umgesetzt, um komplementäre und sich gegenseitig unterstützende Ergebnisse zu erhalten. Die Ergebnisse beider Studien unterstützen sich somit gegenseitig.

Es werden folgende Daten für die Nutzenbewertung herangezogen:

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

   Direkt vergleichende, randomisierte Daten liegen für Patienten mit einer PAH über 12 Wochen vor.

   a. Dies entspricht den Empfehlungen der EMA-Leitlinie (4), welche zum Nachweis der Wirksamkeit einer Therapie mit Riociguat entsprechend der Fachinformation „Adempas ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten … zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit“ die gewählte Studiendauer für die Verwendung eines Belastungstests (z. B. körperliche Leistungsfähigkeit anhand der Messung der 6MWD) als angemessen ansieht: „6.2. Exploratory Therapeutic Studies: In case of the 6-MWT the standard is a minimum duration of 12 weeks.“.

   b. Auch das IQWiG rät dazu, die Empfehlungen der EMA hinsichtlich Studiendauer zu berücksichtigen (18). Wie die Ergebnisse der PATENT-1 Studie zeigen, wurden relevante Studienendpunkte nach den 12 Behandlungswochen erreicht. Damit war aus ethischen Gesichtspunkten geboten, nach 12 Behandlungswochen allen Patienten mit der vorliegenden stark progredienten Erkrankung das überlegene Therapieregime anzubieten.

   c. Die gemeinsame Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie und die Europäische Gesellschaft für Pneumologie (9) sieht zur Kontrolle der Schwere der PAH bei stabilen Patienten eine regelmäßige Untersuchung und Überprüfung der Medikation alle 3 - 6 Monate vor. Da zu Beginn der Studie

patientenindividuell und nach Maßgabe des Prüfarztes die aktuelle Medikation und der Gesundheitszustand der Patienten überprüft wurde und Patienten nur eingeschlossen werden konnten, wenn davon auszugehen war, dass die 12 Behandlungswochen ohne eine Therapieanpassung durchgeführt werden können, erfüllt die Studiendauer von PATENT-1 die Anforderungen der Leitlinie und ist demnach für die Nutzenbewertung von Riociguat geeignet.

2. Ergänzende Analysen Riociguat vs. Kontrolle

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

        i. Für die Überprüfung der Robustheit der signifikanten Wirksamkeitsendpunkte der PATENT-1 Studie (Woche 12) wurde die „confirmed response“ herangezogen. Diese Analyse zielt darauf ab, die Robustheit der Behandlungseffekte aus Woche 12 von Riociguat gegenüber der Kontrollgruppe über einen Zeitraum von 24 Wochen zu prüfen. Hierfür wurden jene Patienten als „confirmed responder“ definiert, die sowohl zu Woche 12 als auch zu Woche 24 ansprachen, d. h. einen bestimmten klinisch relevanten Schwellenwert (MID) erreichten. Seitens des Interventionsarms wurden die realen Ereignisse sämtlicher ursprünglich in den Riociguat-Arm randomisierter Patienten herangezogen. Für den Kontrollarm wurde hingegen die konservative Annahme getroffen, dass sämtliche Patienten mit einer „response“ zu Woche 12 diese auch zu Woche 24 gezeigt hätten. Somit handelt es sich ebenfalls um eine Annahme zu Ungunsten von Riociguat („Worst-case-Analyse“).

        ii. Für die Überprüfung der Robustheit der Sicherheitsendpunkte der PATENT-1 Studie (Woche 12) gingen im ursprünglichen Riociguat-Arm jeweils die bis Woche 24 tatsächlich beobachteten Patienten mit Ereignis ein. Für den ursprünglichen Vergleichsarm erfolgte die Analyse wiederum unter der maximal konservativen Annahme, dass nach dem Zeitpunkt Woche 12 kein weiterer Patient ein unerwünschtes Ereignis erfahren hat. Analog zum Vorgehen bei den Wirksamkeitsendpunkten lässt sich auch bei den Sicherheitsendpunkten durch den konservativen Ansatz die Robustheit der Ergebnisse aus Woche 12 bestätigen („Worst-case-Analyse“).

    b. 24-Wochen-Ergebnisse zu Riociguat vs. 24-Wochen-Ergebnisse des Kontrollarms „as allocated“ (wie alloziert) (PATENT-1/PATENT-2 Studien)

        i. Zusätzlich zu der unter 2a) beschriebenen Analyse erfolgte für die Wirksamkeitsendpunkte eine Analyse, die darauf abzielt, den Behandlungseffekt von Riociguat nach 24 Wochen zu schätzen. Hierfür wurden die realen 24-Wochen-Ergebnisse der Patienten des Riociguat-Arms der PATENT-1/PATENT-2 Studien verglichen mit den realen 24-Wochen-

Ergebnissen der Patienten des Kontrollarms. Da die Patienten des Kontrollarms in den letzten zwölf dieser 24 Wochen in Form der PATENT-2 Studie ebenfalls Riociguat erhielten, handelt es sich um eine konservative Berechnung zu Ungunsten von Riociguat, die den wahren Behandlungseffekt von Riociguat zu Woche 24 unterschätzt.

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

   Verlängerungsstudie für PAH-Patienten über 24 Monate

   a. Da Riociguat nach Studienende der Basisstudie PATENT-1 noch keine Zulassung besaß, sollte den Patienten die Möglichkeit gegeben werden, eine effektive Therapie fortzuführen bzw. zu beginnen. Damit sollte eine mögliche Versorgungslücke geschlossen werden. Daher wurde nach regulärer Beendigung der Basisstudie den PATENT-1 Studienteilnehmern angeboten, an der Verlängerungsstudie PATENT 2 teilzunehmen. Diese Möglichkeit nahmen 97,8 % der Patienten nach Beendigung der PATENT-1 Studie wahr und konnten somit in der PATENT-2 Studie ohne Unterbrechung fortlaufend weiter behandelt werden. Während im Riociguat-Studienarm die Verumtherapie mit der Dosierung der Basisstudie fortgeführt wurde (inklusive Scheintitration zur Aufrechterhaltung der Verblindung), erfolgte für sämtliche Patienten im Vergleichs-Studienarm eine Auftitration auf Riociguat entsprechend dem Titrationsschema der PATENT-1 Studie. Nach dieser 8 wöchigen, verblindeten Titrationsphase wurde die Verlängerungsstudie offen weitergeführt. Auch wenn in der Verlängerungsstudie alle Patienten mit Riociguat behandelt wurden, sind die erhobenen Ergebnisse über den langen Zeitraum von 24 Monaten dennoch zur Beurteilung der Langzeitwirksamkeit und -Sicherheit von Riociguat aussagekräftig.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Basisstudie							
PATENT-1 (Woche 12)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Verlängerungsstudie[a]							
PATENT-2 (Woche 24)[b]	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
PATENT-2 (Monat 24)	ja	nein	nein	nein	ja	ja	hoch

a: Die Analysen der PATENT-2 Studie basieren auf der ITT-Population der PATENT-1 Studie. 97,8 % der Patienten aus der Basisstudie (PATENT-1) wurden in die Verlängerungsstudie (PATENT-2) eingeschlossen, weshalb von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ausgegangen werden kann.
b: Während der 8-wöchigen Titrationsphase der Verlängerungsstudie (zu Woche 20 der Gesamtstudiendauer) waren die Patienten und Studienärzte verblindet.
ITT: Intention-to-treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Studien PATENT-1 (PN 12934) und PATENT- 2 (PN 12935) basiert auf den Ergebnissen der in Anhang 4-F durchgeführten und durch Quellen belegten Einschätzung. Für die PATENT-1 Studie und Woche 24 der Gesamtstudiendauer der Studien PATENT-1/2 wurde jeweils ein niedriges Verzerrungspotenzial ermittelt. Die offene Erhaltungsphase der PATENT-2 Studie (Monat 24 der Gesamtstudiendauer) weist ein hohes Verzerrungspotenzial auf.

Bei der PATENT-1 Studie und der anschließenden verblindeten Titrationsphase der PATENT-2 Studie (Woche 20) handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studie mit adäquat erzeugter Randomisierungssequenz und verdeckter Gruppenzuteilung. Die Patienten und Behandler waren während der Behandlungsphase und der

Nachbeobachtungsphase verblindet. Da die Patienten und Behandler zu Woche 24 der Gesamtstudiendauer lediglich für 4 von 24 Wochen entblindet waren, wird davon ausgegangen, dass sich die Entblindung nicht auf das Verzerrungspotenzial zu Woche 24 auswirkt. Es kann von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung aller Endpunkte ausgegangen werden und es wurden keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, festgestellt.

In der PATENT-2 Studie wurden nach Woche 20 alle Patienten und ihre behandelnden Personen entblindet. Die Patienten des ehemaligen Vergleichsarms wurden auf Riociguat umgestellt.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Gesamtmortalität**	**6MWD**	**Hospitali-sierung a.G. der PH**	**Verbesserung der WHO FK**	**Borg-Skala**	**Gesundheits-bezogene Lebensqualität**	**Unerwünschte Ereignisse**
Basisstudie							
PATENT-1 (Woche 12)	ja	ja	j	ja	ja	ja	ja
Verlängerungsstudie[a]							
PATENT-2 (Woche 24)[b]	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

Studie	Gesamtmortalität	6MWD	Hospitali-sierung a.G. der PH	Verbesserung der WHO FK	Borg-Skala	Gesundheits-bezogene Lebensqualität	Unerwünschte Ereignisse
PATENT-2 (Monat 24)	ja	ja	nein	ja	nein	nein	ja

a: Die Analysen der PATENT-2 Studie basieren auf der ITT-Population der PATENT-1 Studie. 97,8 % der Patienten aus der Basisstudie (PATENT-1) wurden in die Verlängerungsstudie (PATENT-2) eingeschlossen, weshalb von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ausgegangen werden kann.
b: Während der 8-wöchigen Titrationsphase der Verlängerungsstudie (zu Woche 20 der Gesamtstudiendauer) waren die Patienten und Studienärzte verblindet.
6MWD: 6-Minuten Gehstrecke; a.G.: auf Grund; ITT: Intention-to-treat; WHO-FK: World Health Organization-Funktionsklasse

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1.1 Gesamtmortalität – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-18: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtmortalität

Studie	Operationalisierung
PATENT-1 und PATENT-2	Die Gesamtmortalität ist definiert als Anzahl und Anteil der Todesfälle von Zeitpunkt der Randomisierung bis Behandlungsende bzw. bis zum Zeitpunkt der Analysen zu Woche 12, Woche 24 und Monat 24. In der PATENT-1 Studie wurden alle Todesfälle, welche im Studienverlauf auftraten (vom Zeitpunkt der Randomisierung bis Woche 12 bzw. bis zum vorzeitigen Abbruch der Studie [Dropout] plus der Sicherheitsnachbeobachtung), erhoben. In der Verlängerungsstudie PATENT-2 wurden ebenfalls alle Todesfälle, welche im Studienverlauf auftraten (vom Zeitpunkt der Aufnahme in die Verlängerungsstudie bis zum Ende der Studienteilnahme bzw. bis zum vorzeitigen Abbruch der Studie [Dropout]), erhoben. Todesfälle wurden durch die verantwortlichen Studienärzte als unerwünschte Ereignisse erhoben und dokumentiert.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtmortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterhebe	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Basisstudie						
PATENT-1 (Woche 12)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Verlängerungsstudie						
PATENT-2 (Woche 24)	niedrig	ja[a]	ja[b]	ja	ja	niedrig
PATENT-2 (Monat 24)	hoch	nein	ja[b]	ja	ja	niedrig

a: Während der 8-wöchigen Titrationsphase der Verlängerungsstudie (zu Woche 20 der Gesamtstudiendauer) waren die Patienten und Studienärzte verblindet.
b: Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips war nicht notwendig, da lediglich Daten des randomisierten Riociguat 1,0 – 2,5 mg Studienarms dargestellt wurden.
ITT: Intention-to-treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die PATENT-1 Studie und und die verblindete Titrationsphase der PATENT-2 Studie (Woche 20) wurde jeweils ein niedriges Verzerrungspotenzial ermittelt. Die offene Erhaltungsphase der PATENT-2 Studie (Monat 24) weist ein hohes Verzerrungspotenzial auf. Der Endpunkt Gesamtmortalität wurde in der PATENT-1 Studie verblindet und damit objektiv erhoben. In der PATENT-2 Studie erfolgte die Titrationsphase (Woche 20) verblindet, die Erhaltungsphase (Monat 24) war einarmig und offen. Das offene Studiendesign hat jedoch keinen Einfluss auf diesen Endpunkt. Die Auswertung erfolgte in der PATENT-1 Studie nach dem ITT-Prinzip. Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips war für die PATENT-2 Studie (Woche 24 und Monat 24) nicht notwendig, da lediglich Daten des randomisierten Riociguat 1,0 – 2,5 mg Studienarms dargestellt wurden. Sowohl für PATENT-1 (Woche 12) als auch PATENT-2 (Woche 24 und Monat 24) liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und keine sonstigen Aspekte vor. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtmortalität ist somit für die PATENT-1 Studie und die verblindete Titrationsphase der PATENT-2 Studie (Woche 20) als niedrig einzustufen. Für den Endpunkt Gesamtmortalität ergibt sich zum Zeitpunkt Monat 24 ein niedriges Verzerrungspotenzial.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Riociguat 1,0 - 2,5 mg**		**Placebo**		**Riociguat 1,0 - 2,5 mg vs. Placebo**	
Gesamtmortalität	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Relatives Risiko/Peto-Odds Ratio[b] [95 %-KI]**	**p-Wert[c]**
Basisstudie						
PATENT-1 (Woche 12)	254	2 (0,8)	126	3 (2,4)	0,29 [0,04; 1,89]	0,195
Verlängerungsstudie[d]						
PATENT-1/2 (Woche 24)	254	2 (0,8)	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.
PATENT-1/2 (Monat 24)	254	13 (5,1)	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.

a: Anzahl Patienten: Intention-to-treat-Population der PATENT-1 Studie
b: Berechnung des RR mittels Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Region. Berechnung des Peto-Odds Ratio, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen.
c: Zweiseitiger p-Wert (Gauß-Test)
d: Zu Monat 24 der Gesamtstudiendauer waren noch mindestens 70 % der Patienten in der Studie.
KI: Konfidenzintervall; n. c.: nicht berechnet; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko

Für den Endpunkt Gesamtmortalität besteht zu Woche 12 kein statistisch signifikanter Unterschied für die Behandlung mit Riociguat gegenüber dem Vergleichsarm. Die Analyse der Gesamtmortalität zu Woche 12 weist ein RR von 0,29 (0,8 % vs. 2,4 %; RR [95 %-KI]: 0,29 [0,04; 1,89]; p = 0,195) auf (Tabelle 4-20). Keiner der Todesfälle wurde vom Prüfarzt mit der Einnahme der Studienmedikation in Verbindung gebracht. Zwischen Woche 12 und Woche 24 verstarb kein weiterer Patient im Riociguat-Arm, bis Monat 24 betrug die Anzahl an verstorbenen Patienten im Riociguat-Arm 13 (5,1 %).

Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität werden durch die Analysen der Long-term-safety-Population bestätigt (Tabelle 4-21).

Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Long-term-safety-Population der PATENT-2 Studie)

Studie	**Riociguat 1,0 - 2,5 mg**		**Placebo**		**Riociguat 1,0 - 2,5 mg vs. Placebo**	
Gesamtmortalität	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Relatives Risiko/Peto-Odds Ratio[b] [95 %-KI]**	**p-Wert[c]**
Verlängerungsstudie[d]						
PATENT-1/2 (Woche 24)	231	0 -	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.
PATENT-1/2 (Monat 24)	231	11 (4,8)	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.

a: Anzahl Patienten: Intention-to-treat-Population der PATENT-1 Studie zu Woche 12 bzw. Long-term-safety-Population der Studie PATENT-2 zu Woche 24 und zu Monat 24.
b: Berechnung des RR mittels Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Region. Berechnung des Peto-Odds Ratio, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen.
c: Zweiseitiger p-Wert (Gauß-Test)
d: Zu Monat 24 der Gesamtstudiendauer waren noch 70 % der Patienten in der Studie.
KI: Konfidenzintervall; n. c.: nicht berechnet, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur eine RCT zum zu bewertenden Arzneimittel im Anwendungsgebiet vorliegt, konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

4.3.1.3.1.2 Verbesserung der 6MWD - RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-22: Operationalisierung des Endpunkts Verbesserung der 6MWD

Studie	Operationalisierung
PATENT-1 und PATENT-2	Der 6MWD-Test wurde bei jeder Visite, d. h. in zweiwöchentlichem Turnus, nach den Vorgaben der American Thoracic Society (20) durchgeführt. So wurde die 6MWD innerhalb eines Gebäudes, in einem vorzugsweise 30 m, minimum 25 m langen, ebenen, geraden, abgeschlossenen, wenig genutzten Gang mit festem Boden, mit Längenmarkierungen und Wendemarken ermittelt. Die Patienten wurden angehalten, innerhalb von 6 Minuten so viel Wegstrecke wie möglich durch Gehen von einem Ende zum anderen des Ganges zurückzulegen. Sie sollten dabei ihre Gehgeschwindigkeit selber bestimmen. Es war ihnen gestattet, stehen zu bleiben und sich gegen die Wand zu lehnen, sie sollten aber weitergehen, sobald sie sich dazu wieder in der Lage fühlten. Eine längere Wegstrecke entspricht also einer höheren Belastbarkeit eines Patienten. Eine Aufwärmphase sollte es nicht geben. Die Patienten wurden dazu aufgefordert, sich vor Testbeginn mindestens 10 Minuten auf einem Stuhl nahe der Startposition auszuruhen. Die Beobachter durften die Patienten nicht begleiten und nur standardisierte, einheitliche Testanweisungen geben, bzw. nur standardisierte, einheitliche Aussagen zur Aufmunterung im Minutentakt machen. In der Vorbeobachtungsphase war ein 6MWD-Test zur Überprüfung der Studieneignung und, ggf. ein 6MWD-Test zur Messung des 6MWD-Ausgangswertes, einschließlich der Ermittlung des Borg-Skalenwertes, durchzuführen. Beide 6MWD-Tests konnten am selben Tag durchgeführt werden, wenn der Patient bereits mit dem 6MWD-Test vertraut war. Andernfalls musste der Patient vor Überprüfung seiner Studieneignung zunächst einen 6MWD-Test zur Eingewöhnung machen, der nicht am selben Tag wie der Eignungstest stattfinden durfte. Zur Beschränkung der intraindividuellen Variabilität der Messungen an verschiedenen Messzeitpunkten waren die Rahmenbedingungen der Messung des Ausgangswertes für alle weiteren Messungen vorgeschrieben: - Falls der Patient bereits zum Zeitpunkt der Erhebung des 6MWD-Ausgangswertes eine Langzeit-Sauerstofftherapie erhielt, waren für alle nachfolgenden 6MWD-Tests derselbe Sauerstofffluss, derselbe Applikationsweg und dieselbe Trageweise des mobilen Sauerstoffgerätes wie bei der Erhebung des 6MWD-Ausgangswertes vorgeschrieben. - Wenn eine Langzeit-Sauerstofftherapie erst nach Erhebung des 6MWD-Ausgangswertes begonnen, bzw. eine bestehende Therapie modifiziert wurde, war es dennoch nicht gestattet, die nachfolgenden 6MWD-Tests unter anderen als den Bedingungen bei der Messung des 6MWD-Ausgangswertes durchzuführen. - Nutzte der Patient eine Gehhilfe wie einen Gehstock oder einen Gehwagen bei der Erhebung des 6MWD-Ausgangswertes, hatte er diese Gehhilfen auch bei allen nachfolgenden 6MWD-Test zu verwenden. Ab Visite 2 musste der 6MWD-Test durch einen zweiten Beobachter durchgeführt werden, der nicht in den Titrationsprozess eingebunden war und der nicht etwaige Änderungen des Blutdrucks und des Herzschlags als unmittelbare Reaktion des Patienten auf die Verabreichung der Studienmedikation beobachten konnte. Dieser zweite Beobachter notierte auf einem separaten Arbeitsblatt die Testergebnisse, die von einer anderen Person in das eCRF übertragen wurden. Eine Darstellung der *Relevanz der* MID ist in Abschnitt 4.2.5.2.2 beschrieben.

6MWD: 6-Minuten-Gehstrecke; eCRF: elektronischer Erhebungsbogen; MID: Minimal Clinically Important Difference

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Verbesserung der 6MWD in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterhebe	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Basisstudie						
PATENT-1 (Woche 12)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Verlängerungsstudie						
PATENT-2 (Woche 24)	niedrig	ja[a]	ja[b]	ja	ja	niedrig
PATENT-2 (Monat 24)	hoch	nein	ja[b]	ja	ja	hoch

a: Während der 8-wöchigen Titrationsphase der Verlängerungsstudie (zu Woche 20 der Gesamtstudiendauer) waren die Patienten und Studienärzte verblindet.
b: Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips war nicht notwendig, da lediglich Daten des randomisierten Riociguat 1,0 - 2,5 mg Studienarms dargestellt wurden.
6MWD: 6-Minuten-Gehstrecke; ITT: Intention-to-treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die PATENT-1 Studie und die verblindete Titrationsphase der PATENT-2 Studie (Woche 20) wurde jeweils ein niedriges Verzerrungspotenzial ermittelt. Die offene Erhaltungsphase der PATENT-2 Studie (Monat 24) weist ein hohes Verzerrungspotenzial auf. Der Endpunkt Verbesserung der 6MWD wurde in der PATENT-1 Studie verblindet und damit objektiv erhoben. In der PATENT-2 Studie erfolgte die Titrationsphase (Woche 20) verblindet, die Erhaltungsphase (Monat 24) war einarmig und offen. Die Auswertung erfolgte in der PATENT-1 Studie nach dem ITT-Prinzip. Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips war für die PATENT-2 Studie (Woche 24 und Monat 24) nicht notwendig, da lediglich Daten des randomisierten Riociguat 1,0 - 2,5 mg Studienarms dargestellt wurden. Sowohl für PATENT-1 (Woche 12) als auch PATENT-2 (Woche 24 und Monat 24) liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und keine sonstigen Aspekte vor. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Verbesserung der 6MWD ist somit für die PATENT-1 Studie und die verblindete Titrationsphase der PATENT-2 Studie (Woche 20) als niedrig

einzustufen. Für den Endpunkt Verbesserung der 6MWD ergibt sich zum Zeitpunkt Monat 24 ein hohes Verzerrungspotenzial.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-24: Responderanalysen mit einer MID von 40 Metern für den Endpunkt 6MWD aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Riociguat 1,0 - 2,5 mg**		**Placebo**		**Riociguat 1,0 - 2,5 mg vs. Placebo**	
Verbesserung der 6MWD um mindestens 40 m	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Relatives Risiko/Peto-Odds Ratio[b] [95 %-KI]**	**p-Wert[c]**
Basisstudie						
PATENT-1 (Woche 12)	254	109 (42,9)	126	29 (23,0)	1,90 [1,34; 2,69]	< 0,001
Verlängerungsstudie[d]						
PATENT-1/2 (Woche 24)	254	133 (52,4)	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.
PATENT-1/2 (Monat 24)	254	116 (45,7)	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.
Ergänzende Analysen Riociguat vs. Kontrolle						
PATENT-1/2 (Woche 24, As Allocated)[e]	254	133 (52,4)	126	55 (43,7)	1,22 [0,96; 1,53]	0,100
PATENT-1/2 (Monat 24, Confirmed Response)[f]	254	91 (35,8)	126	29 (23,0)	1,58 [1,10; 2,26]	0,013

a: Anzahl Patienten: Intention-to-treat-Population der PATENT-1 Studie.
b: Berechnung des RR mittels Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Region. Berechnung des Peto-Odds Ratio, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen.
c: Zweiseitiger p-Wert (Gauß-Test)
d: Zu Monat 24 der Gesamtstudiendauer waren noch mindestens 70 % der Patienten in der Studie.
e: Es wurden die realen 24-Wochen-Ergebnisse der Patienten des Riociguat-Arms der PATENT-1/PATENT-2 Studien verglichen mit den realen 24-Wochen-Ergebnissen der Patienten des Kontrollarms, welche in den letzten 12 dieser 24 Wochen in Form der PATENT-2 Studie ebenfalls Riociguat erhielten.
f: Es wurden jene Patienten als „confirmed responder" definiert, die sowohl zu Woche 12 als auch zu Woche 24 ansprachen. Seitens des Riociguat-Arms wurden die realen 24-Wochen-Ergebnisse der Patienten des Riociguat-Arms der PATENT-1/PATENT-2 Studien herangezogen. Für den Kontrollarm wurde hingegen die Annahme getroffen, dass sämtliche Patienten mit einer „response" zu Woche 12 diese auch zu Woche 24 gezeigt hätten.
6MWD: 6-Minuten-Gehstrecke; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal Clinically Important Difference; n. c.: nicht berechnet; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko

Nach 12 Wochen in der PATENT-1 Studie erreichten statistisch signifikant mehr Patienten im Riociguat-Studienarm den Endpunkt der Verbesserung der 6-Minuten-Gehstrecke um mindestens 40 m im Vergleich zu Patienten im Vergleichsarm. Entsprechend der Responderanalyse der Verbesserung der 6MWD um mindestens 40 m zu Woche 12 wurde ein RR von 1,90 zugunsten von Riociguat berechnet (42,9 % vs. 23,0 %; RR [95 %-KI]: 1,90 [1,34; 2,69]; p < 0,001) (Tabelle 4-24). Bei Patienten des Riociguat-Arms ist von Woche 12 bis Woche 24 eine weitere Verbesserung der 6MWD zu beobachten: während sich zu Woche 12 42,9 % der Patienten im Riociguat-Arm um mindesten 40 m verbesserten, stieg der Anteil bis Woche 24 auf 52,4 % an. 45,7 % der Patienten im Riociguat-Arm weisen auch nach

24 Monaten noch eine Verbesserung der 6MWD um mindestens 40 m auf. Somit unterstützen die Daten zu Monat 24 die Langzeitwirksamkeit von Riociguat.

Des Weiteren erfolgte die Überprüfung des Endpunkts Verbesserung der 6MWD um mindestens 40 m über einen Zeitraum von 24 Wochen anhand von zwei Ansätzen (Tabelle 4-24). Bei beiden Ansätzen handelt es sich um konservative Berechnungen zu Ungunsten von Riociguat (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3). Der Ansatz „as allocated" zielt darauf ab, den Behandlungseffekt von Riociguat nach 24 Wochen zu schätzen, während die „confirmed response" darauf abzielt, die Robustheit der Behandlungseffekte aus Woche 12 über einen Zeitraum von 24 Wochen zu prüfen. Ist das Ergebnis signifikant, so gilt die Überlegenheit von Riociguat gegenüber dem Vergleichsarm über 24 Wochen als bestätigt. Anhand der Analyse „as allocated" wurde für den Endpunkt Verbesserung der 6MWD um mindestens 40 m zu Woche 24 ein RR von 1,22 berechnet (52,4 % vs. 43,7 %; RR [95 %-KI]: 1,22 [0,96; 1,53]; p = 0,100). Für die Analyse zur „confirmed response" des Endpunkts Verbesserung der 6MWD um mindestens 40 m wurde zu Woche 24 ein RR von 1,58 zugunsten von Riociguat berechnet (35,8 % vs. 23,0 %; RR [95 %-KI]: 1,58 [1,10; 2,26]; p = 0,013).

Die Ergebnisse der Long-term-safety-Population der PATENT-2 Studie unterstützen die Ergebnisse zur Verbesserung der 6MWD im Riociguat-Arm nach 24 Wochen und die Nachhaltigkeit des Effekts 24 Monate nach Randomisierung (Tabelle 4-25).

Tabelle 4-25: Responderanalysen mit einer MID von 40 Metern für den Endpunkt 6MWD aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Long-term-safety-Population der PATENT-2 Studie)

Studie	**Riociguat 1,0 - 2,5 mg**		**Placebo**		**Riociguat 1,0 - 2,5 mg vs. Placebo**	
Verbesserung der 6MWD um mindestens 40 m	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Relatives Risiko/Peto-Odds Ratio[b] [95 %-KI]**	**p-Wert[c]**
Verlängerungsstudie[d]						
PATENT-1/2 (Woche 24)	231	130 (56,3)	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.
PATENT-1/2 (Monat 24)	231	113 (48,9)	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.

a: Anzahl Patienten: Intention-to-treat-Population der PATENT-1 Studie zu Woche 12 bzw. Long-term-safety-Population der Studie PATENT-2 zu Woche 24 und zu Monat 24.
b: Berechnung des RR mittels Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Region. Berechnung des Peto-Odds Ratio, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen.
c: Zweiseitiger p-Wert (Gauß-Test)
d: Zu Monat 24 der Gesamtstudiendauer waren noch 70 % der Patienten in der Studie.
6MWD: 6-Minuten-Gehstrecke; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal Clinically Important Difference; n. c.: nicht berechnet; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur eine RCT zum zu bewertenden Arzneimittel im Anwendungsgebiet vorliegt, konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

4.3.1.3.1.3 Verbesserung der WHO-Funktionsklasse – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-26: Operationalisierung des Endpunkts Verbesserung der WHO-Funktionsklasse

Studie	Operationalisierung
PATENT-1 und PATENT-2	Bei jeder Visite (in zweiwöchigem Abstand in der PATENT-1 Studie und dreimonatigem Abstand in der PATENT-2 Studie) wurde als Maß für die Morbidität der Patienten die WHO-FK (16) ermittelt. Die Definition der WHO-FK ist in Abschnitt 4.2.5.2.2 beschrieben. Eine niedrigere WHO-FK entspricht einer geringeren Morbidität eines Patienten. Ab Visite 2 musste die Ermittlung der WHO-FK durch einen zweiten Arzt durchgeführt werden. Dieser durfte nicht in den Titrationsprozess eingebunden sein, um nicht etwaige Änderungen des Blutdrucks und des Herzschlags als unmittelbare Reaktion des Patienten auf die Verabreichung der Studienmedikation zu beobachten. Dieser zweite Arzt notierte die Testergebnisse auf einem separaten Arbeitsblatt. Die Eingabe in das eCRF erfolgte durch eine andere Person.
eCRF: elektronischer Erhebungsbogen; WHO-FK: World Health Organization-Funktionsklasse	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Verbesserung der WHO-FK in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterhebe	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Basisstudie						
PATENT-1 (Woche 12)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Verlängerungsstudie						
PATENT-2 (Woche 24)	niedrig	ja[a]	ja[b]	ja	ja	niedrig
PATENT-2 (Monat 24)	hoch	nein	ja[b]	ja	ja	hoch

a: Während der 8-wöchigen Titrationsphase der Verlängerungsstudie (zu Woche 20 der Gesamtstudiendauer) waren die Patienten und Studienärzte verblindet.
b: Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips war nicht notwendig, da lediglich Daten des randomisierten Riociguat 1,0 - 2,5 mg Studienarms dargestellt wurden.
ITT: Intention-to-treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; WHO-FK: World Health Organization-Funktionsklasse

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die PATENT-1 Studie und die verblindete Titrationsphase der PATENT-2 Studie (Woche 20) wurde jeweils ein niedriges Verzerrungspotenzial ermittelt. Die offene Erhaltungsphase der PATENT-2 Studie (Monat 24) weist ein hohes Verzerrungspotenzial auf. Der Endpunkt Verbesserung der WHO-FK wurde in der PATENT-1 Studie verblindet und damit objektiv erhoben. In der PATENT-2 Studie erfolgte die Titrationsphase (Woche 20) verblindet, die Erhaltungsphase (Monat 24) war einarmig und offen. Die Auswertung erfolgte in der PATENT-1 Studie nach dem ITT-Prinzip. Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips war für die PATENT-2 Studie (Woche 24 und Monat 24) nicht notwendig, da lediglich Daten des randomisierten Riociguat 1,0 - 2,5 mg Studienarms dargestellt wurden. Sowohl für PATENT-1 (Woche 12) als auch PATENT-2 (Woche 24 und Monat 24) liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und keine sonstigen Aspekte vor. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Verbesserung der WHO-FK ist somit für die PATENT-1 Studie und die verblindete Titrationsphase der PATENT-2 Studie (Woche 20) als niedrig einzustufen. Für den Endpunkt Verbesserung der WHO-FK ergibt sich zum Zeitpunkt Monat 24 ein hohes Verzerrungspotenzial.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt Verbesserung der WHO-FK aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Riociguat 1,0 - 2,5 mg**		**Placebo**		**Riociguat 1,0 - 2,5 mg vs. Placebo**	
Verbesserung der WHO-FK	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Relatives Risiko/Peto-Odds Ratio[b] [95 %-KI]**	**p-Wert[c]**
Basisstudie						
PATENT-1 (Woche 12)	254	53 (20,9)	126	18 (14,3)	1,42 [0,87; 2,31]	0,166
Verlängerungsstudie[d]						
PATENT-1/2 (Woche 24)	254	79 (31,1)	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.
PATENT-1/2 (Monat 24)	254	69 (27,2)	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.

a: Anzahl Patienten: Intention-to-treat-Population der PATENT-1 Studie.
b: Berechnung des RR mittels Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Region. Berechnung des Peto-Odds Ratio, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen.
c: Zweiseitiger p-Wert (Gauß-Test)
d: Zu Monat 24 der Gesamtstudiendauer waren noch 70 % der Patienten in der Studie.
KI: Konfidenzintervall; n. c.: nicht berechnet; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; WHO-FK: World Health Organization-Funktionsklasse

Für den Endpunkt Verbesserung der WHO-FK ist zu Woche 12 kein statistisch signifikanter Unterschied für die Behandlung mit Riociguat gegenüber dem Vergleichsarm feststellbar. Entsprechend der durchgeführten Analyse wurde ein RR von 1,42 zugunsten von Riociguat berechnet. Es konnten mehr Patienten im Riociguat-Studienarm ihre WHO-FK verbessern als Patienten in der Vergleichsgruppe (20,9 % vs. 14,3 %; RR [95 %-KI]: 1,42 [0,87; 2,31]; p = 0,166) (Tabelle 4-28). Bei Patienten des Riociguat-Arms ist von Woche 12 bis Woche 24 eine weitere deutliche Verbesserung der WHO-FK zu beobachten: während sich zu Woche 12 20,9 % der Patienten im Riociguat-Arm verbesserten, stieg der Anteil bis Woche 24 auf 31,1 % an. 27,2 % der Patienten im Riociguat-Arm wiesen nach 24 Monaten noch eine Verbesserung der WHO-FK auf. Somit stützen die Daten zu Monat 24 die Langzeitwirksamkeit von Riociguat.

Die Analysen der Long-term-safety-Population zu Woche 24 und Monat 24 untermauern die Ergebnisse: im Riociguat-Studienarm kann zu Woche 24 eine Verbesserung der WHO-FK auf 32,5 % beobachtet werden und dieser Effekt blieb bis Monat 24 erhalten (28,1 %) (Tabelle 4-29).

Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt Verbesserung der WHO-FK aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Long-term-safety-Population der PATENT-2)

Studie	**Riociguat 1,0 - 2,5 mg**		**Placebo**		**Riociguat 1,0 - 2,5 mg vs. Placebo**	
Verbesserung der WHO-FK	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Relatives Risiko/Peto-Odds Ratio[b] [95 %-KI]**	**p-Wert[c]**
Verlängerungsstudie[d]						
PATENT-1/2 (Woche 24)	231	75 (32,5)	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.
PATENT-1/2 (Monat 24)	231	65 (28,1)	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.

a: Anzahl Patienten: Intention-to-treat-Population der Studie PATENT-1 in Woche 12 und der Studie PATENT-2 in Woche 24 und Monat 24.
b: Berechnung des RR mittels Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Region. Berechnung des Peto-Odds Ratio, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen.
c: Zweiseitiger p-Wert (Gauß-Test)
d: Zu Monat 24 der Gesamtstudiendauer waren noch 70 % der Patienten in der Studie.
KI: Konfidenzintervall; n. c.: nicht berechnet; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; WHO-FK: World Health Organization-Funktionsklasse

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur eine RCT zum zu bewertenden Arzneimittel im Anwendungsgebiet vorliegt, konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

4.3.1.3.1.4 Hospitalisierung auf Grund der PH – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-30: Operationalisierung des Endpunkts Hospitalisierung auf Grund der PH

Studie	Operationalisierung
PATENT-1 und PATENT-2	Die Hospitalisierung war definiert als ein Ereignis „von besonderem Interesse“. Im Falle einer dauerhaften Verschlechterung der PH und damit einhergehender Hospitalisierung wurde dieses Ereignis beim ersten Auftreten im eCRF dokumentiert. Eine vorübergehende Verschlechterung des klinischen Status, der eine Hospitalisierung mit nur einer kurzzeitigen Gabe von intravenös verabreichten Diuretika, positiv inotropen Substanzen oder nicht invasiver Beatmung erforderlich machte, und der Patient innerhalb von 48 Stunden wieder entlassen werden konnte, wurde nicht als persistierend in Bezug auf die Definition eines Ereignisses von besonderem Interesse betrachtet.
eCRF: elektronischer Erhebungsbogen; PH: Pulmonale Hypertonie	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Hospitalisierung auf Grund der PH in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterhebe	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Basisstudie						
PATENT-1 (Woche 12)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Verlängerungsstudie						
PATENT-2 (Woche 24)	niedrig	ja[a]	ja[b]	ja	ja	niedrig
PATENT-2 (Monat 24)	hoch	nein	ja[b]	ja	ja	hoch

a: Während der 8-wöchigen Titrationsphase der Verlängerungsstudie (zu Woche 20 der Gesamtstudiendauer) waren die Patienten und Studienärzte verblindet.
b: Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips war nicht notwendig, da lediglich Daten des randomisierten Riociguat 1,0 - 2,5 mg Studienarms dargestellt wurden.
ITT: Intention-to-treat; PH: Pulmonale Hypertonie; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die PATENT-1 Studie und die verblindete Titrationsphase der PATENT-2 Studie (Woche 20) wurde jeweils ein niedriges Verzerrungspotenzial ermittelt. Die offene Erhaltungsphase der PATENT-2 Studie (Monat 24) weist ein hohes Verzerrungspotenzial auf. Der Endpunkt Hospitalisierung auf Grund der PH wurde in der PATENT-1 Studie verblindet und damit objektiv erhoben. In der PATENT-2 Studie erfolgte die Titrationsphase (Woche 20) verblindet, die Erhaltungsphase (Monat 24) war einarmig und offen. Die Auswertung erfolgte in der PATENT-1 Studie nach dem ITT-Prinzip. Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips war für die PATENT-2 Studie (Woche 24 und Monat 24) nicht notwendig, da lediglich Daten des randomisierten Riociguat 1,0 - 2,5 mg Studienarms dargestellt wurden. Sowohl für PATENT-1 (Woche 12) als auch PATENT-2 (Woche 24 und Monat 24) liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und keine sonstigen Aspekte vor. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Hospitalisierung auf Grund der PH ist somit für die PATENT-1 Studie und die verblindete Titrationsphase der PATENT-2 Studie (Woche 20) als niedrig einzustufen. Für den Endpunkt Hospitalisierung auf Grund der PH ergibt sich zum Zeitpunkt Monat 24 ein hohes Verzerrungspotenzial.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt Hospitalisierung auf Grund der PH aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Riociguat 1,0 - 2,5 mg**		**Placebo**		**Riociguat 1,0 - 2,5 mg vs. Placebo**	
Hospitalisierung auf Grund der PH	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Relatives Risiko/Peto-Odds Ratio[b] [95 %-KI]**	**p-Wert[c]**
Basisstudie						
PATENT-1 (Woche 12)	254	4 (1,6)	126	4 (3,2)	0,50 [0,13; 1,92]	0,310
Verlängerungsstudie[d]						
PATENT-1/2 (Woche 24)	254	8 (3,1)	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.
PATENT-1/2 (Monat 24)	254	25 (9,8)	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.

a: Anzahl Patienten: Intention-to-treat-Population der PATENT-1 Studie
b: Berechnung des RR mittels Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Region. Berechnung des Peto-Odds Ratio, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen.
c: Zweiseitiger p-Wert (Gauß-Test)
d: Zu Monat 24 der Gesamtstudiendauer waren noch 70 % der Patienten in der Studie.
KI: Konfidenzintervall; n. c.: nicht berechnet; PH: Pulmonale Hypertonie; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko

Für den Endpunkt Hospitalisierung auf Grund der PH liegt zum Zeitpunkt der Woche 12 kein signifikantes Ergebnis vor. Zum Zeitpunkt der Woche 12 wurde ein RR von 0,50 berechnet (1,6 % vs. 3,2 %; RR [95 %-KI]: 0,50 [0,13; 1,92]; p = 0,310) (Tabelle 4-32). Bis Woche 24 wurden acht Patienten (3,1 %) im Riociguat-Arm auf Grund der PH ins Krankenhaus eingeliefert, bis Monat 24 betrug die Anzahl der Patienten mit Hospitalisierung auf Grund der PH 25 (9,8 %).

Die geringe Zunahme an Hospitalisierungen auf Grund von PH wird durch die Ergebnisse der Long-term-safety-Population unterstützt (Tabelle 4-33).

Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt Hospitalisierung auf Grund der PH aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Long-term-safety-Population der PATENT-2 Studie)

Studie	**Riociguat 1,0 - 2,5 mg**		**Placebo**		**Riociguat 1,0 - 2,5 mg vs. Placebo**	
Hospitalisierung auf Grund der PH	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Relatives Risiko/Peto-Odds Ratio[b] [95 %-KI]**	**p-Wert[c]**
Verlängerungsstudie[d]						
PATENT-1/2 (Woche 24)	231	6 (2,6)	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.
PATENT-1/2 (Monat 24)	231	23 (10,0)	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.

a: Anzahl Patienten: Intention-to-treat-Population der Studie PATENT-1 in Woche 12 und der Studie PATENT-2 in Woche 24 und Monat 24.
b: Berechnung des RR mittels Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Region. Berechnung des Peto-Odds Ratio, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen.
c: Zweiseitiger p-Wert (Gauß-Test).
d: Zu Monat 24 der Gesamtstudiendauer waren noch 70 % der Patienten in der Studie.
KI: Konfidenzintervall; n. c.: nicht berechnet; PH: Pulmonale Hypertonie; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur eine RCT zum zu bewertenden Arzneimittel im Anwendungsgebiet vorliegt, konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

4.3.1.3.1.5 Verbesserung der Dyspnoe und des Ermüdungsempfindens gemäß Borg-Skala – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-34: Operationalisierung des Endpunkts Verbesserung der Dyspnoe und des Ermüdungsempfindens gemäß Borg-Skala

Studie	Operationalisierung
PATENT-1 und PATENT-2	Die Borg-Skala ist ein Bewertungsverfahren zur Einteilung des Schweregrads einer Dyspnoe. In den vorliegenden Studien wurden die Borg-Skalenwerte jeweils nach allen 6MWD-Tests erhoben. Hierzu wurde die Borg CR10-Skala, bzw. die modifizierte Borg Dyspnoe Skala verwendet. Mit der nachträglichen Änderung und nationalen Genehmigung zum Studienprotokoll (Amendment 3) wurde die modifizierte Borg Dyspnoe-Skala durch die Borg CR10-Skala® ersetzt. Um im Verlauf der Studie konsistent zu sein, behielten alle Patienten, die vor dem Protokoll Amendment 3 die modifizierte Borg Dyspnoe-Skala verwendeten, diese für die restliche Studienlaufzeit der PATENT-1 Studie sowie für die Verlängerungsstudie PATENT-2 bei. Den Patienten wurde vor Beginn des 6MWD-Tests in Landessprache die modifizierte Borg Dyspnoe-Skala bzw. Borg CR10-Skala erklärt (Anleitung und Fragebögen). Der Patient wurde gebeten, unmittelbar nach dem 6MWD-Test sein Ermüdungsempfinden und seine Atemnot mithilfe der für ihn relevanten Borg-Skala zu beschreiben. Sollte ein Patient beim Ausfüllen des Fragebogens Probleme haben, so wurde dem Patienten in neutraler Art und Weise der Fragebogen erklärt, ohne den Patienten zu beeinflussen. Eine Gegenüberstellung der beiden verwendeten Borg-Skala-Versionen sowie eine Darstellung der Relevanz der MID sind in Abschnitt 4.2.5.2.2 dargestellt. Ab Visite 2 musste der 6MWD-Test durch einen zweiten Beobachter durchgeführt werden, der nicht in den Titrationsprozess eingebunden war und der nicht etwaige Änderungen des Blutdrucks und des Herzschlags als unmittelbare Reaktion des Patienten auf die Verabreichung der Studienmedikation beobachten konnte. Dieser zweite Beobachter notierte auf einem separaten Arbeitsblatt die Testergebnisse, die von einer anderen Person in das eCRF übertragen wurden.

6MWD: 6-Minuten-Gehstrecke; eCRF: elektronischer Erhebungsbogen; MID: Minimal Clinically Important Difference

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Verbesserung der Dyspnoe und des Ermüdungsempfindens gemäß Borg-Skala in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterhebe	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Basisstudie						
PATENT-1 (Woche 12)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Verlängerungsstudie						
PATENT-2 (Woche 24)	niedrig	ja[a]	ja[b]	ja	ja	niedrig
PATENT-2 (Monat 24)	hoch	nein	ja[b]	ja	ja	hoch

a: Während der 8-wöchigen Titrationsphase der Verlängerungsstudie (zu Woche 20 der Gesamtstudiendauer) waren die Patienten und Studienärzte verblindet.
b: Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips war nicht notwendig, da lediglich Daten des randomisierten Riociguat 1,0 - 2,5 mg Studienarms dargestellt wurden.
ITT: Intention-to-treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die PATENT-1 Studie und die verblindete Titrationsphase der PATENT-2 Studie (Woche 20) wurde jeweils ein niedriges Verzerrungspotenzial ermittelt. Die offene Erhaltungsphase der PATENT-2 Studie (Monat 24) weist ein hohes Verzerrungspotenzial auf. Der Endpunkt Verbesserung der Dyspnoe und des Ermüdungsempfindens gemäß Borg-Skala wurde in der PATENT-1 Studie verblindet und damit objektiv erhoben. In der PATENT-2 Studie erfolgte die Titrationsphase (Woche 20) verblindet, die Erhaltungsphase (Monat 24) war einarmig und offen. Die Auswertung erfolgte in der PATENT-1 Studie nach dem ITT-Prinzip. Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips war für die PATENT-2 Studie (Woche 24 und Monat 24) nicht notwendig, da lediglich Daten des randomisierten Riociguat 1,0 - 2,5 mg Studienarms dargestellt wurden. Sowohl für PATENT-1 (Woche 12) als auch PATENT-2 (Woche 24 und Monat 24) liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und keine sonstigen Aspekte vor. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Verbesserung der Dyspnoe und des Ermüdungsempfindens gemäß Borg-Skala ist somit für die PATENT-1 Studie und die verblindete Titrationsphase der PATENT-2 Studie (Woche 20) als niedrig einzustufen. Für den Endpunkt Verbesserung der Dyspnoe und des Ermüdungsempfindens gemäß Borg-Skala ergibt sich zum Zeitpunkt Monat 24 ein hohes Verzerrungspotenzial.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-36: Responderanalysen mit einer MID von einem Punkt für den Endpunkt Verbesserung der Dyspnoe und des Ermüdungsempfindens gemäß Borg-Skala aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Riociguat 1,0 - 2,5 mg**		**Placebo**		**Riociguat 1,0 - 2,5 mg vs. Placebo**	
Verbesserung der Borg-Skala um mindestens einen Punkt	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Relatives Risiko/Peto-Odds Ratio[b] [95 %-KI]**	**p-Wert[c]**
Basisstudie						
PATENT-1 (Woche 12)	254	111 (43,7)	126	35 (27,8)	1,58 [1,16; 2,17]	0,004
Verlängerungsstudie[d]						
PATENT-1/2 (Woche 24)	254	104 (40,9)	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.
PATENT-1/2 (Monat 24)	254	90 (35,4)	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.
Ergänzende Analysen Riociguat vs. Kontrolle						
PATENT-1/2 (Woche 24, As Allocated)[e]	254	104 (40,9)	126	45 (35,7)	1,16 [0,88; 1,53]	0,291
PATENT-1/2 (Monat 24, Confirmed Response)[f]	254	86 (33,9)	126	35 (27,8)	1,23 [0,88; 1,71]	0,220

a: Anzahl Patienten: Intention-to-treat-Population der PATENT-1 Studie
b: Berechnung des RR mittels Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Region. Berechnung des Peto-Odds Ratio, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen.
c: Zweiseitiger p-Wert (Gauß-Test)
d: Zu Monat 24 der Gesamtstudiendauer waren noch mindestens 70 % der Patienten in der Studie.
e: Es wurden die realen 24-Wochen-Ergebnisse der Patienten des Riociguat-Arms der PATENT-1/PATENT-2 Studien verglichen mit den realen 24-Wochen-Ergebnissen der Patienten des Kontrollarms, welche in den letzten 12 dieser 24 Wochen in Form der PATENT-2 Studie ebenfalls Riociguat erhielten.
f: Es wurden jene Patienten als „confirmed responder" definiert, die sowohl zu Woche 12 als auch zu Woche 24 ansprachen. Seitens des Riociguat-Arms wurden die realen 24-Wochen-Ergebnisse der Patienten des Riociguat-Arms der PATENT-1/PATENT-2 Studien herangezogen. Für den Kontrollarm wurde hingegen die Annahme getroffen, dass sämtliche Patienten mit einer „response" zu Woche 12 diese auch zu Woche 24 gezeigt hätten.
KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal Clinically Important Difference; n. c.: nicht berechnet;
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko

Für den Endpunkt Verbesserung der Dyspnoe und des Ermüdungsempfindens gemäß Borg-Skala zeigt sich in der PATENT-1 Studie ein signifikanter Vorteil im Riociguat-Arm gegenüber dem Vergleichsarm. Der Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Borg-Skala um mindestens einen Punkt war im Riociguat-Arm signifikant höher als im Vergleichsarm (43,7 % vs. 27,8 %; RR [95 %-KI]: 1,58 [1,16; 2,17]; p = 0,004) (Tabelle 4-36). Zu Woche 24 wiesen noch 40,9% der Patienten im Riociguat-Arm eine Verbesserung der Borg-Skala um mindestens einen Punkt auf. 35,4 % der Patienten im Riociguat-Arm wiesen auch nach 24 Monaten noch eine Verbesserung der Dyspnoe und des Ermüdungsempfindens gemäß Borg-Skala um mindestens einen Punkt auf. Somit untermauern die Daten zu Monat 24 die Langzeitwirksamkeit von Riociguat.

Des Weiteren erfolgte die Überprüfung des Endpunkts Verbesserung der Dyspnoe und des Ermüdungsempfindens gemäß Borg-Skala über einen Zeitraum von 24 Wochen anhand von zwei Ansätzen (Tabelle 4-36). Bei beiden Ansätzen handelt es sich um konservative Berechnungen zu Ungunsten von Riociguat (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3). Der Ansatz „as allocated" zielt darauf ab, den Behandlungseffekt von Riociguat nach 24 Wochen zu schätzen, während die „confirmed response" darauf abzielt, die Robustheit der Behandlungseffekte aus Woche 12 über einen Zeitraum von 24 Wochen zu prüfen. Ist das Ergebnis signifikant, so gilt die Überlegenheit von Riociguat gegenüber dem Vergleichsarm über 24 Wochen als bestätigt. Anhand der Analyse „as allocated" wurde für den Endpunkt Verbesserung der Dyspnoe und des Ermüdungsempfindens gemäß Borg-Skala zu Woche 24 ein RR von 1,16 berechnet (40,9 % vs. 35,7 %; RR [95 %-KI]: 1,16 [0,88; 1,53]; p = 0,291). Für die Analyse zur „confirmed response" des Endpunkts Verbesserung der Dyspnoe und des Ermüdungsempfindens gemäß Borg-Skala wurde zu Woche 24 ein RR von 1,23 berechnet (33,9 % vs. 27,8 %; RR [95 %-KI]: 1,23 [0,88; 1,71]; p = 0,220).

Diese Beobachtung wird durch die Ergebnisse der Long-term-safety-Population unterstützt. Hier beträgt der Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Borg-Skala um mindestens einen Punkt 42,4 % zu Woche 24 und 36,4 % zu Monat 24 (Tabelle 4-37).

Tabelle 4-37: Responderanalysen mit einer MID von einem Punkt für den Endpunkt Verbesserung der Dyspnoe und des Ermüdungsempfindens gemäß Borg-Skala aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Long-term-safety-Population der PATENT-2 Studie)

Studie	**Riociguat 1,0 - 2,5 mg**		**Placebo**		**Riociguat 1,0 - 2,5 mg vs. Placebo**	
Verbesserung der Borg-Skala um mindestens einen Punkt	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Relatives Risiko/Peto-Odds Ratio[b] [95 %-KI]**	**p-Wert[c]**
Verlängerungsstudie[d]						
PATENT-1/2 (Woche 24)	231	98 (42,4)	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.
PATENT-1/2 (Monat 24)	231	84 (36,4)	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.

a: Anzahl Patienten: Intention-to-treat-Population der Studie PATENT-1 in Woche 12 und der Studie PATENT-2 in Woche 24 und Monat 24.
b: Berechnung des RR mittels Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Region. Berechnung des Peto-Odds Ratio, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen.
c: Zweiseitiger p-Wert (Gauß-Test)
d: Zu Monat 24 der Gesamtstudiendauer waren noch 70 % der Patienten in der Studie.
KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal Clinically Important Difference; n. c.: nicht berechnet;
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur eine RCT zum zu bewertenden Arzneimittel im Anwendungsgebiet vorliegt, konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden

4.3.1.3.1.6 Gesundheitszustand EQ-5D VAS Fragebogen – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-38: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitszustand EQ-5D VAS

Studie	Operationalisierung
PATENT-1 und PATENT-2	Der EQ-5D ist ein krankheitsübergreifender, validierter Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität (24). Die Operationalisierung innerhalb des vorliegenden Dossiers erfolgt als mittlere Änderung des EQ-5D VAS-Scores von Beginn der PATENT-1 Studie bis Woche 12 (PATENT-1) bzw. bis Woche 24 (PATENT-2) und Monat 24. Zur Einschätzung der klinischen Relevanz eines statistisch signifikanten Gruppenunterschiedes wird die standardisierte MWD in Form von Hedges' g berechnet. Der EQ-5D Fragebogen wurde zu Beginn der PATENT-1 Studie (Visite 0) und am Ende (Visite 6, nach 84 ± 2 Tagen) ausgefüllt bzw. bei vorzeitigem Abbruch der Studie und bei der 30-Tage-Sicherheitsnachbeobachtung (30 + 5 Tage). In der PATENT-2 Studie wurde der Fragebogen zu Beginn (Visite 6 der PATENT-1 Studie), nach Beendigung der verblindeten Titrationsphase in (Visite 5, 56 ± 2 Tage) und zu Visite 6 (84 ± 2 Tage) erhoben. Hatte ein Patient beim Ausfüllen des Fragebogens Probleme, so wurde dem Patienten in neutraler Art und Weise der Fragebogen erklärt, ohne den Patienten zu beeinflussen. Die Eingabe in das eCRF erfolgte durch das Studienpersonal. Ergänzend werden Responderanalysen mit einer MID von 10 durchgeführt. Die Darstellung der Relevanz der MID ist in Abschnitt 4.2.5.2.2beschrieben.
eCRF: elektronischer Erhebungsbogen; EQ-5D VAS: EuroQoL-5 Dimensions - Visuelle Analogskala; MID: Minimal Clinically Important Differnce; MWD: Mittelwertdifferenz	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterhebe	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Basisstudie						
PATENT-1 (Woche 12)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Verlängerungsstudie						
PATENT-2 (Woche 24)	niedrig	ja[a]	ja[b]	ja	ja	niedrig
PATENT-2 (Monat 24)	hoch	nein	ja[b]	ja	ja	hoch

a: Während der 8-wöchigen Titrationsphase der Verlängerungsstudie (zu Woche 20 der Gesamtstudiendauer) waren die Patienten und Studienärzte verblindet.
b: Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips war nicht notwendig, da lediglich Daten des randomisierten Riociguat 1,0 - 2,5 mg Studienarms dargestellt wurden.
EQ-5D VAS: EuroQoL-5 Dimensions.-.Visuelle Analogskala; ITT: Intention-to-treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die PATENT-1 Studie und die verblindete Titrationsphase der PATENT-2 Studie (Woche 20) wurde jeweils ein niedriges Verzerrungspotenzial ermittelt. Die offene Erhaltungsphase der PATENT-2 Studie (Monat 24) weist ein hohes Verzerrungspotenzial auf. Der Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) wurde in der PATENT-1 Studie verblindet und damit objektiv erhoben. In der PATENT-2 Studie erfolgte die Titrationsphase (Woche 20) verblindet, die Erhaltungsphase (Monat 24) war einarmig und offen. Die Auswertung erfolgte in der PATENT-1 Studie nach dem ITT-Prinzip. Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips war für die PATENT-2 Studie (Woche 24 und Monat 24) nicht notwendig, da lediglich Daten des randomisierten Riociguat 1,0 - 2,5 mg Studienarms dargestellt wurden. Sowohl für PATENT-1 (Woche 12) als auch PATENT-2 (Woche 24 und Monat 24) liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und keine sonstigen Aspekte vor. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ist somit für die PATENT-1 Studie und die verblindete Titrationsphase der PATENT-2 Studie (Woche 20) als niedrig einzustufen. Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ergibt sich zum Zeitpunkt Monat 24 ein hohes Verzerrungspotenzial.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie						**Riociguat 1,0 - 2,5 mg tid vs. Placebo**		
Zeitpunkt	**N[a]**	**N[b]**	**Mittelwert Baseline Messung (SD)**	**Mittelwert Erhebungszeitpunkt (SD)**	**Mittlere Veränderung von Baseline Messung zu Erhebungszeitpunkt (SE)**	**Mittelwertdifferenz[c] [95%-KI]**	**p-Wert[c]**	**Standardisierte Mittelwertdifferenz[d] [95%-KI]**
Basisstudie								
PATENT-1 Woche 12								
Riociguat 1,0 - 2,5 mg tid	254	250	61,4 (18,75)	65,0 (18,92)	3,6 (1,09)	4,40 [0,66; 8,14]	0,021	0,16 [-0,06; 0,37]
Placebo	126	123	63,3 (19,44)	61,9 (22,88)	-1,4 (2,05)			
Verlängerungsstudie[e]								
PATENT-1/2 Woche 24								
Riociguat 1,0 - 2,5 mg tid	254	250	61,4 (18,75)	69,3 (18,51)	7,9 (1,11)	n. c.	n. c.	n. c.
Placebo	126	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.			
PATENT-1/2 Monat 24								
Riociguat 1,0 - 2,5 mg tid	254	250	61,4 (18,75)	65,4 (25,12)	4,0 (1,61)	n. c.	n. c.	n. c.
Placebo	126	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.			
Ergänzende Analysen Riociguat vs. Kontrolle								
PATENT-1/2 (Woche 24, As Allocated)[f]								
Riociguat 1,0 - 2,5 mg tid	254	250	61,4 (18,75)	69,3 (18,51)	7,9 (1,11)	2,25 [-1,16; 5,67]	0,196	0,07 [-0,15; 0,28]
Placebo	126	123	63,3 (19,44)	68,0 (19,34)	4,7 (1,79)			

Studie						**Riociguat 1,0 - 2,5 mg tid vs. Placebo**		
Zeitpunkt	**N[a]**	**N[b]**	**Mittelwert Baseline Messung (SD)**	**Mittelwert Erhebungszeitpunkt (SD)**	**Mittlere Veränderung von Baseline Messung zu Erhebungszeitpunkt (SE)**	**Mittelwertdifferenz[c] [95%-KI]**	**p-Wert[c]**	**Standardisierte Mittelwertdifferenz[d] [95%-KI]**
PATENT-1/2 (Woche 24, Confirmed Response)[g]								
Riociguat 1,0 - 2,5 mg tid	254	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.
Placebo	126	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.			

a: Anzahl der Patienten: Intention-to-treat-Population der PATENT-1 Studie
b: Anzahl Patienten mit verfügbaren Daten für diese Analyse
c: Die Mittelwertdifferenz wurde mittels ANCOVA-Modell mit der Kovariaten Baseline VAS und den Haupteffekten Behandlungsgruppe und Region berechnet.
d: Hedges' g
e: Zu Monat 24 der Gesamtstudiendauer waren noch 70 % der Patienten in der Studie.
f: Es wurden die realen 24-Wochen-Ergebnisse der Patienten des Riociguat-Arms der PATENT-1/PATENT-2 Studien verglichen mit den realen 24-Wochen-Ergebnissen der Patienten des Kontrollarms, welche in den letzten 12 dieser 24 Wochen in Form der PATENT-2 Studie ebenfalls Riociguat erhielten.
g: Diese Analyse kann ausschließlich für kategoriale Variablen berechnet werden.
ANCOVA: Kovarianzanalyse; EQ-5D VAS: EuroQoL-5 Dimensions - Visuelle Analogskala; KI: Konfidenzintervall; n. c.: nicht berechnet; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; tid: dreimal täglich

Zu Woche 12 ist in der PATENT-1 Studie ein statistisch signifikanter Unterschied für den Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zugunsten von Riociguat zu beobachten (Tabelle 4-40). Der Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) 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 im Vergleichsarm um 1,4 Punkte gesunken (MWD = 4,40; 95 %-KI: [0,66; 8,14]; p = 0,021). Aussagen zur klinischen Relevanz lassen sich auf Basis des Hedges' g nicht ableiten. Der Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ist im Riociguat-Arm von der ersten Messung der PATENT-1 Studie bis Woche 24 (PATENT-2) im Mittel um 7,9 Punkte gestiegen und bis Monat 24 um 4,0 Punkte gestiegen. Somit stützen die Daten zu Monat 24 die Langzeitwirksamkeit von Riociguat.

Des Weiteren erfolgte die Überprüfung des Endpunkts Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) über einen Zeitraum von 24 Wochen anhand von der Analyse „as allocated" (Tabelle 4-40). Dabei handelt es sich um eine konservative Berechnung zu Ungunsten von Riociguat, die darauf abzielt den Behandlungseffekt von Riociguat nach 24 Wochen zu schätzen (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3). Basierend auf den Ergebnissen der „as allocated" Analyse ist der Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) von der ersten Messung der PATENT-1 Studie bis Woche 24 (PATENT-2) im Riociguat-Arm im Mittel um 7,9 Punkte und im Vergleichsarm um 4,7 Punkte gestiegen (MWD = 2,25; 95 %-KI: [-1,16; 5,67]; p = 0,196). Die standardisierte MWD (SMD) wurde über Hedges' g ermittelt (SMD = 0,07 (95 %-KI: [-0,15; 0,28]).

Diese Beobachtung wird durch die Ergebnisse der Long-term-safety-Population unterstützt. Zu Woche 24 beträgt der Anstieg des Gesundheitszustands EQ-5D VAS 8,5 Punkte und 4,7 Punkte zu Monat 24 (Tabelle 4-41).

Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Long-term-safety-Population der PATENT-2 Studie)

Studie						**Riociguat 1,0 - 2,5 mg tid vs. Placebo**		
Zeitpunkt	**N[a]**	**N[b]**	**Mittelwert Baseline Messung (SD)**	**Mittelwert Erhebungszeitpunkt (SD)**	**Mittlere Veränderung von Baseline Messung zu Erhebungszeitpunkt (SE)**	**Mittelwertdifferenz[c] [95%-KI]**	**p-Wert[c]**	**Standardisierte Mittelwertdifferenz[d] [95%-KI]**
Verlängerungsstudie[e]								
PATENT-1/2 Woche 24								
Riociguat 1,0 - 2,5 mg tid	231	227	62,4 (18,23)	70,9 (17,78)	8,5 (1,15)	n. c.	n. c.	n. c.
Placebo	109	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.			
PATENT-1/2 Monat 24								
Riociguat 1,0 - 2,5 mg tid	231	227	62,4 (18,23)	67,1 (24,68)	4,7 (1,68)	n. c.	n. c.	n. c.
Placebo	109	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.			

a: Anzahl der Patienten: Intention-to-treat-Population der Studie PATENT-1 in Woche 12 und der Studie PATENT-2 in Woche 24.
b: Anzahl Patienten mit verfügbaren Daten für diese Analyse.
c: Die Mittelwertdifferenz wurde mittels ANCOVA-Modell mit der Kovariaten Baseline VAS und den Haupteffekten Behandlungsgruppe und Region berechnet.
d: Hedges' g.
e: Zu Monat 24 der Gesamtstudiendauer waren noch 70 % der Patienten in der Studie.
ANCOVA: Kovarianzanalyse; EuroQoL-5 Dimensions - Visuelle Analogskala; KI: Konfidenzintervall; n. c.: nicht berechnet; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; tid: dreimal täglich

Als ergänzende Analyse werden im Folgenden die Ergebnisse der Responderanalysen mit einer MID von 10 dargestellt.

Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand EQ-5D VAS mit einer Verbesserung um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Riociguat 1,0 - 2,5 mg		Placebo		Riociguat 1,0 - 2,5 mg vs. Placebo	
EQ-5D VAS 10 Punkte	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/Peto-Odds Ratio[b] [95 %-KI]	p-Wert[c]
Basisstudie						
PATENT-1 (Woche 12)	254	94 (37,0)	126	38 (30,2)	1,23 [0,90; 1,67]	0,196
Verlängerungsstudie[d]						
PATENT-1/2 (Woche 24)	254	114 (44,9)	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.
PATENT-1/2 (Monat 24)	254	117 (46,1)	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.
Ergänzende Analysen Riociguat vs. Kontrolle						
PATENT-1/2 (Woche 24, As Allocated)[e]	254	114 (44,9)	126	52 (41,3)	1,08 [0,85; 1,38]	0,531
PATENT-1/2 (Woche 24, Confirmed Response)[f]	254	78 (30,7)	126	38 (30,2)	1,02 [0,74; 1,41]	0,904

a: Anzahl Patienten: Intention-to-treat-Population der PATENT-1 Studie.
b: Berechnung des RR mittels Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Region. Berechnung des Peto-Odds Ratio, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen.
c: Zweiseitiger p-Wert (Gauß-Test)
d: Zu Monat 24 der Gesamtstudiendauer waren noch 70 % der Patienten in der Studie.
e: Es wurden die realen 24-Wochen-Ergebnisse der Patienten des Riociguat-Arms der PATENT-1/PATENT-2 Studien verglichen mit den realen 24-Wochen-Ergebnissen der Patienten des Kontrollarms, welche in den letzten 12 dieser 24 Wochen in Form der PATENT-2 Studie ebenfalls Riociguat erhielten.
f: Es wurden jene Patienten als „confirmed responder" definiert, die sowohl zu Woche 12 als auch zu Woche 24 ansprachen. Seitens des Riociguat-Arms wurden die realen 24-Wochen-Ergebnisse der Patienten des Riociguat-Arms der PATENT-1/PATENT-2 Studien herangezogen. Für den Kontrollarm wurde hingegen die Annahme getroffen, dass sämtliche Patienten mit einer „response" zu Woche 12 diese auch zu Woche 24 gezeigt hätten.
EQ-5D VAS: EuroQoL-5 Dimensions - Visuelle Analogskala; KI: Konfidenzintervall; n. c.: nicht berechnet; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko

Zu Woche 12 erreichten mehr Patienten eine Verbesserung des Gesundheitszustands (EQ-5D VAS) um mindestens 10 Punkte im Riociguat-Arm gegenüber dem Vergleichsarm (37,0 % vs. 30,2 %; RR [95 %-KI]: 1,23 [0,90; 1,67]; p = 0,196) (Tabelle 4-42). Bei Patienten im Riociguat-Arm ist von Woche 12 bis Woche 24 eine weitere Verbesserung des Gesundheitszustands (EQ-5D VAS) um mindestens 10 Punkte zu beobachten. Der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 10 Punkte stieg von Woche 12 (37.0 %) auf 44,9 % zu Woche 24 an. 46,1 % der Patienten im Riociguat-Arm wiesen auch nach 24 Monaten noch eine Verbesserung des Gesundheitszustands (EQ-5D VAS) um mindestens 10 Punkte auf. Damit unterstützen die Daten zu Monat 24 die Langzeitwirksamkeit von Riociguat.

Des Weiteren erfolgte die Überprüfung des Endpunkts Verbesserung des Gesundheitszustands (EQ-5D VAS) um mindestens 10 Punkte über einen Zeitraum von 24 Wochen anhand von zwei Ansätzen (Tabelle 4-42). Bei beiden Ansätzen handelt es sich um konservative Berechnungen

zu Ungunsten von Riociguat (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3). Der Ansatz „as allocated“ zielt darauf ab, den Behandlungseffekt von Riociguat nach 24 Wochen zu schätzen, während die „confirmed response“ darauf abzielt, die Robustheit der Behandlungseffekte aus Woche 12 über einen Zeitraum von 24 Wochen zu prüfen. Ist das Ergebnis signifikant, so gilt die Überlegenheit von Riociguat gegenüber dem Vergleichsarm über 24 Wochen als bestätigt. Anhand der Analyse „as allocated“ wurde für den Endpunkt Verbesserung des Gesundheitszustands (EQ-5D VAS) um mindestens 10 Punkte zu Woche 24 ein RR von 1,08 berechnet (44,9 % vs. 41,3 %; RR [95 %-KI]: 1,08 [0,85; 1,38]; p = 0,531). Für die Analyse zur „confirmed response“ des Endpunkts Verbesserung des Gesundheitszustands (EQ-5D VAS) um mindestens 10 Punkte wurde zu Woche 24 ein RR von 1,02 berechnet (30,7 % vs. 30,2 %; RR [95 %-KI]: 1,02 [0,74; 1,41]; p = 0,904).

Die Analysen der Long-term-safety-Population zu Woche 24 und Monat 24 bekräftigen die Ergbnisse: im Riociguat-Studienarm kann zu Woche 24 eine Verbesserung des Gesundheitszustands (EQ-5D VAS) um mindestens 10 Punkte bei 47,2 % der Patienten beobachtet werden und dieser Effekt blieb bis Monat 24 erhalten (48,5 %) (Tabelle 4-43).

Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand EQ-5D VAS mit einer Verbesserung um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Long-term-safety-Population der PATENT-2 Studie)

Studie	**Riociguat 1,0 - 2,5 mg**		**Placebo**		**Riociguat 1,0 - 2,5 mg vs. Placebo**	
EQ-5D VAS 10 Punkte	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Relatives Risiko/Peto-Odds Ratio[b] [95 %-KI]**	**p-Wert[c]**
Verlängerungsstudie[d]						
PATENT-1/2 (Woche 24)	231	109 (47,2)	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.
PATENT-1/2 (Monat 24)	231	112 (48,5)	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.

a: Anzahl Patienten: Intention-to-treat-Population der Studie PATENT-1 in Woche 12 und der Studie PATENT-2 in Woche 24 und Monat 24
b: Berechnung des RR mittels Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Region. Berechnung des Peto-Odds Ratio, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen.
c: Zweiseitiger p-Wert (Gauß-Test)
d: Zu Monat 24 der Gesamtstudiendauer waren noch 70 % der Patienten in der Studie.
EQ-5D VAS: EuroQoL-5 Dimensions - Visuelle Analogskala; KI: Konfidenzintervall; n. c.: nicht berechnet; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur eine RCT zum zu bewertenden Arzneimittel im Anwendungsgebiet vorliegt, konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden

4.3.1.3.1.7 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-44: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Fragebogens Living with Pulmonary Hypertension (LPH)

Studie	Operationalisierung
PATENT-1 und PATENT-2	Zur Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde der Fragebogen Living with Pulmonary Hypertension (LPH) verwendet. Der LPH ist ein krankheitsspezifischer, validierter Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität (32). Jeder Patient sollte anhand einer 6-stufigen Likert-Skala bewerten, wie sehr jeder einzelne von 21 Aspekten ihn daran hindert, ein Leben entsprechend seiner Wünsche zu führen (0 = gar nicht; 5 = sehr stark). Es wird die Anzahl und der Anteil der Patienten, deren Summenscore sich im Beobachtungszeitraum um eine bestimmte Anzahl an Punkten verringert hat (entsprechend einer Verbesserung der Lebensqualität), angegeben. Für derartige Responderanalysen wurde eine MID von 7 Punkten (Gesamtscore) bzw. 3 Punkten (funktionellen Einschränkungen und psychologische Belastung) verwendet. Die Darstellung der Relevanz der MID ist in Abschnitt 4.2.5.2.2beschrieben. Der Fragebogen wurde zu Beginn der PATENT-1 Studie (Visite 0) und am Ende (Visite 6, nach 84 ± 2 Tagen) ausgefüllt bzw. bei vorzeitigem Abbruch der Studie und bei der 30-Tage-Sicherheitsnachbeobachtung (30 + 5 Tage). In der PATENT-2 Studie wurde der Fragebogen zu Beginn (Visite 6 der PATENT-1 Studie) und nach Beendigung der verblindeten Titrationsphase (Visite 5, 56 ± 2 Tage) erhoben. Hatte ein Patient beim Ausfüllen des Fragebogens Probleme, so wurde dem Patienten in neutraler Art und Weise der Fragebogen erklärt, ohne den Patienten zu beeinflussen. Die Eingabe in das eCRF erfolgte durch das Studienpersonal.
eCRF: elektronischer Erhebungsbogen; LPH: Living with Pulmonary Hypertension; MID: Minimal Clinically Important Difference	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterhebe	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Basisstudie						
PATENT-1 (Woche 12)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Verlängerungsstudie						
PATENT-2 (Woche 24)	niedrig	ja[a]	ja[b]	ja	ja	niedrig
PATENT-2 (Monat 24)	hoch	nein	ja[b]	ja	ja	hoch

a: Während der 8-wöchigen Titrationsphase der Verlängerungsstudie (zu Woche 20 der Gesamtstudiendauer) waren die Patienten und Studienärzte verblindet.
b: Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips war nicht notwendig, da lediglich Daten des randomisierten Riociguat 1,0 - 2,5 mg Studienarms dargestellt wurden.
ITT: Intention-to-treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die PATENT-1 Studie und die verblindete Titrationsphase der PATENT-2 Studie (Woche 20) wurde jeweils ein niedriges Verzerrungspotenzial ermittelt. Die offene Erhaltungsphase der PATENT-2 Studie (Monat 24) weist ein hohes Verzerrungspotenzial auf. Der Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der PATENT-1 Studie verblindet und damit objektiv erhoben. In der PATENT-2 Studie erfolgte die Titrationsphase (Woche 20) verblindet, die Erhaltungsphase (Monat 24) war einarmig und offen. Die Auswertung erfolgte in der PATENT-1 Studie nach dem ITT-Prinzip. Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips war für die PATENT-2 Studie (Woche 24 und Monat 24) nicht notwendig, da lediglich Daten des randomisierten Riociguat 1,0 - 2,5 mg Studienarms dargestellt wurden. Sowohl für PATENT-1 (Woche 12) als auch PATENT-2 (Woche 24 und Monat 24) liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und keine sonstigen Aspekte vor. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist somit für die PATENT-1 Studie und die verblindete Titrationsphase der PATENT-2 Studie (Woche 20) als niedrig einzustufen. Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich zum Zeitpunkt Monat 24 ein hohes Verzerrungspotenzial.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

LPH-Gesamtscore

Tabelle 4-46: Responderanalysen mit einer MID von 7 Punkten für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (LPH-Gesamtscore) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Riociguat 1,0 - 2,5 mg		Placebo		Riociguat 1,0 - 2,5 mg vs. Placebo	
Veränderung der Lebensqualität: LPH-Gesamtscore ≤ -7	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/Peto-Odds Ratio[b] [95 %-KI]	p-Wert[c]
Basisstudie						
PATENT-1 (Woche 12)	254	105 (41,3)	126	37 (29,4)	1,42 [1,04; 1,93]	0,025
Verlängerungsstudie[d]						
PATENT-1/2 (Woche 24)	254	132 (52,0)	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.
PATENT-1/2 (Monat 24)	254	122 (48,0)	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.
Ergänzende Analysen Riociguat vs. Kontrolle						
PATENT-1/2 (Woche 24, As Allocated)[e]	254	132 (52,0)	126	43 (34,1)	1,53 [1,17; 2,00]	0,002
PATENT-1/2 (Monat 24, Confirmed Response)[f]	254	91 (35,8)	126	37 (29,4)	1,24 [0,90; 1,70]	0,183

a: Anzahl Patienten: Intention-to-treat-Population der PATENT-1 Studie.
b: Berechnung des RR mittels Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Region. Berechnung des Peto-Odds Ratio, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen.
c: Zweiseitiger p-Wert (Gauß-Test)
d: Zu Monat 24 der Gesamtstudiendauer waren noch mindestens 70 % der Patienten in der Studie.
e: Es wurden die realen 24-Wochen-Ergebnisse der Patienten des Riociguat-Arms der PATENT-1/PATENT-2 Studien verglichen mit den realen 24-Wochen-Ergebnissen der Patienten des Kontrollarms, welche in den letzten 12 dieser 24 Wochen in Form der PATENT-2 Studie ebenfalls Riociguat erhielten.
f: Es wurden jene Patienten als „confirmed responder" definiert, die sowohl zu Woche 12 als auch zu Woche 24 ansprachen. Seitens des Riociguat-Arms wurden die realen 24-Wochen-Ergebnisse der Patienten des Riociguat-Arms der PATENT-1/PATENT-2 Studien herangezogen. Für den Kontrollarm wurde hingegen die Annahme getroffen, dass sämtliche Patienten mit einer „response" zu Woche 12 diese auch zu Woche 24 gezeigt hätten.
KI: Konfidenzintervall; LPH: Living with Pulmonary Hypertension; MID: Minimal Clinically Important Difference; n. c.: nicht berechnet; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (LPH-Gesamtscore) zeigt sich für Patienten in der PATENT-1 Studie ein signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Riociguat (Tabelle 4-46). Der Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (LPH-Gesamtscore) um mindestens 7 Punkte ist im Riociguat-Arm höher als im Vergleichsarm (41,3 % vs. 29,4 %; RR [95 %-KI]: 1,42 [1,04; 1,93]; p = 0,025). Bei Patienten des Riociguat-Arms ist von Woche 12 bis Woche 24 eine weitere Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (LPH-Gesamtscore) zu beobachten: während sich zu Woche 12 41,3 % der Patienten im Riociguat-Arm um mindesten 7 Punkte verbesserten, stieg der Anteil bis Woche 24 auf 52,0 % an. 48,0 % der Patienten im Riociguat-Arm weisen auch nach 24 Monaten noch eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (LPH-

Gesamtscore) um mindestens 7 Punkte auf. Somit unterstützen die Daten zu Monat 24 die Langzeitwirksamkeit von Riociguat.

Des Weiteren erfolgte die Überprüfung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität (LPH-Gesamtscore) über einen Zeitraum von 24 Wochen anhand von zwei Ansätzen (Tabelle 4-46). Bei beiden Ansätzen handelt es sich um konservative Berechnungen zu Ungunsten von Riociguat (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3). Der Ansatz „as allocated" zielt darauf ab, den Behandlungseffekt von Riociguat nach 24 Wochen zu schätzen, während die „confirmed response" darauf abzielt, die Robustheit der Behandlungseffekte aus Woche 12 über einen Zeitraum von 24 Wochen zu prüfen. Ist das Ergebnis signifikant, so gilt die Überlegenheit von Riociguat gegenüber dem Vergleichsarm über 24 Wochen als bestätigt. Anhand der Analyse „as allocated" wurde für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (LPH-Gesamtscore) zu Woche 24 ein RR von 1,53 zugunsten von Riociguat berechnet (52,0 % vs. 34,1 %; RR [95 %-KI]: 1,53 [1,17; 2,00]; p = 0,002). Für die Analyse zur „confirmed response" des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität (LPH-Gesamtscore) wurde zu Woche 24 ein RR von 1,24 berechnet (35,8 % vs. 29,4 %; RR [95 %-KI]: 1,24 [0,90; 1,70]; p = 0,183).

Diese Beobachtung wird durch die Ergebnisse der Long-term-safety-Population unterstützt. Hier beträgt der Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (LPH-Gesamtscore) um mindestens 7 Punkte zu Woche 24 54,5 % und zu Monat 24 50,2 % (Tabelle 4-47).

Tabelle 4-47: Responderanalysen mit einer MID von 7 Punkten für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (LPH-Gesamtscore) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Long-term-safety-Population der PATENT-2 Studie)

Studie	**Riociguat 1,0 - 2,5 mg**		**Placebo**		**Riociguat 1,0 - 2,5 mg vs. Placebo**	
Veränderung der Lebensqualität: LPH-Gesamtscore ≤ -7	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Relatives Risiko/Peto-Odds Ratio[b] [95 %-KI]**	**p-Wert[c]**
Verlängerungsstudie[d]						
PATENT-1/2 (Woche 24)	231	126 (54,5)	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.
PATENT-1/2 (Monat 24)	231	116 (50,2)	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.

a: Anzahl Patienten: Intention-to-treat-Population der Studie PATENT-1 in Woche 12 und der Studie PATENT-2 in Woche 24 und Monat 24
b: Berechnung des RR mittels Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Region. Berechnung des Peto-Odds Ratio, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen.
c: Zweiseitiger p-Wert (Gauß-Test)
d: Zu Monat 24 der Gesamtstudiendauer waren noch 70 % der Patienten in der Studie.
KI: Konfidenzintervall; LPH: Living with Pulmonary Hypertension; MID: Minimal Clinically Important Difference; n. c.: nicht berechnet; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko

LPH Emotionaler Subscore

Tabelle 4-48: Responderanalysen mit einer MID von 3 Punkten für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Emotionaler Subscore) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Riociguat 1,0 - 2,5 mg		Placebo		Riociguat 1,0 - 2,5 mg vs. Placebo	
Veränderung der Lebensqualität: LPH Emotionaler Subscore ≤ -3	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Relatives Risiko/Peto-Odds Ratio[b] [95 %-KI]**	**p-Wert[c]**
Basisstudie						
PATENT-1 (Woche 12)	254	88 (34,6)	126	39 (31,0)	1,12 [0,82; 1,53]	0,475
Verlängerungsstudie[d]						
PATENT-1/2 (Woche 24)	254	104 (40,9)	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.
PATENT-1/2 (Monat 24)	254	95 (37,4)	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.

a: Anzahl Patienten: Intention-to-treat-Population der PATENT-1 Studie.
b: Berechnung des RR mittels Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Region. Berechnung des Peto-Odds Ratio, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen.
c: Zweiseitiger p-Wert (Gauß-Test).
d: Zu Monat 24 der Gesamtstudiendauer waren noch 70 % der Patienten in der Studie.
KI: Konfidenzintervall; LPH: Living with Pulmonary Hypertension; MID: Minimal Clinically Important Difference; n. c.: nicht berechnet; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Emotionaler Subscore) zeigt sich in der PATENT-1 Studie kein statistisch signifikanter Unterschied für die Behandlung mit Riociguat gegenüber dem Vergleichsarm (Tabelle 4-48). Der Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Emotionaler Subscore) um mindestens 3 Punkte ist im Riociguat-Arm höher als im Vergleichsarm (4,6 % vs. 31,0 %; RR [95 %-KI]: 1,12 [0,82; 1,53]; p = 0,475). Bei Patienten des Riociguat-Arms ist von Woche 12 bis Woche 24 eine weitere Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Emotionaler Subscore) zu beobachten: während sich zu Woche 12 34,6 % der Patienten im Riociguat-Arm um mindesten 3 Punkte verbesserten, stieg der Anteil bis Woche 24 auf 40,9 % an. 37,4 % der Patienten im Riociguat-Arm weisen auch nach 28 Monaten noch eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Emotionaler Subscore) um mindestens 3 Punkte auf. Somit stützen die Daten zu Monat 24 die Langzeitwirksamkeit von Riociguat.

Diese Beobachtung wird durch die Ergebnisse der Long-term-safety-Population unterstützt. Hier beträgt der Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Emotionaler Subscore) um mindestens 3 Punkte zu Woche 24 43,7 % und zu Monat 24 39,8 % (Tabelle 4-49).

Tabelle 4-49: Responderanalysen mit einer MID von 3 Punkten für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Emotionaler Subscore) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Long-term-Safety-Population der PATENT-2 Studie)

Studie	**Riociguat 1,0 - 2,5 mg**		**Placebo**		**Riociguat 1,0 - 2,5 mg vs. Placebo**	
Veränderung der Lebensqualität: LPH Emotionaler Subscore ≤ -3	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Relatives Risiko/Peto-Odds Ratio[b] [95 %-KI]**	**p-Wert[c]**
Verlängerungsstudie[d]						
PATENT-1/2 (Woche 24)	231	101 (43,7)	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.
PATENT-1/2 (Monat 24)	231	92 (39,8)	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.

a: Anzahl Patienten: Intention-to-treat-Population der Studie PATENT-1 in Woche 12 und der Studie PATENT-2 in Woche 24 und Monat 24
b: Berechnung des RR mittels Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Region. Berechnung des Peto-Odds Ratio, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen.
c: Zweiseitiger p-Wert (Gauß-Test)
d: Zu Monat 24 der Gesamtstudiendauer waren noch 70 % der Patienten in der Studie.
KI: Konfidenzintervall; LPH: Living with Pulmonary Hypertension; MID: Minimal Clinically Important Difference; n. c.: nicht berechnet; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko

LPH Physischer Subscore

Tabelle 4-50: Responderanalysen mit einer MID von 3 Punkten für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Physischer Subscore) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Riociguat 1,0 - 2,5 mg**		**Placebo**		**Riociguat 1,0 - 2,5 mg vs. Placebo**	
Veränderung der Lebensqualität: LPH Physischer Subscore ≤ -3	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Relatives Risiko/Peto-Odds Ratio[b] [95 %-KI]**	**p-Wert[c]**
Basisstudie						
PATENT-1 (Woche 12)	254	125 (49,2)	126	37 (29,4)	1,69 [1,25; 2,27]	< 0,001
Verlängerungsstudie[d]						
PATENT-1/2 (Woche 24)	254	135 (53,1)	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.
PATENT-1/2 (Monat 24)	254	127 (50,0)	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.
Ergänzende Analysen Riociguat vs. Kontrolle						
PATENT-1/2 (Woche 24, As Allocated)[e]	254	135 (53,1)	126	45 (35,7)	1,48 [1,14; 1,91]	0,003
PATENT-1/2 (Monat 24, Confirmed Response)[f]	254	101 (39,8)	126	37 (29,4)	1,37 [1,01; 1,86]	0,046

Studie	Riociguat 1,0 - 2,5 mg		Placebo		Riociguat 1,0 - 2,5 mg vs. Placebo	
Veränderung der Lebensqualität: LPH Physischer Subscore ≤ -3	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Relatives Risiko/Peto-Odds Ratio[b] [95 %-KI]**	**p-Wert[c]**
a: Anzahl Patienten: Intention-to-treat-Population der PATENT-1 Studie b: Berechnung des RR mittels Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Region. Berechnung des Peto-Odds Ratio, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen. c: Zweiseitiger p-Wert (Gauß-Test) d: Zu Monat 24 der Gesamtstudiendauer waren noch mindestens 70 % der Patienten in der Studie. e: Es wurden die realen 24-Wochen-Ergebnisse der Patienten des Riociguat-Arms der PATENT-1/PATENT-2 Studien verglichen mit den realen 24-Wochen-Ergebnissen der Patienten des Kontrollarms, welche in den letzten 12 dieser 24 Wochen in Form der PATENT-2 Studie ebenfalls Riociguat erhielten. f: Es wurden jene Patienten als „confirmed responder“ definiert, die sowohl zu Woche 12 als auch zu Woche 24 ansprachen. Seitens des Riociguat-Arms wurden die realen 24-Wochen-Ergebnisse der Patienten des Riociguat-Arms der PATENT-1/PATENT-2 Studien herangezogen. Für den Kontrollarm wurde hingegen die Annahme getroffen, dass sämtliche Patienten mit einer „response“ zu Woche 12 diese auch zu Woche 24 gezeigt hätten. 6MWD: 6-Minuten-Gehstrecke; KI: Konfidenzintervall; LPH: Living with Pulmonary Hypertension; MID: Minimal Clinically Important Difference; n. c.: nicht berechnet; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko						

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Physischen Subscore) zeigt sich in der PATENT-1 Studie ein signifikanter Vorteil von Riociguat gegenüber dem Vergleichsarm (Tabelle 4-50). Der Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Physischer Subscore) um mindestens 3 Punkte ist im Riociguat-Arm höher als im Vergleichsarm (49,2 % vs. 29,4 %; RR [95 %-KI]: 1,69 [1,25; 2,27]; p < 0,001). Bei Patienten des Riociguat-Arms ist von Woche 12 bis Woche 24 eine weitere Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Physischer Subscore) zu beobachten: während sich zu Woche 12 49,2 % der Patienten im Riociguat-Arm um mindesten 3 Punkte verbesserten, stieg der Anteil bis Woche 24 auf 53,1 % an. 50,0 % der Patienten im Riociguat-Arm wiesen auch nach 24 Monaten noch eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Physischer Subscore) um mindestens 3 Punkte auf. Somit untermauern die Daten zu Monat 24 die Langzeitwirksamkeit von Riociguat.

Des Weiteren erfolgte die Überprüfung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Physischer Subscore) über einen Zeitraum von 24 Wochen anhand von zwei Ansätzen (Tabelle 4-50). Bei beiden Ansätzen handelt es sich um konservative Berechnungen zu Ungunsten von Riociguat (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3). Der Ansatz „as allocated“ zielt darauf ab, den Behandlungseffekt von Riociguat nach 24 Wochen zu schätzen, während die „confirmed response“ darauf abzielt, die Robustheit der Behandlungseffekte aus Woche 12 über einen Zeitraum von 24 Wochen zu prüfen. Ist das Ergebnis signifikant, so gilt die Überlegenheit von Riociguat gegenüber dem Vergleichsarm über 24 Wochen als bestätigt. Anhand der Analyse „as allocated“ wurde für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Physischer Subscore) zu Woche 24 ein RR von 1,48 zugunsten von Riociguat berechnet (53,1 % vs. 35,7 %; RR [95 %-KI]: 1,48 [1,14; 1,91]; p = 0,003). Für die Analyse zur „confirmed response“ des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Physischer Subscore) wurde zu

Woche 24 ein RR von 1,37 zugunsten von Riociguat berechnet (39,8 % vs. 29,4 %; RR [95 %-KI]: 1,37 [1,01; 1,86]; p = 0,046).

Diese Beobachtung wird durch die Ergebnisse der Long-term-safety-Population unterstützt. Hier beträgt der Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Physischer Subscore) um mindestens 3 Punkte zu Woche 24 56,7 % und zu Monat 24 53,2 % (Tabelle 4-51).

Tabelle 4-51: Responderanalysen mit einer MID von 3 Punkten für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Physischer Subscore) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Long-term-Safety-Population der PATENT-2 Studie)

Studie	**Riociguat 1,0 - 2,5 mg**		**Placebo**		**Riociguat 1,0 - 2,5 mg vs. Placebo**	
Veränderung der Lebensqualität: LPH Physischer Subscore ≤ -3	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Relatives Risiko/Peto-Odds Ratio[b] [95 %-KI]**	**p-Wert[c]**
Verlängerungsstudie[d]						
PATENT-1/2 (Woche 24)	231	131 (56,7)	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.
PATENT-1/2 (Monat 24)	231	123 (53,2)	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.

a: Anzahl Patienten: Intention-to-treat-Population der Studie PATENT-1 in Woche 12 und der Studie PATENT-2 in Woche 24 und Monat 24.
b: Berechnung des RR mittels Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Region. Berechnung des Peto-Odds Ratio, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen.
c: Zweiseitiger p-Wert (Gauß-Test).
d: Zu Monat 24 der Gesamtstudiendauer waren noch 70 % der Patienten in der Studie.
KI: Konfidenzintervall; LPH: Living with Pulmonary Hypertension; MID: Minimal Clinically Important Difference; n. c.: nicht berechnet; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur eine RCT zum zu bewertenden Arzneimittel im Anwendungsgebiet vorliegt, konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

4.3.1.3.1.8 Unerwünschte Ereignisse – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-52: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
PATENT-1 und PATENT-2	Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses. Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, wurden in die Safety-Analyse eingeschlossen. Alle unerwünschten Ereignisse wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 19.0) kodiert. Als therapiebedingte unerwünschte Ereignisse wurden jene betrachtet, die im Zeitraum ab Randomisierung bis zwei Tage nach Einnahme der letzten Studienmedikation auftraten. Daher werden primär alle unerwünschten Ereignisse dargestellt, die bis zu zwei Tage nach der jeweiligen Behandlungsphase auftraten. Ergänzend werden alle unerwünschten Ereignisse, die drei bis 30 Tage nach Behandlungsende auftraten, ausgewertet. Folgende Kategorien unerwünschter Ereignisse wurden zusammengefasst: - Unerwünschte Ereignisse gesamt - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse - Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Hypotonie, Hämorrhagie, Synkope) - Spezifische unerwünschte Ereignisse: Unerwünschte Ereignisse nach SOC. Es werden jeweils die Anzahl und der Anteil an Patienten mit mindestens einem UE betrachtet.
MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterhebe	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Basisstudie						
PATENT-1 (Woche 12)	niedrig	ja	ja[a]	ja	ja	niedrig
Verlängerungsstudie						
PATENT-2 (Woche 24)	niedrig	ja[b]	ja[c]	ja	ja	niedrig
PATENT-2 (Monat 24)	hoch	nein	ja[c]	ja	ja	hoch

a: Die Safety-Population entspricht der ITT-Population und umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation in PATENT-1 verabreicht bekommen haben.
b: Während der 8-wöchigen Titrationsphase der Verlängerungsstudie (zu Woche 20 der Gesamtstudiendauer) waren die Patienten und Studienärzte verblindet.
c: Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips war nicht notwendig, da lediglich Daten des randomisierten Riociguat 1,0 - 2,5 mg Studienarms dargestellt wurden.
ITT: Intention-to-treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die PATENT-1 Studie und die verblindete Titrationsphase der PATENT-2 Studie (Woche 20) wurde jeweils ein niedriges Verzerrungspotenzial ermittelt. Die offene Erhaltungsphase der PATENT-2 Studie (Monat 24) weist ein hohes Verzerrungspotenzial auf. Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse wurde in der PATENT-1 Studie verblindet und damit objektiv erhoben. In der PATENT-2 Studie erfolgte die Titrationsphase (Woche 20) verblindet, die Erhaltungsphase (Monat 24) war einarmig und offen. Die Safety-Population entspricht der ITT-Population. Die Auswertung erfolgte in der PATENT-1 Studie nach dem ITT-Prinzip. Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips war für die PATENT-2 Studie (Woche 24 und Monat 24) nicht notwendig, da lediglich Daten des randomisierten Riociguat 1,0 - 2,5 mg Studienarms dargestellt wurden. Sowohl für PATENT-1 (Woche 12) als auch PATENT-2 (Woche 24 und Monat 24) liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und keine sonstigen Aspekte vor. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse ist somit für die PATENT-1 Studie und die verblindete Titrationsphase der PATENT-2 Studie (Woche 20) als niedrig einzustufen. Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse ergibt sich zum Zeitpunkt Monat 24 ein hohes Verzerrungspotenzial.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Im Folgenden werden zunächst alle unerwünschten Ereignisse berichtet, die bis zwei Tage nach Behandlungsende auftraten. Hier gilt ein Zusammenhang zur Studienmedikation als wahrscheinlich.

Des Weiteren wurden unerwünschte Ereignisse erfasst, die bis 30 Tage nach Behandlungsende auftraten. Bei unerwünschten Ereignissen, die mehr als zwei Tage nach Behandlungsende auftraten ist der Zusammenhang zur Studienmedikation laut CSR nicht gegeben. Nichtsdestotrotz werden unerwünschte Ereignisse, die zwischen drei und 30 Tagen nach Behandlungsende auftraten, ergänzend dargestellt.

Unerwünschte Ereignisse gesamt

Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (bis zwei Tage nach Behandlungsende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Riociguat 1,0 - 2,5 mg**		**Placebo**		**Riociguat 1,0 - 2,5 mg vs. Placebo**	
Unerwünschte Ereignisse gesamt	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Relatives Risiko/Peto-Odds Ratio[b] [95 %-KI]**	**p-Wert[b]**
Basisstudie						
PATENT-1 (Woche 12)	254	227 (89,4)	126	108 (85,7)	1,04 [0,96; 1,13]	0,324
Verlängerungsstudie[d]						
PATENT-1/2 (Woche 24)	254	243 (95,7)	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.
PATENT-1/2 (Monat 24)	254	250 (98,4)	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.
Ergänzende Analysen Riociguat vs. Kontrolle[e]						
PATENT-1/2 (Woche 24)	254	243 (95,7)	126	108 (85,7)	1,12 [1,03; 1,20]	0,005

a: Anzahl Patienten: Safety-Population der PATENT-1 Studie
b: Berechnung des RR mittels Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Region. Berechnung des Peto-Odds Ratio, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen.
c: Zweiseitiger p-Wert (Gauß-Test)
d: Zu Monat 24 der Gesamtstudiendauer waren noch mindestens 70 % der Patienten in der Studie.
e: Für die Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse gingen im ursprünglichen Riociguat-Arm jeweils die bis Woche 24 tatsächlich beobachteten Patienten mit Ereignis ein, während im Kontrollarm angenommen wurde, dass zwischen Woche 12 und Woche 24 keine Patienten mit Ereignis hinzukamen.
KI: Konfidenzintervall; n. c.: nicht berechnet; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko

Zu Woche 12 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (bis zwei Tage nach Behandlungsende) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-54). Für 89,4 % der Patienten im Riociguat-Arm wurde zu Woche 12 ein unerwünschtes Ereignis (bis zwei Tage nach Behandlungsende) dokumentiert im Vergleich zu 85,7 % der Patienten im Vergleichsarm (89,4 % vs. 85,7 %; RR [95 %-KI]: 1,04 [0,96; 1,13]; p = 0,324). Zu Woche 24 und Monat 24 nahmen die unerwünschten Ereignisse (bis zwei Tage

nach Behandlungsende) im Riociguat-Arm erwartungsgemäß zu. Diese Beobachtung wird durch die Analyse der Long-term-safety-Population bestätigt (Tabelle 4-55).

Zudem soll die Übertragbarkeit der Therapieeffekte von Woche 12 auf den Zeitpunkt Woche 24 untersucht werden. Dazu wird anhand der vorhandenen Daten zu Woche 24 die Robustheit der Ergebnisse aus Woche 12 überprüft (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3). Zeigen die Effektschätzer zu Woche 12 und Woche 24 in die gleiche Richtung, so gilt die Robustheit als bestätigt. Für die maximal konservative Analyse des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse Gesamt wurde zu Woche 24 ein RR von 1,12 berechnet (95,7 % vs. 85,7 %; RR [95 %-KI]: 1,12 [1,03; 1,20]; p = 0,005). Auf Grund der konservativen Berechnung zu Ungunsten von Riociguat (Worst-case-Analyse) zu Woche 24 kann aus der Signifikanz des p-Wertes jedoch nicht abgeleitet werden, dass zu Woche 24 ein Nachteil von Riociguat vorliegt.

Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (bis zwei Tage nach Behandlungsende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Long-term-safety-Population der PATENT-2 Studie)

Studie	**Riociguat 1,0 - 2,5 mg**		**Placebo**		**Riociguat 1,0 - 2,5 mg vs. Placebo**	
Unerwünschte Ereignisse gesamt	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Relatives Risiko/Peto-Odds Ratio[b] [95 %-KI]**	**p-Wert[b]**
Verlängerungsstudie[d]						
PATENT-1/2 (Woche 24)	231	221 (95,7)	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.
PATENT-1/2 (Monat 24)	231	228 (98,7)	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.

a: Anzahl Patienten: Safety-Population der Studie PATENT-1 zu Woche 12 bzw. Long-term-safety-Population der Studie PATENT-2 zu Woche 24 und zu Monat 24
b: Berechnung des RR mittels Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Region. Berechnung des Peto-Odds Ratio, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen.
c: Zweiseitiger p-Wert (Gauß-Test)
d: Zu Monat 24 der Gesamtstudiendauer waren noch 70 % der Patienten in der Studie.
KI: Konfidenzintervall; n. c.: nicht berechnet; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (drei bis 30 Tage nach Behandlungsende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Riociguat 1,0 - 2,5 mg**		**Placebo**		**Riociguat 1,0 - 2,5 mg vs. Placebo**	
Unerwünschte Ereignisse gesamt	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Relatives Risiko/Peto-Odds Ratio[b] [95 %-KI]**	**p-Wert[b]**
Basisstudie						
PATENT-1 (Woche 12)	254	9 (3,5)	126	7 (5,6)	0,64 [0,24; 1,67]	0,361
Verlängerungsstudie[c]						
PATENT-1/2 (Woche 24)	254	12 (4,7)	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.
PATENT-1/2 (Monat 24)	254	22 (8,7)	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.

a: Anzahl Patienten: Safety-Population der PATENT-1 Studie.
b: Berechnung des Peto-Odds Ratio, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen.
c: Zu Monat 24 der Gesamtstudiendauer waren noch mindestens 70 % der Patienten in der Studie.
KI: Konfidenzintervall; n. c.: nicht berechnet; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Zu Woche 12 traten im Riociguat-Arm prozentual weniger Unerwünschte Ereignisse gesamt (drei bis 30 Tage nach Behandlungsende) im Riociguat–Arm auf als im Vergleichsarm (3,5 % vs. 5,6 %; RR [95 %-KI]: 0,64 [0,24; 1,67]; p = 0,361) (Tabelle 4-56). Zu Woche 24 und Monat 24 wurden erwartungsgemäß weitere unerwünschte Ereignisse (drei bis 30 Tage nach Behandlungsende) im Riociguat-Arm beobachtet.

Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (bis zwei Tage nach Behandlungsende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Riociguat 1,0 - 2,5 mg		Placebo		Riociguat 1,0 - 2,5 mg vs. Placebo	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/Peto-Odds Ratio[b] [95 %-KI]	p-Wert[c]
Basisstudie						
PATENT-1 (Woche 12)	254	29 (11,4)	126	23 (18,3)	0,63 [0,38; 1,04]	0,068
Verlängerungsstudie[d]						
PATENT-1/2 (Woche 24)	254	64 (25,2)	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.
PATENT-1/2 (Monat 24)	254	131 (51,6)	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.
Ergänzende Analysen Riociguat vs. Kontrolle[e]						
PATENT-1/2 (Woche 24)	254	64 (25,2)	126	23 (18,3)	1,38 [0,90; 2,11]	0,138

a: Anzahl Patienten: Safety-Population der PATENT-1 Studie
b: Berechnung des RR mittels Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Region. Berechnung des Peto-Odds Ratio, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen.
c: Zweiseitiger p-Wert (Gauß-Test)
d: Zu Monat 24 der Gesamtstudiendauer waren noch mindestens 70 % der Patienten in der Studie.
e: Für die Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse gingen im ursprünglichen Riociguat-Arm jeweils die bis Woche 24 tatsächlich beobachteten Patienten mit Ereignis ein, während im Kontrollarm angenommen wurde, dass zwischen Woche 12 und Woche 24 keine Patienten mit Ereignis hinzukamen.
KI: Konfidenzintervall; n. c.: nicht berechnet; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko

Zu Woche 12 zeigt sich ein numerischer Vorteil für die Therapie mit Riociguat hinsichtlich des Endpunkts Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (bis zwei Tage nach Behandlungsende) gegenüber dem Vergleichsarm (Tabelle 4-57). Für 11,4 % der Patienten im Riociguat-Arm wurde zu Woche 12 ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (bis zwei Tage nach Behandlungsende) dokumentiert im Vergleich zu 18,3 % der Patienten im Vergleichsarm (11, % vs. 18,3; RR [95 %-KI]: 0,63 [0,38; 1,04]; p = 0,068). Zu Woche 24 und Monat 24 nahmen die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (bis zwei Tage nach Behandlungsende) im Riociguat-Arm erwartungsgemäß zu. Diese Beobachtung wird durch die Analyse der Long-term-safety-Population bestätigt (Tabelle 4-58).

Zudem soll die Übertragbarkeit der Therapieeffekte von Woche 12 auf den Zeitpunkt Woche 24 untersucht werden. Dazu wird anhand der vorhandenen Daten zu Woche 24 die Robustheit der Ergebnisse aus Woche 12 überprüft (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3). Zeigen die Effektschätzer zu Woche 12 und Woche 24 in die gleiche Richtung, so gilt die Robustheit als bestätigt. Für die maximal konservative Analyse des Endpunkts Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurde zu Woche 24 ein RR von 1,38 berechnet (25,2 % vs. 18,3 %; RR [95 %-KI]: 1,38 [0,90; 2,11]; p = 0,138).

Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (bis zwei Tage nach Behandlungsende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Long-term-safety-Population der PATENT-2 Studie)

Studie	**Riociguat 1,0 - 2,5 mg**		**Placebo**		**Riociguat 1,0 - 2,5 mg vs. Placebo**	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Relatives Risiko/Peto-Odds Ratio[b] [95 %-KI]**	**p-Wert[b]**
Verlängerungsstudie[c]						
PATENT-1/2 (Woche 24)	231	56 (24,2)	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.
PATENT-1/2 (Monat 24)	231	123 (53,2)	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.

a: Anzahl Patienten: Safety-Population der Studie PATENT-1 zu Woche 12 bzw. Long-term-safety-Population der Studie PATENT-2 zu Woche 24 und zu Monat 24.
b: Berechnung des Peto-Odds Ratio, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen.
c: Zu Monat 24 der Gesamtstudiendauer waren noch 70 % der Patienten in der Studie.
KI: Konfidenzintervall; n. c.: nicht berechnet; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (drei bis 30 Tage nach Behandlungsende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Riociguat 1,0 - 2,5 mg**		**Placebo**		**Riociguat 1,0 - 2,5 mg vs. Placebo**	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Relatives Risiko/Peto-Odds Ratio[b] [95 %-KI]**	**p-Wert[b]**
Basisstudie						
PATENT-1 (Woche 12)	254	5 (2,0)	126	3 (2,4)	0,83 [0,20; 3,40]	0,792
Verlängerungsstudie[c]						
PATENT-1/2 (Woche 24)	254	6 (2,4)	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.
PATENT-1/2 (Monat 24)	254	11 (4,3)	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.

a: Anzahl Patienten: Safety-Population der PATENT-1 Studie
b: Berechnung des Peto-Odds Ratio, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen.
c: Zu Monat 24 der Gesamtstudiendauer waren noch mindestens 70 % der Patienten in der Studie.
KI: Konfidenzintervall; n. c.: nicht berechnet; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Zu Woche 12 zeigte sich beim Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (drei bis 30 Tage nach Behandlungsende) kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (2,0 % vs. 2,4 %; RR [95 %-KI]: 0,83 [0,20; 3,40]; p = 0,792) (Tabelle 4-59). Zu Woche 24 und Monat 24 wurden erwartungsgemäß weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (drei bis 30 Tage nach Behandlungsende) im Riociguat-Arm beobachtet.

Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse

Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (bis zwei Tage nach Behandlungsende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Riociguat 1,0 - 2,5 mg		Placebo		Riociguat 1,0 - 2,5 mg vs. Placebo	
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/Peto-Odds Ratio[b] [95 %-KI]	p-Wert[c]
Basisstudie						
PATENT-1 (Woche 12)	254	8 (3,1)	126	9 (7,1)	0,44 [0,17; 1,12]	0,084
Verlängerungsstudie[d]						
PATENT-1/2 (Woche 24)	254	19 (7,5)	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.
PATENT-1/2 (Monat 24)	254	32 (12,6)	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.
Ergänzende Analysen Riociguat vs. Kontrolle[e]						
PATENT-1/2 (Woche 24)	254	19 (7,5)	126	9 (7,1)	1,05 [0,49; 2,25]	0,906

a: Anzahl Patienten: Safety-Population der PATENT-1 Studie
b: Berechnung des RR mittels Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Region. Berechnung des Peto-Odds Ratio, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen.
c: Zweiseitiger p-Wert (Gauß-Test)
d: Zu Monat 24 der Gesamtstudiendauer waren noch mindestens 70 % der Patienten in der Studie.
e: Für die Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse gingen im ursprünglichen Riociguat-Arm jeweils die bis Woche 24 tatsächlich beobachteten Patienten mit Ereignis ein, während im Kontrollarm angenommen wurde, dass zwischen Woche 12 und Woche 24 keine Patienten mit Ereignis hinzukamen.
KI: Konfidenzintervall; n. c.: nicht berechnet; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko

Zu Woche 12 zeigt sich ein numerischer Vorteil für die Therapie mit Riociguat hinsichtlich des Endpunkts Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (bis zwei Tage nach Behandlungsende) gegenüber dem Vergleichsarm (

Tabelle 4-60). 3,1 % der Patienten im Riociguat-Arm brachen die Studie auf Grund eines unerwünschten Ereignisses (bis zwei Tage nach Behandlungsende) ab im Vergleich zu 7,1 % der Patienten im Vergleichsarm (3,1 % vs. 7,1 %; RR [95 %-KI]: 0,44 [0,17; 1,12]; p = 0,084). Bis Woche 24 bzw. Monat 24 brachen 7,5 %, bzw. 12,6 % der Patienten die Studie auf Grund unerwünschter Ereignisse (bis zwei Tage nach Behandlungsende) ab. Diese Beobachtung wird durch die Analyse der Long-term-safety-Population bestätigt (Tabelle 4-61).

Zudem soll die Übertragbarkeit der Therapieeffekte von Woche 12 auf den Zeitpunkt Woche 24 untersucht werden. Dazu wird anhand der vorhandenen Daten zu Woche 24 die Robustheit der Ergebnisse aus Woche 12 überprüft (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3). Zeigen die Effektschätzer zu Woche 12 und Woche 24 in die gleiche Richtung, so gilt die Robustheit als bestätigt. Für die maximal konservative Analyse des Endpunkts Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (bis zwei Tage nach Behandlungsende) wurde zu Woche 24 ein RR von 1,05 berechnet (7,5 % vs. 7,1 %; RR [95 %-KI]: 1,05 [0,49; 2,25]; p = 0,906).

Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (bis zwei Tage nach Behandlungsende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Long-term-safety-Population der PATENT-2 Studie)

Studie	**Riociguat 1,0 - 2,5 mg**		**Placebo**		**Riociguat 1,0 - 2,5 mg vs. Placebo**	
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Relatives Risiko/Peto-Odds Ratio[b] [95 %-KI]**	**p-Wert[b]**
Verlängerungsstudie[c]						
PATENT-1/2 (Woche 24)	231	11 (4,8)	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.
PATENT-1/2 (Monat 24)	231	24 (10,4)	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.

a: Anzahl Patienten: Safety-Population der Studie PATENT-1 zu Woche 12 bzw. Long-term-safety-Population der Studie PATENT-2 zu Woche 24 und zu Monat 24.
b: Berechnung des Peto-Odds Ratio, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen.
c: Zu Monat 24 der Gesamtstudiendauer waren noch 70 % der Patienten in der Studie.
KI: Konfidenzintervall; n. c.: nicht berechnet; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (drei bis 30 Tage nach Behandlungsende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Riociguat 1,0 - 2,5 mg**		**Placebo**		**Riociguat 1,0 - 2,5 mg vs. Placebo**	
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Relatives Risiko/Peto-Odds Ratio[b] [95 %-KI]**	**p-Wert[b]**
Basisstudie						
PATENT-1 (Woche 12)	254	0 -	126	0 -	n. a. [n. a.; n. a.]	n. c.
Verlängerungsstudie[c]						
PATENT-1/2 (Woche 24)	254	0 -	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.
PATENT-1/2 (Monat 24)	254	0 -	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.

a: Anzahl Patienten: Safety-Population der PATENT-1 Studie.
b: Berechnung des Peto-Odds Ratio, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen.
c: Zu Monat 24 der Gesamtstudiendauer waren noch mindestens 70 % der Patienten in der Studie.
KI: Konfidenzintervall; n. a.: nicht zutreffend; n. c.: nicht berechnet; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Es traten zu keinem Zeitpunkt und in keinem der Studienarme Unerwünschte Ereignisse (drei bis 30 Tage nach Behandlungsende) auf, die zum Therapieabbruch führten (Tabelle 4-62).

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Im Folgenden werden die Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Hypotonie, Synkope, Hämorrhagie) dargestellt.

Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (bis zwei Tage nach Behandlungsende) – Hypotonie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Riociguat 1,0 - 2,5 mg**		**Placebo**		**Riociguat 1,0 - 2,5 mg vs. Placebo**	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hypotonie	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Relatives Risiko/Peto-Odds Ratio[b] [95 %-KI]**	**p-Wert[c]**
Basisstudie						
PATENT-1 (Woche 12)	254	26 (10,2)	126	4 (3,2)	3,22 [1,15; 9,04]	0,026
Verlängerungsstudie[d]						
PATENT-1/2 (Woche 24)	254	41 (16,1)	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.
PATENT-1/2 (Monat 24)	254	50 (19,7)	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.
Ergänzende Analysen Riociguat vs. Kontrolle[e]						
PATENT-1/2 (Woche 24)	254	41 (16,1)	126	4 (3,2)	5,08 [1,86; 13,88]	0,002

a: Anzahl Patienten: Safety-Population der PATENT-1 Studie
b: Berechnung des RR mittels Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Region. Berechnung des Peto-Odds Ratio, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen.
c: Zweiseitiger p-Wert (Gauß-Test)
d: Zu Monat 24 der Gesamtstudiendauer waren noch mindestens 70 % der Patienten in der Studie.
e: Für die Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse gingen im ursprünglichen Riociguat-Arm jeweils die bis Woche 24 tatsächlich beobachteten Patienten mit Ereignis ein, während im Kontrollarm angenommen wurde, dass zwischen Woche 12 und Woche 24 keine Patienten mit Ereignis hinzukamen.
KI: Konfidenzintervall; n. c.: nicht berechnet; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko

Zu Woche 12 zeigt sich bei den Unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse (bis zwei Tage nach Behandlungsende) für Hypotonie ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (

Tabelle 4-63). Bei 10,2 % der Patienten im Riociguat-Arm wurde zu Woche 12 eine Hypotonie dokumentiert im Vergleich zu 3,2 % der Patienten im Vergleichsarm (10,2 % vs. 3,2 %; RR [95 %-KI]: 3,22 [1,15; 9,04]; p = 0,026). In der Gesamtschau zeigt sich, dass Hypotonien besonders während der Titrationsphase auftreten und der Anteil neu auftretender Hypotonien im zeitlichen Verlauf abnimmt (Riociguat-Arm: 26 Ereignisse bis Woche 12, 15 Ereignisse zwischen Woche 12 und Woche 24, 9 Ereignisse zwischen Woche 24 und Monat 24). Diese Beobachtung wird durch die Analyse der Long-term-safety-Population unterstützt (Tabelle 4-64).

Zudem soll die Übertragbarkeit der Therapieeffekte von Woche 12 auf den Zeitpunkt Woche 24 untersucht werden. Dazu wird anhand der vorhandenen Daten zu Woche 24 die Robustheit der Ergebnisse aus Woche 12 überprüft (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3). Zeigen die Effektschätzer zu Woche 12 und Woche 24 in die gleiche Richtung, so gilt die Robustheit als bestätigt. Für die

maximal konservative Analyse des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hypotonie (bis zwei Tage nach Behandlungsende) wurde zu Woche 24 ein RR von 5,08 berechnet (16,1 % vs. 3,2 %; RR [95 %-KI]: 5,08 [1,86; 13,88]; p = 0,002).

Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (bis zwei Tage nach Behandlungsende) – Hypotonie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Long-term-safety-Population der PATENT-2 Studie)

Studie	**Riociguat 1,0 - 2,5 mg**		**Placebo**		**Riociguat 1,0 - 2,5 mg vs. Placebo**	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hypotonie	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Relatives Risiko/Peto-Odds Ratio[b] [95 %-KI]**	**p-Wert[b]**
Verlängerungsstudie[c]						
PATENT-1/2 (Woche 24)	231	38 (16,5)	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.
PATENT-1/2 (Monat 24)	231	47 (20,3)	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.

a: Anzahl Patienten: Sicherheits-Population der Studie PATENT-1 in Woche 12 und der Studie PATENT-2 in Woche 24 und Monat 24
b: Berechnung des Peto-Odds Ratio, wenn Ereignisraten von ≤ 1% oder ≥ 99% in mindestens einer Zelle vorliegen.
c: Zu Monat 24 der Gesamtstudiendauer waren noch 70 % der Patienten in der Studie.
KI: Konfidenzintervall; n. c.: nicht berechnet; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (bis zwei Tage nach Behandlungsende) – Hämorrhagie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Riociguat 1,0 - 2,5 mg**		**Placebo**		**Riociguat 1,0 - 2,5 mg vs. Placebo**	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hämorrhagie	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Relatives Risiko/Peto-Odds Ratio[b] [95 %-KI]**	**p-Wert[c]**
Basisstudie						
PATENT-1 (Woche 12)	254	28 (11,0)	126	12 (9,5)	1,16 [0,61; 2,20]	0,655
Verlängerungsstudie[d]						
PATENT-1/2 (Woche 24)	254	45 (17,7)	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.
PATENT-1/2 (Monat 24)	254	78 (30,7)	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.
Ergänzende Analysen Riociguat vs. Kontrolle[e]						
PATENT-1/2 (Woche 24)	254	45 (17,7)	126	12 (9,5)	1,86 [1,02; 3,39]	0,043

a: Anzahl Patienten: Safety-Population der PATENT-1 Studie
b: Berechnung des RR mittels Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Region. Berechnung des Peto-Odds Ratio, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen.
c: Zweiseitiger p-Wert (Gauß-Test)
d: Zu Monat 24 der Gesamtstudiendauer waren noch mindestens 70 % der Patienten in der Studie.
e: Für die Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse gingen im ursprünglichen Riociguat-Arm jeweils die bis Woche 24 tatsächlich beobachteten Patienten mit Ereignis ein, während im Kontrollarm angenommen wurde, dass zwischen Woche 12 und Woche 24 keine Patienten mit Ereignis hinzukamen.
KI: Konfidenzintervall; n. c.: nicht berechnet; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko

Zu Woche 12 zeigt sich bei den Unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse (bis zwei Tage nach Behandlungsende) für Hämorrhagie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Riociguat-Arm und dem Vergleichsarm (Tabelle 4-65). Im Riociguat-Arm wurde bei 11,0 % der Patienten eine Hämorrhagie dokumentiert und bei 9,5 % der Patienten im Vergleichsarm (11,0 % vs. 9,5 %; RR [95 %-KI]: 1,16 [0,61; 2,20]; p = 0,655). Zu Woche 24 wurden im Riociguat-Arm bei 17,7 % der Patienten und zu Monat 24 bei 30,7 % der Patienten Hämorrhagien dokumentiert. Diese Beobachtung wird durch die Analyse der Long-term-safety-Population gestützt (Tabelle 4-66).

Zudem soll die Übertragbarkeit der Therapieeffekte von Woche 12 auf den Zeitpunkt Woche 24 untersucht werden. Dazu wird anhand der vorhandenen Daten zu Woche 24 die Robustheit der Ergebnisse aus Woche 12 überprüft (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3). Zeigen die Effektschätzer zu Woche 12 und Woche 24 in die gleiche Richtung, so gilt die Robustheit als bestätigt. Für die maximal konservative Analyse des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hämorrhagie (bis zwei Tage nach Behandlungsende) wurde zu Woche 24 ein RR von 1,86 berechnet (17,7 % vs. 9,5 %; RR [95 %-KI]: 1,86 [1,02; 3,39]; p = 0,043). Auf Grund der konservativen Berechnung zu Ungunsten von Riociguat (Worst-case-Analyse) zu Woche 24 kann aus der Signifikanz des p-Wertes jedoch nicht abgeleitet werden, dass zu Woche 24 ein Nachteil von Riociguat vorliegt.

Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (bis zwei Tage nach Behandlungsende) – Hämorrhagie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Long-term-safety-Population der PATENT-2 Studie)

Studie	**Riociguat 1,0 - 2,5 mg**		**Placebo**		**Riociguat 1,0 - 2,5 mg vs. Placebo**	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hämorrhagie	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Relatives Risiko/Peto-Odds Ratio[b] [95 %-KI]**	**p-Wert[b]**
Verlängerungsstudie[c]						
PATENT-1/2 (Woche 24)	231	43 (18,6)	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.
PATENT-1/2 (Monat 24)	231	76 (32,9)	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.

a: Anzahl Patienten: Sicherheits-Population der Studie PATENT-1 in Woche 12 und der Studie PATENT-2 in Woche 24 und Monat 24
b: Berechnung des Peto-Odds Ratio, wenn Ereignisraten von ≤ 1% oder ≥ 99% in mindestens einer Zelle vorliegen.
c: Zu Monat 24 der Gesamtstudiendauer waren noch 70 % der Patienten in der Studie.
KI: Konfidenzintervall; n. c.: nicht berechnet; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (bis zwei Tage nach Behandlungsende) – Synkope aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Riociguat 1,0 - 2,5 mg		Placebo		Riociguat 1,0 - 2,5 mg vs. Placebo	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Synkope	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/Peto-Odds Ratio[b] [95 %-KI]	p-Wert[c]
Basisstudie						
PATENT-1 (Woche 12)	254	8 (3,1)	126	7 (5,6)	0,57 [0,21; 1,53]	0,262
Verlängerungsstudie[d]						
PATENT-1/2 (Woche 24)	254	13 (5,1)	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.
PATENT-1/2 (Monat 24)	254	22 (8,7)	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.
Ergänzende Analysen Riociguat vs. Kontrolle[e]						
PATENT-1/2 (Woche 24)	254	13 (5,1)	126	7 (5,6)	0,92 [0,38; 2,25]	0,857

a: Anzahl Patienten: Safety-Population der PATENT-1 Studie
b: Berechnung des RR mittels Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Region. Berechnung des Peto-Odds Ratio, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen.
c: Zweiseitiger p-Wert (Gauß-Test)
d: Zu Monat 24 der Gesamtstudiendauer waren noch mindestens 70 % der Patienten in der Studie.
e: Für die Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse gingen im ursprünglichen Riociguat-Arm jeweils die bis Woche 24 tatsächlich beobachteten Patienten mit Ereignis ein, während im Kontrollarm angenommen wurde, dass zwischen Woche 12 und Woche 24 keine Patienten mit Ereignis hinzukamen.
KI: Konfidenzintervall; n. c.: nicht berechnet; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko

Zu Woche 12 zeigt sich bei den Unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse (bis zwei Tage nach Behandlungsende) für Synkope kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Riociguat-Arm und dem Vergleichsarm (Tabelle 4-67). Im Riociguat-Arm trat bei 3,1 % der Patienten eine Synkope auf und bei 5,6 % der Patienten im Vergleichsarm (3,1 % vs. 5,6 %; RR [95 %-KI]: 0,57 [0,21; 1,53]; p = 0,262). ZuWoche 24 wurden im Riociguat-Arm bei 5,1 % der Patienten und zum Monat 24 bei 8,7 % der Patienten Synkopen dokumentiert. Diese Beobachtung wird durch die Analyse der Long-term-safety-Population gestützt (Tabelle 4-68).

Zudem soll die Übertragbarkeit der Therapieeffekte von Woche 12 auf den Zeitpunkt Woche 24 untersucht werden. Dazu wird anhand der vorhandenen Daten zu Woche 24 die Robustheit der Ergebnisse aus Woche 12 überprüft (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3). Zeigen die Effektschätzer zu Woche 12 und Woche 24 in die gleiche Richtung, so gilt die Robustheit als bestätigt. Für die maximal konservative Analyse des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Synkope (bis zwei Tage nach Behandlungsende) wurde zu Woche 24 ein RR von 0,92 berechnet (5,1 % vs. 5,6 %; RR [95 %-KI]: 0,92 [0,38; 2,25]; p = 0,857).

Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (bis zwei Tage nach Behandlungsende) – Synkope aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Long-term-safety-Population der PATENT-2 Studie)

Studie	**Riociguat 1,0 - 2,5 mg**		**Placebo**		**Riociguat 1,0 - 2,5 mg vs. Placebo**	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Synkope	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Relatives Risiko/Peto-Odds Ratio[b] [95 %-KI]**	**p-Wert[b]**
Verlängerungsstudie[c]						
PATENT-1/2 (Woche 24)	231	11 (4,8)	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.
PATENT-1/2 (Monat 24)	231	20 (8,7)	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.

a: Anzahl Patienten: Sicherheits-Population der Studie PATENT-1 in Woche 12 und der Studie PATENT-2 in Woche 24 und Monat 24.
b: Berechnung des Peto-Odds Ratio, wenn Ereignisraten von ≤ 1% oder ≥ 99% in mindestens einer Zelle vorliegen.
c: Zu Monat 24 der Gesamtstudiendauer waren noch 70 % der Patienten in der Studie.
KI: Konfidenzintervall; n. c.: nicht berechnet; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Spezifische unerwünschte Ereignisse:

Unerwünschte Ereignisse nach SOC

Für die SOC, bei denen statistische Signifikanz erreicht wurde, wird die Häufigkeit der Ereignisse auf Ebene der PT beschrieben.

Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt nach SOC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PATENT-1, Woche 12)

Studie: PATENT, Woche 12	**Riociguat 1,0 - 2,5 mg**		**Placebo**		**Riociguat 1,0 - 2,5 mg vs. Placebo**	
SOC	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Relatives Risiko/Peto-Odds Ratio[b] [95 %-KI]**	**p-Wert[b]**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	254	28 (11,0)	126	7 (5,6)	1,98 [0,89; 4,42]	0,093
Herzerkrankungen	254	45 (17,7)	126	16 (12,7)	1,40 [0,82; 2,37]	0,217
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	254	4 (1,6)	126	0 -	4,52 [0,56; 36,52]	0,157
Augenerkrankungen	254	15 (5,9)	126	8 (6,3)	0,93 [0,41; 2,14]	0,864
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	254	140 (55,1)	126	47 (37,3)	1,48 [1,15; 1,90]	0,002
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	254	94 (37,0)	126	48 (38,1)	0,97 [0,74; 1,28]	0,836
Leber- und Gallenerkrankungen	254	7 (2,8)	126	2 (1,6)	1,74 [0,37; 8,24]	0,487
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	254	78 (30,7)	126	44 (34,9)	0,88 [0,65; 1,19]	0,404
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	254	7 (2,8)	126	3 (2,4)	1,16 [0,30; 4,40]	0,830
Untersuchungen	254	38 (15,0)	126	21 (16,7)	0,90 [0,55; 1,46]	0,665

Studie: PATENT, Woche 12	Riociguat 1,0 - 2,5 mg		Placebo		Riociguat 1,0 - 2,5 mg vs. Placebo	
SOC	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/Peto-Odds Ratio[b] [95 %-KI]	p-Wert[b]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	254	25 (9,8)	126	18 (14,3)	0,69 [0,39; 1,21]	0,198
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	254	40 (15,7)	126	20 (15,9)	0,99 [0,61; 1,62]	0,975
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	254	0 -	126	1 (0,8)	0,05 [0,00; 3,15]	0,156
Erkrankungen des Nervensystems	254	106 (41,7)	126	44 (34,9)	1,20 [0,90; 1,58]	0,211
Psychiatrische Erkrankungen	254	15 (5,9)	126	7 (5,6)	1,06 [0,44; 2,54]	0,891
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	254	10 (3,9)	126	2 (1,6)	2,48 [0,55; 11,15]	0,236
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	254	5 (2,0)	126	4 (3,2)	0,62 [0,17; 2,27]	0,470
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	254	72 (28,3)	126	43 (34,1)	0,83 [0,61; 1,13]	0,243
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	254	27 (10,6)	126	9 (7,1)	1,49 [0,72; 3,07]	0,282
Chirurgische und medizinische Eingriffe	254	2 (0,8)	126	1 (0,8)	0,99 [0,09; 11,05]	0,995
Gefäßerkrankungen	254	37 (14,6)	126	18 (14,3)	1,02 [0,61; 1,72]	0,942

a: Anzahl Patienten in der Sicherheits-Population.
b: Berechnung des Peto-Odds Ratio, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen.
KI: Konfidenzintervall; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse

Zu Woche 12 zeigt sich in der folgenden SOC ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Riociguat für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (Tabelle 4-69):

- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
  (55,1 % vs. 37,3 %; RR = 1,48; 95 %-KI: [1,15; 1,90]; p = 0,002)
  - PT mit ≥ 5 % Patienten mit Ereignissen in einem der Behandlungsarme (Riociguat vs. Placebo):
    - Diarrhoe (13,8 % vs. 10,3 %)
    - Dyspepsie (18,9 % vs. 7,9 %)
    - Gastroösophageale Refluxkrankheit (5,5 % vs. 3,2 %)
    - Übelkeit (15,7 % vs. 12,7 %)
    - Erbrechen (10,2 % vs. 8,7 %)

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC

Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse nach SOC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PATENT-1, Woche 12)

Studie: PATENT, Woche 12	**Riociguat 1,0 - 2,5 mg**		**Placebo**		**Riociguat 1,0 - 2,5 mg vs. Placebo**	
SOC	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Relatives Risiko/Peto-Odds Ratio[b] [95 %-KI]**	**p-Wert[b]**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	254	1 (0,4)	126	0 -	4,46 [0,07; 286,94]	0,481
Herzerkrankungen	254	5 (2,0)	126	2 (1,6)	1,24 [0,24; 6,30]	0,795
Augenerkrankungen	254	0 -	126	1 (0,8)	0,05 [0,00; 3,15]	0,156
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	254	3 (1,2)	126	1 (0,8)	1,45 [0,18; 11,72]	0,728
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	254	4 (1,6)	126	2 (1,6)	0,99 [0,18; 5,34]	0,993
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	254	6 (2,4)	126	4 (3,2)	0,74 [0,21; 2,59]	0,642
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	254	1 (0,4)	126	1 (0,8)	0,47 [0,02; 8,90]	0,612
Untersuchungen	254	3 (1,2)	126	1 (0,8)	1,45 [0,18; 11,72]	0,728
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	254	0 -	126	1 (0,8)	0,05 [0,00; 3,15]	0,156
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	254	0 -	126	1 (0,8)	0,05 [0,00; 3,15]	0,156
Erkrankungen des Nervensystems	254	5 (2,0)	126	7 (5,6)	0,35 [0,11; 1,09]	0,071
Psychiatrische Erkrankungen	254	0 -	126	1 (0,8)	0,05 [0,00; 3,15]	0,156
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	254	2 (0,8)	126	0 -	4,48 [0,24; 85,43]	0,319
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	254	7 (2,8)	126	6 (4,8)	0,58 [0,20; 1,69]	0,316
Gefäßerkrankungen	254	1 (0,4)	126	1 (0,8)	0,47 [0,02; 8,90]	0,612

a: Anzahl Patienten in der Sicherheits-Population
b: Berechnung des Peto-Odds Ratio, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen.
KI: Konfidenzintervall; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse

Für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zu Woche 12 zeigt sich in keiner der SOC ein statistisch signifikantes Ergebnis (Tabelle 4-70).

Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse nach SOC

Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse nach SOC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PATENT-1, Woche 12)

Studie: PATENT, Woche 12	**Riociguat 1,0 - 2,5 mg**		**Placebo**		**Riociguat 1,0 - 2,5 mg vs. Placebo**	
SOC	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Relatives Risiko/Peto-Odds Ratio[b] [95 %-KI]**	**p-Wert[b]**
Herzerkrankungen	254	2 (0,8)	126	1 (0,8)	0,99 [0,09; 11,05]	0,995
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	254	1 (0,4)	126	1 (0,8)	0,47 [0,02; 8,90]	0,612
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	254	1 (0,4)	126	0 -	4,46 [0,07; 286,94]	0,481
Untersuchungen	254	1 (0,4)	126	0 -	4,46 [0,07; 286,94]	0,481
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	254	1 (0,4)	126	0 -	4,46 [0,07; 286,94]	0,481
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	254	0 -	126	1 (0,8)	0,05 [0,00; 3,15]	0,156
Erkrankungen des Nervensystems	254	1 (0,4)	126	1 (0,8)	0,47 [0,02; 8,90]	0,612
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	254	1 (0,4)	126	0 -	4,46 [0,07; 286,94]	0,481
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	254	1 (0,4)	126	5 (4,0)	0,10 [0,02; 0,56]	0,009
Gefäßerkrankungen	254	1 (0,4)	126	1 (0,8)	0,47 [0,02; 8,90]	0,612

a: Anzahl Patienten in der Sicherheits-Population
b: Berechnung des Peto-Odds Ratio, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen.
KI: Konfidenzintervall; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse

Zu Woche 12 zeigt sich in der folgenden SOC ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Riociguat für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (Tabelle 4-71):

- Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
  (0,4 % vs. 4,0 %; RR = 0,10; 95 %-KI: [0,02; 0,56]; p = 0,009)
  - PT mit ≥ 5 % Patienten mit Ereignissen in einem der Behandlungsarme (Riociguat vs. Placebo):
    - Keine

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur eine RCT zum zu bewertenden Arzneimittel im Anwendungsgebiet vorliegt, konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Für alle patientenrelevanten Endpunkte werden die in Tabelle 4-6 genannten Subgruppen analysiert. Die Prüfung des Vorliegens einer möglichen Effektmodifikation erfolgte, wie in Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben, innerhalb eines strukturierten, mehrstufigen Prozesses, dessen zentraler Ausgangspunkt die Durchführung eines geeigneten Interaktions- oder Homogenitätstests ist. Im vorliegenden Fall wurde hierfür die Cochran`s-Q-Statistik gewählt.

Bei der Interpretation der Ergebnisse der Interaktionstests ist das Problem des multiplen Testens zu beachten. Dies bedeutet, dass bei der Testung einer größeren Anzahl statistischer Hypothesen – wie hier durch die Durchführung der Interaktionstests – eine gewisse Anzahl der Tests bereits auf Grund der angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 5\ \%$ zu einem falsch positiven Ergebnis führt.

Für dieses Dossier wurden im Rahmen der Subgruppenanalysen insgesamt 137 Testungen durchgeführt (vgl. Tabelle 4-72). Bei einer angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 5\ \%$ ist demnach statistisch mit etwa sieben falsch positiven Ergebnissen in den Interaktionstestungen zu rechnen, tatsächlich beobachtet wurden sechs positive Interaktionstests. Geht man davon aus, dass alle Testungen vollständig unabhängig sind, wäre unter den genannten Umständen und selbst bei Abwesenheit tatsächlicher Effektmodifikationen alleine auf Grund des Zufalls mit einer Wahrscheinlichkeit von 68,6 % mindestens eine solche Anzahl positiver Tests zu erwarten gewesen. Die Wahrscheinlichkeit, dass kein positiver Test beobachtet wurde, beträgt unter den gleichen Bedingungen 0,1 %.

Tabelle 4-72: Berechnungen zum Problem der Multiplizität im Zusammenhang mit Subgruppenanalysen

Anzahl insgesamt durchgeführter Testungen[a]	137
Anzahl tatsächlich beobachteter positiver Interaktionstests (α = 0,05)	6
Anzahl statistisch zu erwartender falsch positiver Interaktionstests bei α = 0,05	7
Wahrscheinlichkeit zur Beobachtung von mindestens 6 falsch positiven Interaktionstests[b]	68,6 %
Wahrscheinlichkeit zur Beobachtung von keinem falsch positiven Interaktionstest[b]	0,1 %

a: 15 Endpunkte mit jeweils 11 Subgruppen abzüglich 28 „n. a./n. c." = 137 Testungen

b: Grundannahmen: Interaktionstests sind vollständig unabhängig, es besteht keine tatsächliche Effektmodifikation.

n. a.: nicht zutreffend; n. c.: nicht berechnet

Quelle: Eigene Berechnung durch MSD

Im Folgenden werden in Abschnitt 4.3.1.3.2.1 zunächst die Ergebnisse der Interaktionstests für alle untersuchten Subgruppen dargestellt. Entsprechend dem strukturierten, mehrstufigen Vorgehen zur Bewertung einer möglichen Effektmodifikation (vgl.Abbildung 4-1) erfolgt anschließend in Abschnitt 4.3.1.3.2.2 eine ausführliche Ergebnisdarstellung für diejenigen Subgruppen, für die ein signifikanter Interaktionstest ($p < 0,05$) vorliegt. Die Ergebnisse der Subgruppen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) wurden der Vollständigkeit halber dennoch dem Nutzendossier in Quelle (36) beigelegt.

4.3.1.3.2.1 Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen

Die folgende Tabelle (Tabelle 4-73) zeigt in einer Übersicht die Ergebnisse sämtlicher Interaktionstests, die für Subgruppenanalysen der Studie PATENT-1 (Woche 12) durchgeführt wurden.

Insgesamt wurden sechs positive Interaktionstests beobachtet:

- Region (Europa vs. Nicht-Europa)

  Positiver Interaktionstest für die Verbesserung der Dyspnoe und des Ermüdungsempfindens gemäß Borg-Skala (Veränderung gegenüber dem Ausgangswert) zu Woche 12 (p = 0,044).

- Subgruppe Ethnie (Weiss vs. Nicht-Weiss)

  Positiver Interaktionstest für die Verbesserung der 6MWD zu Woche 12 (p = 0,050).

- Subgruppe WHO-FK (I/II vs. III/IV)

  Positiver Interaktionstest für die Verbesserung der 6MWD zu Woche 12 (p = 0,038).

- Subgruppe Kombination aus Vorbehandlung und WHO-FK (V + WHO I/II vs. V + WHO III/IV vs. T + WHO I/II vs. T + WHO III/IV)

  Positiver Interaktionstest für die Verbesserung der 6MWD zu Woche 12 (p = 0,036).

- Subgruppe Baseline 6MWD < 320 m vs. ≥ 320 m

  Positiver Interaktionstest für die Veränderung des Gesundheitzustands (EQ-5D VAS) zu Woche 12 (p = 0,003).

- Subgruppe Baseline 6MWD < 380 m vs. ≥ 380 m

  Positiver Interaktionstest für die Veränderung des Gesundheitzustands (EQ-5D VAS) zu Woche 12 (p = 0,001).

Tabelle 4-73: Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studien PATENT-1 (Woche 12)

Endpunkte	Alter (<65 vs. ≥65 Jahre)	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Region (Europa vs. Nicht-Europa)	Ethnie (Weiss vs. Nicht-Weiss)	Vorbehandlung[c] (therapienaiv vs. vorbehandelt)	Vorhergehende Behandlung (Endothelin-Rezeptor-Antagonist vs. Prostazyklin Analogon)	PAH Form (Idiopatisch/familiär vs. Bindegewebs- vs. assoziierte (andere Form))	WHO-FK (I/II vs. III/IV)	Kombination aus Vorbehandlung und WHO-FK (V + WHO I/II vs. V + WHO III/IV vs. T + WHO I/II vs. T + WHO III/IV)	Baseline 6MWD < 320 m vs. ≥ 320 m	Baseline 6MWD < 380 m vs. ≥ 380 m
Mortalität											
Gesamtmortalität	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.
Morbidität											
Verbesserung der 6MWD	0,166	0,809	0,148	**0,050**[ab]	0,113	0,366	0,094	**0,038**[a]	**0,036**[a]	0,485	0,312
Verbesserung der WHO-FK	0,758	0,223	0,673	0,360	0,216	0,912	0,865	0,293	0,311	0,522	0,210
Hospitalisierung auf Grund der PH	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.
Verbesserung der Dyspnoe und des Ermüdungsempfindens gemäß Borg-Skala	0,587	0,884	**0,044**[a]	0,434	0,795	0,788	0,509	0,958	0,872	0,612	0,277
Gesundheitszustand EQ-5D VAS-Fragebogen	0,188	0,869	0,065	0,728	0,820	0,807	0,729	0,471	0,866	**0,003**[a]	**0,001**[a]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität											
LPH-Fragebogen – Gesamtscore	0,807	0,602	0,908	0,475	0,823	0,469	0,547	0,765	0,621	0,596	0,521
LPH-Fragebogen – Emotionaler Subscore	0,527	0,857	0,242	0,465	0,893	0,512	0,537	0,598	0,846	0,403	0,614
LPH-Fragebogen – Physischer Subscore	0,463	0,848	0,432	0,273	0,591	0,527	0,136	0,397	0,495	0,574	0,965
Unerwünschte Ereignisse											
Unerwünschte Ereignisse gesamt (UE)	0,354	0,249	0,330	0,596	0,719	0,260	0,419	0,792	0,976	0,991	0,149
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	0,512	0,509	0,421	0,619	0,790	0,388	0,721	0,281	0,626	0,356	0,640
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	0,307	0,799	0,487	0,167	0,981	n. c.	n. c.	0,898	n. c.	0,518	0,092

Endpunkte	Alter (<65 vs. ≥65 Jahre)	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Region (Europa vs. Nicht-Europa)	Ethnie (Weiss vs. Nicht-Weiss)	Vorbehandlung[c] (therapienaiv vs. vorbehandelt)	Vorhergehende Behandlung (Endothelin-Rezeptor-Antagonist vs. Prostazyklin Analogon)	PAH Form (Idiopatisch/familiär vs. Bindegewebs- vs. assoziierte (andere Form))	WHO-FK (I/II vs. III/IV)	Kombination aus Vor-behandlung und WHO-FK (V + WHO I/II vs. V + WHO III/IV vs. T + WHO I/II vs. T + WHO III/IV)	Baseline 6MWD < 320 m vs. ≥ 320 m	Baseline 6MWD < 380 m vs. ≥ 380 m
UE von besonderem Interesse: Hypotonie	0,526	0,636	0,989	0,366	0,214	0,248	0,606	0,338	0,354	0,478	0,420
UE von besonderem Interesse: Hämorrhagie	0,839	0,374	0,627	0,565	0,929	0,271	0,541	0,798	0,684	0,480	0,964
UE von besonderem Interesse: Synkope	0,619	0,620	0,451	0,815	n. c.	n. c.	0,150	0,940	n. c.	0,752	0,924

a: p-Wert der Interaktion kleiner als 0,05
b: Bericht über exakten p-Wert ist in Modul 5 abgelegt (36).
c: in Bezug auf PAH-spezifische Medikation
6MWD: 6-Minuten-Gehstrecke; EQ-5D VAS: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions - Visuelle Analogskala; LPH: Living with Pulmonary Hypertension; n. c.: nicht berechnet; PAH: Pulmonal arterielle Hypertonie; PH: Pulmonary Hypertension; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; T: therapienaiv; UE: Unerwünschtes Ereignis; V: vorbehandelt; WHO-FK: World Health Organization-Funktionsklasse

4.3.1.3.2.2 Ergebnisse für Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05)

Die folgenden Abschnitte enthalten die ausführliche Ergebnisdarstellung von Subgruppenanalysen, für die ein positiver Interaktionstest ($p < 0,05$) vorliegt. Entsprechend dem in Abschnitt 4.2.5.5 beschriebenen strukturierten, mehrstufigen Vorgehen wird im nächsten Schritt anhand der Lage des Effektschätzers und des KI geprüft, ob eine abweichende Interpretation des Zusatznutzens und damit eine bewertungsrelevante Effektmodifikation grundsätzlich vorliegen könnte. Ist dies der Fall, wird abschließend anhand der in Abschnitt 4.2.5.5 beschriebenen Detailkriterien untersucht, ob es sich um eine tatsächliche Effektmodifikation oder etwa um ein falsch positives Ergebnis infolge des multiplen Testens handelt.

Verbesserung der 6MWD

Tabelle 4-74: Ergebnisse für Subgruppenanalysen für den Endpunkt Verbesserung der 6MWD zu Woche 12 (PATENT-1) mit positivem Interaktionstest (p < 0,05)

Studie	Riociguat 1,0 - 2,5 mg		Placebo		Riociguat 1,0 - 2,5 mg vs. Placebo		
Verbesserung der 6MWD	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/Peto-Odds Ratio[b] [95 %-KI]	p-Wert[c]	p-Wert für Interaktions Test (I^2)
Ethnie							
Weiß	161	70 (43,5)	78	23 (29,5)	1,47 [1,00; 2,17]	0,048	0,050
Nicht-Weiß	84	35 (41,7)	40	4 (10,0)	4,17 [1,59; 10,92]	0,004	(74,02 %)
WHO-FK							
I/II	113	47 (41,6)	64	20 (31,3)	1,33 [0,87; 2,03]	0,186	0,038
III/IV	141	62 (44,0)	61	9 (14,8)	2,98 [1,59; 5,60]	< 0,001	(76,83 %)
Kombination aus Vorbehandlung und WHO-FK							
Vorbehandelt + WHO-FK I/II	45	15 (33,3)	25	10 (40,0)	0,83 [0,44; 1,57]	0,573	0,036 (64,78 %)
Vorbehandelt + WHO-FK III/IV	86	34 (39,5)	34	6 (17,6)	2,24 [1,04; 4,85]	0,041	
Therapienaiv + WHO-FK I/II	68	32 (47,1)	39	10 (25,6)	1,84 [1,02; 3,31]	0,044	
Therapienaiv + WHO-FK III/IV	55	28 (50,9)	27	3 (11,1)	4,58 [1,53; 13,74]	0,007	

a: Anzahl Patienten: Intention-to-treat der PATENT-1 Studie
b: Berechnung des RR mittels Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Region. Peto-Odds Ratio anstelle von relativem Risiko, wenn die Inzidenz in mindestens einer Zelle ≤ 1 % oder ≥ 99 % ist. Für alle Untergruppenwerte innerhalb eines bestimmten Behandlungsvergleichs wird eine konsistente zusammenfassende Statistik verwendet; d. h. je Untergruppe entweder alle relativen Risiken oder alle Peto-Odds-Ratios.
c: Zweiseitiger p-Wert (Gauß-Test)
6MWD: 6-Minuten-Gehstrecke; KI: Konfidenzintervall; WHO-FK: World Health Organization-Funktionsklasse

Bei den Interaktionstests zu den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Verbesserung der 6MWD um mindestens 40 m lässt sich zu Woche 12 ein signifikantes Ergebnis bei folgenden Subgruppenmerkmalen feststellen:

- Ethnie (Tabelle 4-74)

Bei einem p-Wert des Interaktionstests von p = 0,050 ergibt sich in der Subgruppe der weißen Patienten ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Riociguat-Arm und dem Vergleichsarm (RR [95 %-KI]: 1,47 [1,00; 2,17]; p = 0,048). In der Subgruppe der nicht-weißen Patienten ist ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Riociguat-Arm und dem Vergleichsarm zu sehen (RR [95 %-KI]: 4,17 [1,59; 10,92]; p = 0,004).

Für das Subgruppenmerkmal Ethnie gibt es keine weiteren Effektmodifikationen über andere Morbiditätsendpunkte hinweg. Auch besteht keine unmittelbar erkennbare medizinische, biologische oder physiologische Rationale, die eine solche Effektmodifikation erklären könnte. Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation des Endpunkts 6MWD zu Woche 12 durch den Faktor Ethnie als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

- WHO-FK (Tabelle 4-74)

Bei einem p-Wert des Interaktionstests von p = 0,038 ergibt sich in der Subgruppe WHO-FK I/II kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Riociguat-Arm und dem Vergleichsarm (RR [95 %-KI]: 1,33 [0,87; 2,03]; p = 0,186). In der Subgruppe WHO-FK III/IV ist dagegen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Riociguat-Arm und dem Vergleichsarm zu beobachten (RR: [95 %-KI]: 2,98 [1,59; 5,60]; p < 0,001).

Für das Subgruppenmerkmal WHO-FK gibt es keine weiteren Effektmodifikationen über andere Morbiditätsendpunkte hinweg. Auch besteht keine unmittelbar erkennbare medizinische, biologische oder physiologische Rationale, die eine solche Effektmodifikation erklären könnte. Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation des Endpunkts 6MWD zu Woche 12 durch den Faktor WHO-FK als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

- Kombination aus Vorbehandlung und WHO-FK (Tabelle 4-74)

Bei einem p-Wert des Interaktionstests von p = 0,036 ergibt sich in der Subgruppe vorbehandelte Patienten + WHO-FK I/II kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Riociguat-Arm und dem Vergleichsarm (RR [95 %-KI]: 0,83 [0,44; 1,57]; p = 0,573). In den anderen drei Subgruppen ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen dem Riociguat-Arm und dem Vergleichsarm: vorbehandelte Patienten + WHO-FK III/IV (RR [95 %-KI]: 2,24 [1,04; 4,85]; p = 0,041), therapienaive (in Bezug auf PAH-spezifische Medikation) Patienten + WHO-FK I/II: (RR [95 %-KI]: 1,84 [1,02; 3,31]; p = 0,044), therapienaive (in Bezug auf PAH-spezifische Medikation) Patienten + WHO-FK III/IV: (RR [95 %-KI]: 4,58 [1,53; 13,74]; p = 0,007).

Für das Subgruppenmerkmal Kombination aus Vorbehandlung und WHO-FK gibt es keine weiteren Effektmodifikationen über andere Morbiditätsendpunkte hinweg. Auch besteht keine unmittelbar erkennbare medizinische, biologische oder physiologische Rationale, die eine solche Effektmodifikation erklären könnte. Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation des Endpunkts 6MWD zu Woche 12 durch den Faktor Kombination aus Vorbehandlung und WHO-FK als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

Verbesserung der Dyspnoe und des Ermüdungsempfindens gemäß Borg-Skala

Tabelle 4-75: Ergebnisse für Subgruppenanalysen für den Endpunkt Verbesserung der Dyspnoe und des Ermüdungsempfindens gemäß Borg-Skala zu Woche 12 (PATENT-1) mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$)

Studie	Riociguat 1,0 - 2,5 mg		Placebo		Riociguat 1,0 - 2,5 mg vs. Placebo		p-Wert für Interaktionstest (I^2)
Verbesserung der Borg-Skala um mindestens einen Punkt	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/Peto-Odds Ratio[b] [95 %-KI]	p-Wert[c]	
Region							
Europa	118	56 (47,5)	59	12 (20,3)	2,33 [1,36; 4,00]	0,002	0,044
Nicht-Europa	136	55 (40,4)	67	23 (34,3)	1,18 [0,80; 1,74]	0,409	(75,35 %)

a: Anzahl Patienten: Intention-to-treat der PATENT-1 Studie
b: Berechnung des RR mittels Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Region. Peto-Odds Ratio anstelle von relativem Risiko, wenn die Inzidenz in mindestens einer Zelle ≤ 1 % oder ≥ 99 % ist. Für alle Untergruppenwerte innerhalb eines bestimmten Behandlungsvergleichs wird eine konsistente zusammenfassende Statistik verwendet; d. h. je Untergruppe entweder alle relativen Risiken oder alle Peto-Odds-Ratios.
c: Zweiseitiger p-Wert (Gauß-Test)
KI: Konfidenzintervall

Bei den Interaktionstests zu den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Verbesserung der Dyspnoe und des Ermüdungsempfindens gemäß Borg-Skala lässt sich zu Woche 12 ein signifikantes Ergebnis bei folgendem Subgruppenmerkmal feststellen:

- Region (Tabelle 4-75)

Bei einem p-Wert des Interaktionstests von $p = 0,044$ ergibt sich in der Subgruppe der europäischen Patienten ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Riociguat-Arm und dem Vergleichsarm (RR [95 %-KI]: 2,33 [1,36; 4,00]; $p = 0,002$). In der Subgruppe der nicht-europäischen Patienten ist dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Riociguat-Arm und dem Vergleichsarm zu sehen (RR [95 %-KI]: 1,18 [0,80; 1,74]; $p = 0,409$).

Für das Subgruppenmerkmal Region gibt es keine weiteren Effektmodifikationen über andere Morbiditätsendpunkte hinweg. Auch besteht keine unmittelbar erkennbare medizinische,

biologische oder physiologische Rationale, die eine solche Effektmodifikation erklären könnte. Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation des Endpunkts Verbesserung der Dyspnoe und des Ermüdungsempfindens gemäß Borg-Skala durch den Faktor Region als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Tabelle 4-76: Ergebnisse für Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zu Woche 12 (PATENT-1) mit positivem Interaktionstest (p < 0,05)

Studie						**Riociguat 1,0 - 2,5 mg tid vs. Placebo**			
Zeitpunkt	**N[a]**	**N[b]**	**Mittelwert Baseline Messung (SD)**	**Mittelwert Erhebungszeitpunkt (SD)**	**Mittlere Veränderung von Baseline Messung zu Erhebungszeitpunkt (SE)**	**Mittelwertdifferenz[c] [95%-KI]**	**p-Wert[c]**	**Standardisierte Mittelwertdifferenz[d] [95 %-KI]**	**p-Wert Interaktions-test (I^2)**
Baseline 6MWD									
< 320 m									
Riociguat 1,0 - 2,5 mg tid	67	65	54,4 (17,41)	58,1 (17,11)	3,6 (1,96)	16,24	< 0,001	0,78	0,003
Placebo	27	26	54,2 (19,98)	41,8 (27,55)	-12,4 (6,26)	[7,21; 25,27]		[0,32; 1,25]	(89,04 %)
≥ 320 m									
Riociguat 1,0 - 2,5 mg tid	187	185	63,9 (18,62)	67,5 (18,96)	3,6 (1,30)	1,26	0,527	0,01	
Placebo	99	97	65,8 (18,64)	67,3 (18,13)	1,5 (1,90)	[-2,66; 5,18]		[-0,23; 0,26]	
< 380 m									
Riociguat 1,0 - 2,5 mg tid	139	136	58,3 (17,69)	61,9 (19,40)	3,6 (1,54)	11,79	< 0,001	0,50	0,001
Placebo	53	51	59,7 (18,26)	51,1 (26,08)	-8,6 (3,82)	[5,63; 17,96]		[0,18; 0,83]	(90,10 %)
≥ 380 m									
Riociguat 1,0 - 2,5 mg tid	115	114	65,2 (19,34)	68,8 (17,70)	3,6 (1,52)	-0,23	0,915	-0,04	
Placebo	73	72	65,9 (19,96)	69,5 (16,68)	3,6 (2,04)	[-4,44; 3,98]		[-0,33; 0,25]	

a: Anzahl Patienten: Intention-to-treat-Population der PATENT-1 Studie.
b: Anzahl Patienten mit verfügbaren Daten für diese Analyse.
c: Die Mittelwertdifferenz wurde mittels ANCOVA-Modell mit der Kovariaten Baseline VAS und den Haupteffekten Behandlungsgruppe und Region berechnet.
d: Hedges' g.
ANCOVA: Kovarianzanalyse; 6MWD: 6-Minuten-Gehstrecke; EQ-5D VAS: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions - Visuelle Analogskala; KI: Konfidenzintervall; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; tid: dreimal täglich

Bei den Interaktionstests zu den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) lässt sich zu Woche 12 ein signifikantes Ergebnis bei folgendem Subgruppenmerkmal feststellen:

- 6MWD < 320 m vs. ≥ 320 m (Tabelle 4-76)

Bei einem p-Wert des Interaktionstests von p = 0,003 ergibt sich in der Subgruppe der Patienten mit einem 6MWD-Ausgangswert von < 320 Metern ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Riociguat-Arm und dem Vergleichsarm (MWD: 16,24; 95 %-KI: [7,21; 25,27]; p < 0,001). In der Subgruppe der Patienten mit einem 6MWD-Ausgangswert von ≥ 320 Metern kann dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Riociguat-Arm und dem Vergleichsarm festgestellt werden (MWD: 1,26; 95 %-KI: [-2,66; 5,18]; p = 0,527).

Für das Subgruppenmerkmal 6MWD < 320 m vs. ≥ 320 m gibt es keine weiteren Effektmodifikationen über andere Morbiditätsendpunkte hinweg. Auch besteht keine unmittelbar erkennbare medizinische, biologische oder physiologische Rationale, die eine solche Effektmodifikation erklären könnte. Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation des Endpunkts Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) durch den Faktor 6MWD < 320 m vs. ≥ 320 m als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

- 6MWD < 380 m vs. ≥ 380 m

Bei einem p-Wert des Interaktionstests von p = 0,001 ergibt sich in der Subgruppe der Patienten mit einem 6MWD-Ausgangswert von < 380 Metern ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Riociguat-Arm und dem Vergleichsarm (MWD: 11,79; 95 %-KI: [5,63; 17,96]; p < 0,001). In der Subgruppe der Patienten mit einem 6MWD-Ausgangswert von ≥ 380 Metern ist dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Riociguat-Arm und dem Vergleichsarm zu beobachten (MWD: -0,23; 95 %-KI: [-4,44; 3,98]; p = 0,915).

Für das Subgruppenmerkmal 6MWD < 380 m vs. ≥ 380 m gibt es keine weiteren Effektmodifikationen über andere Morbiditätsendpunkte hinweg. Darüber hinaus besteht keine weitere unmittelbar erkennbare medizinische, biologische oder physiologische Rationale, die eine solche Effektmodifikation erklären könnte. Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation des Endpunkts Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) durch den Faktor 6MWD < 380 m vs. ≥ 380 m als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

4.3.1.3.2.3 Ergebnisse für Subgruppenanalysen der therapienaiven vs. vorbehandelten Patienten

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Subgruppenanalyse der therapienaiven im Vergleich zu den vorbehandelten Patienten ergänzend dargestellt (Tabelle 4-77; Tabelle 4-78). Es wurde nach therapienaiven und vorbehandelten Patienten stratifiziert randomisiert, was unverzerrte Untersuchungen der Homogenität der Effekte erlaubte.

Tabelle 4-77: Subgruppenergebnisse für therapienaive vs. vorbehandelte Patienten (Woche 12)

Endpunkt	Riociguat 1,0 - 2,5 mg		Placebo		Riociguat 1,0 - 2,5 mg vs. Placebo		p-Wert für Interaktionstest (I^2)
	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio[b] [95 %-KI]	p-Wert[c]	
Gesamtmortalität							
Therapienaiv	123	2 (1,6)	66	1 (1,5)	n. c. [n. c.; n. c.]	n. c.	n. c.
Vorbehandelt	131	0 -	60	2 (3,3)	n. c. [n. c.; n. c.]	n. c.	(n. c.)
Verbesserung der 6MWD							
Therapienaiv	123	60 (48,8)	66	13 (19,7)	2,48 [1,47; 4,16]	< 0,001	0,113
Vorbehandelt	131	49 (37,4)	60	16 (26,7)	1,40 [0,87; 2,25]	0,162	(60,11%)
Verbesserung der WHO-FK							
Therapienaiv	123	19 (15,4)	66	10 (15,2)	1,02 [0,50; 2,06]	0,957	0,216
Vorbehandelt	131	34 (26,0)	60	8 (13,3)	1,91 [0,94; 3,88]	0,072	(34,69%)
Hospitalisierung auf Grund der PH							
Therapienaiv	123	2 (1,6)	66	1 (1,5)	n. c. [n. c.; n. c.]	n. c.	n. c.
Vorbehandelt	131	2 (1,5)	60	3 (5,0)	n. c. [n. c.; n. c.]	n. c.	(n. c.)
Verbesserung der Dyspnoe und des Ermüdungsempfindens gemäß Borg-Skala							
Therapienaiv	123	55 (44,7)	66	18 (27,3)	1,64 [1,06; 2,55]	0,028	0,795
Vorbehandelt	131	56 (42,7)	60	17 (28,3)	1,51 [0,96; 2,36]	0,072	(0,00%)
Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität: LPH-Gesamtscore (mindestens 7 Punkte)							
Therapienaiv	123	50 (40,7)	66	20 (30,3)	1,35 [0,89; 2,06]	0,159	0,823
Vorbehandelt	131	55 (42,0)	60	17 (28,3)	1,45 [0,93; 2,27]	0,101	(0,00%)
Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität: Emotionaler LPH-Subscore (mindestens 3 Punkte)							
Therapienaiv	123	44 (35,8)	66	21 (31,8)	1,14 [0,75; 1,75]	0,532	0,893
Vorbehandelt	131	44 (33,6)	60	18 (30,0)	1,10 [0,70; 1,72]	0,687	(0,00%)
Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität: Physischer LPH-Subscore (mindestens 3 Punkte)							
Therapienaiv	123	60 (48,8)	66	18 (27,3)	1,81 [1,17; 2,78]	0,007	0,591
Vorbehandelt	131	65 (49,6)	60	19 (31,7)	1,54 [1,02; 2,30]	0,038	(0,00%)
Unerwünschte Ereignisse gesamt							
Therapienaiv	123	107 (87,0)	66	56 (84,8)	1,03 [0,91; 1,16]	0,690	0,719
Vorbehandelt	131	120 (91,6)	60	52 (86,7)	1,06 [0,94; 1,18]	0,332	(0,00%)
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse							
Therapienaiv	123	5 (4,1)	66	6 (9,1)	0,45 [0,14; 1,41]	0,170	0,981
Vorbehandelt	131	3 (2,3)	60	3 (5,0)	0,46 [0,10; 2,20]	0,330	(0,00%)

Endpunkt	Riociguat 1,0 - 2,5 mg		Placebo		Riociguat 1,0 - 2,5 mg vs. Placebo		p-Wert für Interaktionstest (I^2)
	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio[b] [95 %-KI]	p-Wert[c]	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse							
Therapienaiv	123	10 (8,1)	66	8 (12,1)	0,67 [0,28; 1,62]	0,374	0,790
Vorbehandelt	131	19 (14,5)	60	15 (25,0)	0,58 [0,32; 1,06]	0,077	(0,00%)
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hypotonie							
Therapienaiv	123	14 (11,4)	66	0 -	5,21 [1,67; 16,27]	0,004	0,214
Vorbehandelt	131	12 (9,2)	60	4 (6,7)	1,38 [0,46; 4,15]	0,565	(35,18%)
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hämorrhagie							
Therapienaiv	123	11 (8,9)	66	5 (7,6)	1,18 [0,43; 3,25]	0,748	0,929
Vorbehandelt	131	17 (13,0)	60	7 (11,7)	1,11 [0,49; 2,54]	0,800	(0,00%)
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Synkope							
Therapienaiv	123	3 (2,4)	66	4 (6,1)	n. c. [n. c.; n. c.]	n. c.	n. c.
Vorbehandelt	131	5 (3,8)	60	3 (5,0)	n. c. [n. c.; n. c.]	n. c.	(n. c.)

a: Anzahl Patienten: Intention-to-treat der PATENT-1 Studie
b: Berechnung des RR mittels Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Region. Peto-Odds Ratio anstelle von relativem Risiko, wenn die Inzidenz in mindestens einer Zelle ≤ 1 % oder ≥ 99 % ist. Für alle Untergruppenwerte innerhalb eines bestimmten Behandlungsvergleichs wird eine konsistente zusammenfassende Statistik verwendet; d. h. je Untergruppe entweder alle relativen Risiken oder alle Peto-Odds-Ratios
c: Zweiseitiger p-Wert (Gauß-Test)
6MWD: 6-Minuten-Gehstrecke; KI: Konfidenzintervall; n. c.: nicht berechnet; PH: Pulmonale Hypertonie

Tabelle 4-78: Subgruppenergebnisse für therapienaive vs. vorbehandelte Patienten, Gesundheitszustand EQ-5D VAS (Woche 12)

Endpunkt	N[a]	N[b]	Mittelwert Baseline Messung (SD)	Mittelwert Erhebungszeitpunkt (SD)	Mittlere Veränderung von Baseline Messung zu Erhebungszeitpunkt (SE)	Riociguat 1,0 - 2,5 mg tid vs. Placebo: Mittelwertdifferenz[c] [95%-KI]	p-Wert[c]	Standardisierte Mittelwertdifferenz[d] [95%-KI]	p-Wert Interaktions-test (I^2)
Gesundheitszustand: Verbesserung der EQ-5D VAS									
Therapienaiv									
Riociguat 1,0 - 2,5 mg tid	123	120	63,1 (19,41)	66,2 (19,93)	3,1 (1,52)	4,75	0,088	0,15	0,820
Placebo	66	64	65,3 (21,27)	62,9 (24,26)	-2,4 (3,06)	[-0,71; 10,22]		[-0,15; 0,46]	(0,00 %)
Vorbehandelt									
Riociguat 1,0 - 2,5 mg tid	131	130	59,9 (18,05)	64,0 (17,95)	4,1 (1,55)	3,89	0,140	0,17	
Placebo	60	59	61,2 (17,17)	60,7 (21,43)	-0,5 (2,70)	[-1,28; 9,06]		[-0,14; 0,47]	

a: Anzahl Patienten: Intention-to-treat-Population der PATENT-1 Studie
b: Anzahl Patienten mit verfügbaren Daten für diese Analyse
c: Die Mittelwertdifferenz wurde mittels ANCOVA-Modell mit der Kovariaten Baseline VAS und den Haupteffekten Behandlungsgruppe und Region berechnet.
d: Hedges' g
ANCOVA: Kovarianzanalyse; EQ-5D-VAS: EuroQoL-5 Dimensions - Visuelle Analogskala; KI: Konfidenzintervall; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; tid: dreimal täglich

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.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

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

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

  Eine PAH der WHO-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“ 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 zVT (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 „as allocated“ (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.

- 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 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 4-13 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 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 4-79 und Tabelle 4-80 werden die Ergebnisse zu diesen Endpunkten zu Woche 12 dargestellt. Die Überprüfung der signifikanten Wirksamkeitsendpunkte und aller Sicherheitsendpunkte erfolgte mit Hilfe von Robustheitsanalysen anhand der PATENT-1/2 Studiendaten zu Woche 24 (Tabelle 4-81).

Tabelle 4-79: Übersicht zu Ergebnissen für patientenrelevante Endpunkte zur Wirksamkeit und Sicherheit in der Studie PATENT-1 (Woche 12)

Studie: PATENT-1 (Woche 12)	**Riociguat 1,0 - 2,5 mg**		**Placebo[a]**		**Riociguat 1,0 - 2,5 mg vs. Placebo[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-FK	254	53 (20,9)	126	18 (14,3)	1,42 [0,87; 2,31] 0,166
Hospitalisierung auf Grund der PH	254	4 (1,6)	126	4 (3,2)	0,50 [0,13; 1,92] 0,310
Verbesserung der Dyspnoe und des Ermüdungsempfindens gemäß Borg-Skala	254	111 (43,7)	126	35 (27,8)	1,58 [1,16; 2,17] 0,004
G**esundheitsbezogene Lebensqualität**					
Verbesserung des LPH-Gesamtscores	254	105 (41,3)	126	37 (29,4)	1,42 [1,04; 1,93] 0,025
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

Studie: PATENT-1 (Woche 12)	**Riociguat 1,0 - 2,5 mg**		**Placebo[a]**		**Riociguat 1,0 - 2,5 mg vs. Placebo[a]**
Endpunkt	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR/Peto-OR[c] [95 %-KI] p-Wert[d]**
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

a: Patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie. Placebo diente nur der Verblindung von Arzt und Patient.
b: Anzahl Patienten: Intention-to-treat-Population der PATENT-1 Studie.
c: Berechnung des RR mittels Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Region. Berechnung des Peto-Odds Ratio, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen.
d: Zweiseitiger p-Wert (Gauß-Test)
6MWD: 6-Minuten-Gehstrecke; KI: Konfidenzintervall; LPH: Living with Pulmonary Hypertension; OR: Odds Ratio; PH: Pulmonary Hypertension; RR: Relatives Risiko; WHO-FK: World Health Organization-Funktionsklasse

Tabelle 4-80: Übersicht zu Ergebnissen für den patientenrelevanten Endpunkt zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) der Studie PATENT-1 (Woche 12)

Studie: PATENT-1 (Woche 12)	**Riociguat 1,0 - 2,5 mg**		**Placebo[a]**		**Riociguat 1,0 - 2,5 mg vs. Placebo[a]**
Endpunkt	**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]**
Gesundheitszustand					
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]

a: Patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie. Placebo diente nur der Verblindung von Arzt und Patient.
b: Anzahl Patienten: Intention-to-treat-Population der PATENT-1 Studie.
c: Die Mittelwertdifferenz wurde mittels ANCOVA-Modell mit der Kovariaten Baseline VAS und den Haupteffekten Behandlungsgruppe und Region berechnet.
d: Hedges' g.
ANCOVA: Kovarianzanalyse; EQ-5D VAS: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions - Visuelle Analogskala; KI: Konfidenzintervall; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

Tabelle 4-81: Robustheit der Ergebnisse für erwachsene Patienten mit PAH basierend auf den PATENT-Studien

Endpunkt	Woche 12	Woche 24
Morbidität[a,b]		
Verbesserung der 6MWD	Vorteil	Ergebnis robust
Verbesserung der Dyspnoe und des Ermüdungsempfindens (Borg-Skala)	Vorteil	-
Verbesserung des Gesundheitszustands (EQ-5D VAS)	Vorteil	-
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Verbesserung des LPH-Gesamtscores	Vorteil	-
Verbesserung des physischen LPH-Subscores	Vorteil	Ergebnis robust
Unerwünschte Ereignisse[c]		
UE Gesamt	Kein Unterschied	-
SUE	Kein Unterschied	Ergebnis robust
Studienabbruch auf Grund 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 - Visuelle Analogskala; LPH: Living with Pulmonary Hypertension; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Gesamtmortalität

Zu Woche 12 zeigt sich für den Endpunkt Gesamtmortalität kein statistisch signifikanter Unterschied für die Behandlung mit Riociguat gegenüber dem Vergleichsarm. 0,8 % der Patienten verstarben im Riociguat-Studienarm im Vergleich zu 2,4 % der Patienten im Kontrollarm (0,8 % vs. 2,4 %; RR [95 %-KI]: 0,29 [0,04; 1,89]; p = 0,195) (Tabelle 4-20). Keiner der Todesfälle wurde vom Prüfarzt mit der Einnahme der Studienmedikation in Verbindung gebracht.

Unter Berücksichtigung des progressiven Krankheitsverlaufs einer PAH sind diese Ergebnisse klinisch plausibel.

Verbesserung der 6MWD

Die Anzahl der Patienten, die nach 12 Wochen eine Verbesserung der 6MWD um mindestens 40 Meter erreicht, ist im Riociguat-Studienarm signifikant höher als im Vergleichsarm (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 4-24). Demnach bestätigen die Ergebnisse der Analyse die Robustheit der Effekte aus Woche 12 und es kann von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Woche 24 ausgegangen werden.

Verbesserung der WHO-FK

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

Hospitalisierung auf Grund der PH

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

Verbesserung der Dyspnoe und des Ermüdungsempfindens gemäß Borg-Skala

In der PATENT-1 Studie zeigt sich für den Endpunkt Dyspnoe und Ermüdungsempfinden gemäß Borg-Skala zu Woche 12 ein signifikanter Vorteil zugunsten von Riociguat gegenüber dem Vergleichsarm (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 4-36).

Gesundheitszustand EQ-5D VAS

Zu Woche 12 ist in der PATENT-1 Studie ein statistisch signifikanter Unterschied beim Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zugunsten von Riociguat zu beobachten. Der Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) 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 Vergleichsarms um 1,4 Punkte gesunken (MWD = 4,40; [95 %-KI]: [0,66; 8,14]; p = 0,021).

Aussagen zur klinischen Relevanz lassen sich auf Basis der SMD (hier Hedges' g) nicht ableiten.

Maximal konservative Imputationen zu Woche 24 für die Patienten des Kontrollarms („confirmed response" zu Woche 24) für den Endpunkt „Verbesserung des Gesundheitszustands 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.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

LPH-Fragebogen

In der Responderanalyse zur Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (LPH-Gesamtscore) um mindestens 7 Punkte zeigt sich zu Woche 12 ein signifikanter Vorteil im Riociguat-Studienarm gegenüber dem Vergleichsarm (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.

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

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß dem Physischen Subscore (Veränderung um mindestens 3 Punkte) des LPH-Fragebogens zeigt sich zu Woche 12 ein siginifikanter Vorteil zugunsten von Riociguat gegenüber dem Vergleichsarm (49,2 % vs. 29,4 %; RR [95 %-KI]: 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 den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß dem Physischen Subscore (Veränderung um mindestens 3 Punkte) des LPH-Fragebogens ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Riociguat (39,8 % vs. 29,4 %; RR [95 %-KI]: 1,37 [1,01; 1,86]; p = 0,046). 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.

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 auf Grund der gefäßerweiternden Wirkung von Riociguat.

Subgruppenanalysen

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.

Auch die weiteren durchgeführten Interaktionstests zeigen über alle untersuchten Endpunkte hinweg keinen Hinweis auf systematische Effektmodifikationen.

24-Wochen-Ergebnisse zu Riociguat vs. 24-Wochen-Ergebnisse des Kontrollarms „as allocated“

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.

Ergebnisse über einen Zeitraum von 24 Monaten

Die 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).

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-82: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein
Nicht zutreffend					

4.3.2.1.4 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in

3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-83: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	**Studie**	**Intervention**	**<Vergleichs-therapie 1>**	**<Vergleichs-therapie 2>**	**<Vergleichs-therapie 3>**
1	<Studie 1>	●		●	●
2	<Studie 2>	●		●	
	<Studie 3>	●		●	
Nicht zutreffend					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-84: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	**Operationalisierung**
<Studie 1>	
Nicht zutreffend	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-85: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
Nicht zutreffend						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-86: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)**
<Studie 1>	
Nicht zutreffend	

Nicht zutreffend

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*

- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 0.***

Nicht zutreffend

4.3.2.3 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend

4.3.2.3.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-87: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten [illegible]	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>
Nicht zutreffend						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.3.4 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-88: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	
Nicht zutreffend	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-89: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>
Nicht zutreffend				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.4 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 0.***

Nicht zutreffend

4.3.2.5 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.3 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.5.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.3 aufgeführt sind. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend

4.3.2.5.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend

4.3.2.5.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.5.4 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-90: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	
Nicht zutreffend	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.6 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 0.***

Nicht zutreffend

4.3.2.7 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.3 und 4.3.2.5) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Nicht zutreffend

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Der Nachweis des medizinischen Nutzens von Riociguat erfolgte mit der Zulassung durch die EMA am 27.03.2014. Der medizinische Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels Riociguat wird auf der Grundlage der randomisierten, placebokontrollierten, multizentrischen, doppelblinden Phase-III-Studie PATENT-1 vorgenommen. Die Daten der Verlängerungsstudie PATENT-2 stützen die Ergebnisse der Basisstudie hinsichtlich der Wirksamkeit und Verträglichkeit auch über einen langen Zeitraum von 24 Monaten hinweg.

Das Ziel der PATENT-1 Studie war die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Behandlung mit Riociguat bei erwachsenen Patienten mit PAH der WHO-FK II bis III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Die herangezogenen Endpunkte sind valide und patientenrelevant (siehe Ausführungen in Abschnitt 4.2.5.2.2). Mit der PATENT-1 Studie wird eine direkt vergleichende Studie mit der vom G-BA benannten zVT für die Nutzenbewertung herangezogen.

Gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 6 der VerfO des G-BA entspricht die PATENT-1 Studie der Evidenzstufe Ib (3). Das Verzerrungspotenzial der PATENT-1 Studie wird als niedrig eingeschätzt, sodass von einer hohen Studienqualität ausgegangen werden kann (siehe Ausführungen in Abschnitt 4.3.1.2.2). Auch auf Ebene der Endpunkte kann von einem niedrigen Verzerrungspotenzial und damit einer hohen Ergebnissicherheit ausgegangen werden.

Insgesamt erlaubt die PATENT-1 Studie einen aussagekräftigen Nachweis über den Zusatznutzen von Riociguat und die Aussagesicherheit der Ergebnisse ist als hoch einzustufen. Demzufolge lässt sich auf ihrer Basis ein Hinweis für den Zusatznutzen von Riociguat ableiten.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Auf Basis der berichteten Ergebnisse (Abschnitt 4.3.1) der PATENT-1 Studie lassen sich, wie in Tabelle 4-91 dargestellt, das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Riociguat gegenüber der zVT ableiten.

Tabelle 4-91: 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 Gesundheitszustands (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 - Visuelle Analogskala; LPH: Living with Pulmonary Hypertension; MWD: Mittelwertdifferenz; PAH: Pulmonal arterielle Hypertonie; RR: Relatives Risiko

Im Einzelnen begründet sich der Zusatznutzen von Riociguat bei erwachsenen Patienten mit PAH der WHO FK II bis III wie folgt:

Verbesserung der 6MWD

Eine Verbesserung der 6MWD um mindestens 40 Meter erreichten zu Woche 12 signifikant mehr Patienten im Riociguat-Arm als im Vergleichsarm (RR [95 %-KI]: 1,90 [1,34; 2,69]; p < 0,001).

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Veränderung der 6MWD wurde für die PATENT-1 Studie 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 6MWD 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. Diesen Endpunkt akzeptiert die EMA (4) für klinische Studien als primären Studienendpunkt, bei einer empfohlenen Studiendauer von mindestens 12 Wochen. Der G-BA erkannte den Endpunkt 6MWD zur Bewertung der Leistungsfähigkeit von Patienten als patientenrelevanten Endpunkt bereits an (53). Auch im Versorgungsalltag in Deutschland stellt die 6MWD einen gebräuchlichen Parameter dar, um zum einen Therapieziele zu definieren (17) und zum anderen als Verlaufsparameter zu dienen (9, 17). 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 6MWD.

Verbesserung der Dyspnoe und des Ermüdungsempfindens gemäß Borg-Skala

Eine Verbesserung im Endpunkt Verbesserung der Dyspnoe und des Ermüdungsempfindens gemäß Borg-Skala um 1 Skalenpunkt 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 für den Endpunkt Verbesserung der Dyspnoe und des Ermüdungsempfindens gemäß Borg-Skala wurde für die PATENT-1 Studie 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.

In den Empfehlungen der Amerikanischen Thorax-Gesellschaft (20) ist die Erhebung der Borg-Skala 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 (4, 19) und dient somit als Verlaufsparameter der Erkrankung (9). Die Erfassung der Dyspnoe bei Patienten mit PAH wird

vom G-BA als grundsätzlich patientenrelevant eingeschätzt (21). Die in der Literatur als minimal klinisch relevant diskutierte individuelle Veränderung beträgt 1 Skalenpunkt.

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.

Gesundheitszustand EQ-5D VAS

Zu Woche 12 ist ein statistisch signifikanter Unterschied im Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zugunsten von Riociguat zu beobachten (MWD = 4,40; [95 %-KI]: [0,66; 8,14]; p = 0,021). Das KI des Hedges‘ g umfasst 0,2 (Hedges’ g = 0,16 [-0,06; 0,37].

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) wurde für die PATENT-1 Studie 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.

Für die Patienten stellt sich durch die Behandlung mit Riociguat eine erhebliche Verbesserung des Gesundheitszustands (EQ-5D VAS) ein. Somit zeigt sich für die Patienten unter einer Therapie mit Riociguat eine spürbare Linderung der Erkrankung.

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 Gesundheitszustands (EQ-5D VAS) abgeleitet.

Gesundheitsbezogene 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 für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (LPH-Gesamtscore) wurde für die PATENT-1 Studie 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 für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (LPH Physischer Subscore) 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 auf Grund der gefäßerweiternden Wirkung von Riociguat. Dennoch zeigte sich ein Vorteil für Riociguat im Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (LPH-Fragebogen: Gesamtscore und Physischer Subscore).

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse wurde für die PATENT- 1 Studie als niedrig bewertet.

In allen anderen untersuchten Endpunkten zu Unerwünschten Ereignissen trat kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen auf.

Der geringe Anteil an Patienten mit Studienabbruch nach 24 Monaten lässt den Schluss zu, dass Riociguat auf Grund des guten Sicherheitsprofils eine geeignete Therapie für eine langfristige Behandlung der Patienten darstellt.

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-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 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 therapierelevanten Nutzens durch Abschwächung schwerwiegender Symptome und spürbare Linderung der Erkrankung erreicht wird.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-92: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit Pulmonal Arterieller Hypertonie (PAH) zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit.	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
PAH: Pulmonal arterielle Hypertonie	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.3) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.5) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden

patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[13], Molenberghs 2010[14]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[15]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene") sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene"). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95 %-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[16]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
– Untersuchungen zur Robustheit
– ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend

[13] *Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.*
[14] *Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.*
[15] *Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.*
[16] *Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.*

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

PATENT-1

Publikation

Ghofrani HA, Galie N, Grimminger F, Grunig E, Humbert M, Jing ZC, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med. 2013;369(4):330-40.

Studienbericht

Clinical Study Report No. A62510: Randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-centre, multi-national study to evaluate the efficacy and safety of oral BAY 63-2521 (1 mg, 1.5 mg, 2 mg, 2.5 mg tid) in patients with symptomatic pulmonary arterial hypertension (PAH). PATENT-1 Study

Studienregistereinträge

ClinicalTrials.gov

A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Oral BAY63-2521 in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension (PAH). (PATENT-1).
Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00810693

EU-CTR

Randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-centre, multi-national study to evaluate the efficacy and safety of oral BAY 63-2521 (1 mg, 1.5 mg, 2 mg, or 2.5 mg tid) in patients with symptomatic Pulmonary Arterial Hypertension (PAH)
Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-003482-68/DE

ICTRP

Randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-centre, multi-national study to evaluate the efficacy and safety of oral BAY 63-2521 (1 mg, 1.5 mg, 2 mg, or 2.5 mg tid) in patients with symptomatic Pulmonary Arterial Hypertension (PAH). PATENT-1 Study
Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-003482-68-DE

PharmNet.Bund

Randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-centre, multi-national study to evaluate the efficacy and safety of oral BAY 63-2521 (1 mg, 1.5 mg, 2 mg, or 2.5 mg tid) in patients with symptomatic Pulmonary Arterial Hypertension (PAH)

PATENT-2

Publikation

Ghofrani HA, Grimminger F, Grunig E, Huang Y, Jansa P, Jing ZC, et al. Predictors of long-term outcomes in patients treated with riociguat for pulmonary arterial hypertension: data from the PATENT-2 open-label, randomised, long-term extension trial. Lancet Respir Med. 2016;4(5):361-71.

Studienbericht

Clinical Study Report No. A62511. Long-term extension, multi-centre, multi-national study to evaluate the safety and tolerability of oral BAY 63-2521 (1 mg, 1.5 mg, 2 mg, or 2.5 mg tid) in patients with symptomatic pulmonary arterial hypertension (PAH). PATENT-2 Study

Clinical Study Report No. PH-38653. Long-term extension, multi-centre, multi-national study to evaluate the safety and tolerability of oral BAY 63-2521 (1 mg, 1.5 mg, 2 mg, or 2.5 mg tid) in patients with symptomatic pulmonary arterial hypertension (PAH). PATENT-2 Study

Studienregistereinträge

ClinicalTrials.gov

BAY63-2521:Long-term Extension Study in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension (PATENT-2).
Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00863681

EU-CTR

Long-term extension, multi-centre, multi-national study to evaluate the safety and tolerability of oral BAY 63-2521 (1 mg, 1.5 mg, 2 mg, or 2.5 mg tid) in patients with symptomatic Pulmonary Arterial Hypertension (PAH).
Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-003610-94/DE

ICTRP

BAY63-2521:Long-term Extension Study in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension PATENT-2
Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00863681

Long-term study to collect additional information to evaluate the safety and tolerability of BAY 63-2521 in different doses
Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-003610-94-DE

PharmNet.Bund

Long-term extension, multi-centre, multi-national study to evaluate the safety and tolerability of oral BAY 63-2521 (1 mg, 1.5 mg, 2 mg, or 2.5 mg tid) in patients with symptomatic Pulmonary Arterial Hypertension (PAH).

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2018-B-123. 2018.
2. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc. 2006;94(4):451-5.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2021/VerfO_2019-09-19_iK-2020-01-14.pdf. [Zugriff am: 12.02.2020]
4. Committee for medicinal products for human use (CHMP). Guideline on the clinical investigations of medicinal products for the treatment of pulmonary arterial hypertension. 2009. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigations-medicinal-products-treatment-pulmonary-arterial-hypertension_en.pdf. [Zugriff am: 10.02.2020]
5. Hoeper MM, Apitz C, Grunig E, Halank M, Ewert R, Kaemmerer H, et al. Targeted therapy of pulmonary arterial hypertension: Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2016. Dtsch Med Wochenschr. 2016;141(S 01):S33-s41.
6. Hoeper MM, Apitz C, Grunig E, Halank M, Ewert R, Kaemmerer H, et al. Targeted therapy of pulmonary arterial hypertension: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. Int J Cardiol. 2018;272s:37-45.
7. Hoeper MM, Kramer T, Pan Z, Eichstaedt CA, Spiesshoefer J, Benjamin N, et al. Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. Eur Respir J. 2017;50(2).
8. Gall H, Felix JF, Schneck FK, Milger K, Sommer N, Voswinckel R, et al. The Giessen Pulmonary Hypertension Registry: Survival in pulmonary hypertension subgroups. J Heart Lung Transplant. 2017;36(9):957-67.
9. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J. 2016;37(1):67-119.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Riociguat. 2014. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-493/1_Nutzenbewertung%20G-BA_Riociguat.pdf. [Zugriff am: 10.02.2020]
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Pirfenidon – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2011. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-16/2011-09-15-D-020_Pirfenidon_IQWiG-Nutzenbewertung.pdf. [Zugriff am: 10.02.2020]

12. Gabler NB, French B, Strom BL, Palevsky HI, Taichman DB, Kawut SM, et al. Validation of 6-minute walk distance as a surrogate end point in pulmonary arterial hypertension trials. Circulation. 2012;126(3):349-56.
13. Gilbert C, Brown MCJ, Cappelleri JC, Carlsson M, McKenna SP. Estimating a minimally important difference in pulmonary arterial hypertension following treatment with sildenafil. Chest. 2009;135(1):137-42.
14. Mathai SC, Puhan MA, Lam D, Wise RA. The minimal important difference in the 6-minute walk test for patients with pulmonary arterial hypertension. Am J Respir Crit Care Med. 2012;186(5):428-33.
15. Redelmeier DA, Bayoumi AM, Goldstein RS, Guyatt GH. Interpreting small differences in functional status: the Six Minute Walk test in chronic lung disease patients. Am J Respir Crit Care Med. 1997;155(4):1278-82.
16. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension - Web Addenda: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J. 2016;37(1):67-119.
17. Opitz CF, Blindt R, Blumberg F, Borst MM, Bruch L, Leuchte H, et al. Pulmonary hypertension: hemodynamic evaluation: hemodynamic evaluation - recommendations of the Cologne Consensus Conference 2010. Dtsch Med Wochenschr. 2010;135 Suppl 3:S78-86. Pulmonale Hypertonie: invasive Diagnostik: Empfehlungen der Kolner Konsensus-Konferenz 2010.
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 5.0 2017. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf. [Zugriff am: 12.02.2020]
19. Parshall MB, Schwartzstein RM, Adams L, Banzett RB, Manning HL, Bourbeau J, et al. An official American Thoracic Society statement: update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea. Am J Respir Crit Care Med. 2012;185(4):435-52.
20. American Thoracic Society (ATS). ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. Am J Respir Crit Care Med. 2002;166(1):111-7.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ticagrelor. 2011. Verfügbar unter: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1828/2011-12-15_AM-RL-XII_Ticagrelor_TrG.pdf. [Zugriff am: 12.02.2020]
22. Ries AL. Minimally clinically important difference for the UCSD Shortness of Breath Questionnaire, Borg Scale, and Visual Analog Scale. Copd. 2005;2(1):105-10.
23. Khair RM, Nwaneri C, Damico RL, Kolb T, Hassoun PM, Mathai SC. The Minimal Important Difference in Borg Dyspnea Score in Pulmonary Arterial Hypertension. Ann Am Thorac Soc. 2016;13(6):842-9.
24. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. Ann Med. 2001;33(5):337-43.

25. Pickard AS, Wilke C, Jung E, Patel S, Stavem K, Lee TA. Use of a preference-based measure of health (EQ-5D) in COPD and asthma. Respir Med. 2008;102(4):519-36.
26. Zanini A, Aiello M, Adamo D, Casale S, Cherubino F, Della Patrona S, et al. Estimation of minimal clinically important difference in EQ-5D visual analog scale score after pulmonary rehabilitation in subjects with COPD. Respir Care. 2015;60(1):88-95.
27. Nolan CM, Longworth L, Lord J, Canavan JL, Jones SE, Kon SS, et al. The EQ-5D-5L health status questionnaire in COPD: validity, responsiveness and minimum important difference. Thorax. 2016;71(6):493-500.
28. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health Qual Life Outcomes. 2007;5:70.
29. van Reenen M, Janssen B. EQ-5D-5L User Guide Version 2.1. 2015.
30. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zusammenfassende Dokumentation. Wirkstoff Ivacaftor. 2013. Verfügbar unter: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-2263/2013-02-07_AM-RL-XII_Ivacaftor_ZD.pdf. [Zugriff am: 12.02.2020]
31. Gruenig E, Benjamin N, Kruger U, Kaemmerer H, Harutyunova S, Olsson KM, et al. Allgemeine und supportive Therapie der pulmonal arteriellen Hypertonie. Dtsch Med Wochenschr. 2016;141(S 01):S26-32. Allgemeine und supportive Therapie der pulmonal arteriellen Hypertonie: Empfehlungen der Kolner Konsensus Konferenz 2016.
32. Bonner N, Abetz L, Meunier J, Sikirica M, Mathai SC. Development and validation of the living with pulmonary hypertension questionnaire in pulmonary arterial hypertension patients. Health Qual Life Outcomes. 2013;11:161.
33. Chen H, Taichman DB, Doyle RL. Health-related quality of life and patient-reported outcomes in pulmonary arterial hypertension. Proc Am Thorac Soc. 2008;5(5):623-30.
34. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Secukinumab. 2015. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3450/2015-11-27_AM-RL-XII_Secukinumab_2015-06-01-D167_TrG.pdf. [Zugriff am: 10.02.2020]
35. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Patiromer. 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5236/2018-09-20_AM-RL-XII_Patiromer_D-351_TrG.pdf. [Zugriff am: 10.02.2020]
36. MSD SHARP & DOHME GMBH. Subgroup Analysis Report. MSD Study PATENT-1. 2020.
37. Medizinischer Dienst der Spitzenverbände der Krankenkassen e.V. (MDS). G-2 Gutachten: Aussagekraft von Subgruppenanalysen. 2004. Verfügbar unter: https://www.mds-ev.de/fileadmin/dokumente/Publikationen/GKV/Begutachtungsgrundlagen_GKV/subgruppen-gutachten.pdf. [Zugriff am: 12.02.2020]
38. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the investigation of subgroups in confirmatory clinical trials. 2019. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-subgroups-confirmatory-clinical-trials_en.pdf. [Zugriff am: 10.02.2020]

39. Ghofrani HA, Galie N, Grimminger F, Grunig E, Humbert M, Jing ZC, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med. 2013;369(4):330-40.
40. EU-CTR. Randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-centre, multi-national study to evaluate the efficacy and safety of oral BAY 63-2521 (1 mg, 1.5 mg, 2 mg, or 2.5 mg tid) in patients with symptomatic Pulmonary Arterial Hypertension (PAH). 0000. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-003482-68/DE. [Zugriff am: 03.01.2020]
41. ClinicalTrials.gov. A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Oral BAY63-2521 in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension (PAH). (PATENT-1). 2016. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00810693. [Zugriff am: 03.01.2020]
42. ICTRP. Randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-centre, multi-national study to evaluate the efficacy and safety of oral BAY 63-2521 (1 mg, 1.5 mg, 2 mg, or 2.5 mg tid) in patients with symptomatic Pulmonary Arterial Hypertension (PAH). PATENT-1 Study. 2012. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-003482-68-DE. [Zugriff am: 03.01.2020]
43. PharmNet.Bund. Randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-centre, multi-national study to evaluate the efficacy and safety of oral BAY 63-2521 (1 mg, 1.5 mg, 2 mg, or 2.5 mg tid) in patients with symptomatic Pulmonary Arterial Hypertension (PAH). 0000.
44. Bayer HealthCare AG. Clinical Study Report (CSR) No. A62510. Randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-centre, multi-national study to evaluate the efficacy and safety of oral BAY 63-2521 (1 mg, 1.5 mg, 2 mg, 2.5 mg tid) in patients with symptomatic pulmonary arterial hypertension (PAH). PATENT-1 Study. 2012.
45. Bayer HealthCare AG. Clinical Study Report (CSR) No. A62511. Long-term extension, multi-centre, multi-national study to evaluate the safety and tolerability of oral BAY 63-2521 (1 mg, 1.5 mg, 2 mg, or 2.5 mg tid) in patients with symptomatic pulmonary arterial hypertension (PAH). PATENT-2 Study. 2012.
46. Bayer HealthCare AG. Clinical Study Report (CSR) No. PH-38653. Long-term extension, multi-centre, multi-national study to evaluate the safety and tolerability of oral BAY 63-2521 (1 mg, 1.5 mg, 2 mg, or 2.5 mg tid) in patients with symptomatic pulmonary arterial hypertension (PAH). PATENT-2 Study. 2016.
47. ClinicalTrials.gov. BAY63-2521:Long-term Extension Study in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension (PATENT-2). 2019. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00863681. [Zugriff am: 10.02.2020]
48. EU-CTR. Long-term extension, multi-centre, multi-national study to evaluate the safety and tolerability of oral BAY 63-2521 (1 mg, 1.5 mg, 2 mg, or 2.5 mg tid) in patients with symptomatic Pulmonary Arterial Hypertension (PAH). 0000. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-003610-94/DE. [Zugriff am: 10.02.2020]
49. ICTRP. BAY63-2521:Long-term Extension Study in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension PATENT-2. 2019. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00863681. [Zugriff am: 10.02.2020]
50. ICTRP. Long-term study to collect additional information to evaluate the safety and tolerability of BAY 63-2521 in different doses 2019. Verfügbar unter:

http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-003610-94-DE. [Zugriff am: 10.02.2020]

51. PharmNet.Bund. Long-term extension, multi-centre, multi-national study to evaluate the safety and tolerability of oral BAY 63-2521 (1 mg, 1.5 mg, 2 mg, or 2.5 mg tid) in patients with symptomatic Pulmonary Arterial Hypertension (PAH). 0000.
52. Ghofrani HA, Grimminger F, Grunig E, Huang Y, Jansa P, Jing ZC, et al. Predictors of long-term outcomes in patients treated with riociguat for pulmonary arterial hypertension: data from the PATENT-2 open-label, randomised, long-term extension trial. Lancet Respir Med. 2016;4(5):361-71.
53. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pirfenidon. 2012. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1915/2012-03-15_AM-RL-XII_Pirfenidon_ZD.pdf. [Zugriff am: 12.02.2020]

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[17]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

[17] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	EMBASE (EMBASE Classic+EMBASE)
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	02.01.2020
Zeitsegment	1947 bis 31. Dezember 2019
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp pulmonary hypertension/	97.610
2	(arterial or primary).mp	2.804.718
3	1 and 2	39.399
4	(pulmonary arterial hypertension or primary pulmonary hypertension or PPH or PPHN or PAH or IPAH or HPAH or FPAH).mp.	53.930
5	3 or 4	69.514
6	exp riociguat/	1.169
7	(riociguat or adempas or bay 63-2521 or bay63-2521 or bay-63-2521 or 625115-55-1).mp.	1.233
8	6 or 7	1.233
9	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	1.764.664
10	5 and 8 and 9	279

Datenbankname	MEDLINE (Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R))
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	02.01.2020
Zeitsegment	1946 bis 31. Dezember 2019
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp Hypertension, Pulmonary/	35.167
2	(arterial or primary).mp	1.923.536
3	1 and 2	15.402
4	(pulmonary arterial hypertension or primary pulmonary hypertension or PPH or PPHN or PAH or IPAH or HPAH or FPAH).mp.	35.943
5	3 or 4	40.842
6	(riociguat or adempas or bay 63-2521 or bay63-2521 or bay-63-2521 or 625115-55-1).mp.	328
7	randomi#ed controlled trial.pt. or randomi#ed.mp. or placebo.mp.	912.732
8	5 and 6 and 7	61

Datenbankname	Cochrane (EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	02.01.2020	
Zeitsegment	1991 bis November 2019	
Suchfilter	kein Suchfilter verwendet	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp Hypertension, Pulmonary/	900
2	(arterial or primary).mp	396.267
3	1 and 2	556
4	(pulmonary arterial hypertension or primary pulmonary hypertension or PPH or PPHN or PAH or IPAH or HPAH or FPAH).mp.	2.516
5	3 or 4	2.740
6	(riociguat or adempas or bay 63-2521 or bay63-2521 or bay-63-2521 or 625115-55-1).mp.	202
7	5 and 6	115

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	03.01.2020
Suchstrategie	Riociguat OR Adempas OR BAY 63-2521 OR BAY63-2521 OR BAY-63-2521 OR 625115-55-1 [Intervention/treatment]
Treffer	49

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	03.01.2020
Suchstrategie	Riociguat OR Adempas OR (BAY 63-2521) OR BAY63-2521 OR BAY-63-2521 OR 625115-55-1
Treffer	25

Studienregister	WHO ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	03.01.2020
Suchstrategie	Riociguat OR Adempas OR BAY 63-2521 OR BAY63-2521 OR BAY-63-2521 OR 625115-55-1
Treffer	64

Studienregister	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
Internetadresse	https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	03.01.2020
Suchstrategie	?Riociguat? [Active Substance] ODER ?Riociguat? [Textfelder] ODER ?Adempas? [Product Name/Code] ODER ?Adempas? [Textfelder] ODER ?BAY 63-2521? [Active Substance] ODER ?BAY 63-2521? [Textfelder] ODER ?625115-55-1? [CAS-number]
Treffer	19

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
(1)	Badiani, B.Messori, A.. 2016. Targeted Treatments for Pulmonary Arterial Hypertension: Interpreting Outcomes by Network Meta-analysis. Heart Lung and Circulation, 25(1): 46-52	Nicht E7
(2)	Benza, R. L.; Farber, H. W.; Frost, A.; Ghofrani, H. A.; Gomez-Sanchez, M. A.; Langleben, D.; Rosenkranz, S.; Busse, D.; Meier, C.; Nikkho, S.Hoeper, M. M.. 2018. REVEAL risk scores applied to riociguat-treated patients in PATENT-2: Impact of changes in risk score on survival. Journal of Heart and Lung Transplantation, 37(4): 513-519	Nicht E7
(3)	Cartin-Ceba, R.; Halank, M.; Ghofrani, H. A.; Humbert, M.; Mattson, J.; Fritsch, A.Krowka, M.. 2018. Riociguat treatment for portopulmonary hypertension: a subgroup analysis from the PATENT-1/-2 studies. Pulmonary Circulation, 8(2)	Nicht E7
(4)	Fox, B. D.; Shtraichman, O.; Langleben, D.; Shimony, A.Kramer, M. R.. 2016. Combination Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension: A Systematic Review and Meta-analysis. Canadian Journal of Cardiology, 32(12): 1520-1530	Nicht E7
(5)	Galie, N.; Grimminger, F.; Grunig, E.; Hoeper, M. M.; Humbert, M.; Jing, Z. C.; Keogh, A. M.; Langleben, D.; Rubin, L. J.; Fritsch, A.; Davie, N.Ghofrani, H. A.. 2017. Comparison of hemodynamic parameters in treatment-naive and pre-treated patients with pulmonary arterial hypertension in the randomized phase III PATENT-1 study. Journal of Heart and Lung Transplantation, 36(5): 509-519	Nicht E7
(6)	Gao, X. F.; Zhang, J. J.; Jiang, X. M.; Ge, Z.; Wang, Z. M.; Li, B.; Mao, W. X.Chen, S. L.. 2017. Targeted drugs for pulmonary arterial hypertension: A network meta-analysis of 32 randomized clinical trials. Patient Preference and Adherence, 11: 871-885	Nicht E7

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
(7)	Hoeper, M.; Ghofrani, H. A.; Halank, M.; Meyer, F. J.; Stahler, G.; Behr, J.et al.. 2015. Riociguat for pulmonary arterial hypertension (PAH) and chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): Final data from a phase II Long-term extension (LTE) study. European Respiratory Journal, 46(Suppl 59): PA4560	Nicht E7
(8)	Humbert, M.; Coghlan, J. G.; Ghofrani, H. A.; Grimminger, F.; He, J. G.; Riemekasten, G.; Vizza, C. D.; Boeckenhoff, A.; Meier, C.; De Oliveira Pena, J.Denton, C. P.. 2017. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease: Results from PATENT-1 and PATENT-2. Annals of the Rheumatic Diseases, 76(2): 422-426	Nicht E7
(9)	Humbert, M.; Lau, E. M. T.; Montani, D.; Jais, X.; Sitbon, O.Simonneau, G.. 2014. Advances in therapeutic interventions for patients with pulmonary arterial hypertension. Circulation, 130(24): 2189-2208	Nicht E7
(10)	Igarashi, A.; Inoue, S.; Ishii, T.; Tsutani, K.Watanabe, H.. 2016. Comparative effectiveness of oral medications for pulmonary arterial hypertension: Network meta-analysis. International Heart Journal, 57(4): 466-472	Nicht E7
(11)	Khouri, C.; Lepelley, M.; Roustit, M.; Montastruc, F.; Humbert, M.Cracowski, J. L.. 2018. Comparative Safety of Drugs Targeting the Nitric Oxide Pathway in Pulmonary Hypertension: A Mixed Approach Combining a Meta-Analysis of Clinical Trials and a Disproportionality Analysis From the World Health Organization Pharmacovigilance Database. Chest, 154(1): 136-147	Nicht E7
(12)	Lajoie, A. C.; Guay, C. A.; Lega, J. C.; Lauziere, G.; Simard, S.; Lambert, C.; Lacasse, Y.; Bonnet, S.Provencher, S.. 2018. Trial Duration and Risk Reduction in Combination Therapy Trials for Pulmonary Arterial Hypertension: A Systematic Review. Chest, 153(5): 1142-1152	Nicht E7
(13)	Lajoie, A. C.; Lauziere, G.; Lega, J. C.; Lacasse, Y.; Martin, S.; Simard, S.; Bonnet, S.Provencher, S.. 2016. Combination therapy versus monotherapy for pulmonary arterial hypertension: A meta-analysis. The Lancet Respiratory Medicine, 4(4): 291-305	Nicht E7

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
(14)	Langleben, D.; Galie, N.; He, J.; Huang, Y.; Humbert, M.; Keogh, A.; Rubin, L. J.; Zhou, D.; Curram, J.; Davie, N.Ghofrani, H. A.. 2015. Use of clinically relevant responder threshold criteria to evaluate the response to treatment in the Phase III PATENT-1 study. Journal of Heart and Lung Transplantation, 34(3): 338-347	Nicht E7
(15)	Liu, H. L.; Chen, X. Y.; Li, J. R.; Su, S. W.; Ding, T.; Shi, C. X.; Jiang, Y. F.Zhu, Z. N.. 2016. Efficacy and Safety of Pulmonary Arterial Hypertension-specific Therapy in Pulmonary Arterial Hypertension: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Chest, 150(2): 353-366	Nicht E7
(16)	Rhee, R. L.; Gabler, N. B.; Sangani, S.; Praestgaard, A.; Merkel, P. A.Kawut, S. M.. 2015. Comparison of treatment response in idiopathic and connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 192(9): 1111-1117	Nicht E7
(17)	Rival, G.; Lacasse, Y.; Martin, S.; Bonnet, S.Provencher, S.. 2014. Effect of pulmonary arterial hypertension-specific therapies on health-related quality of life a systematic review. Chest, 146(3): 686-708	Nicht E7
(18)	Rosenkranz, S.; Ghofrani, H. A.; Beghetti, M.; Ivy, D.; Frey, R.; Fritsch, A.; Weimann, G.; Saleh, S.Apitz, C.. 2015. Riociguat for pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. Heart, 101(22): 1792-1799	Nicht E7
(19)	Said, K.. 2014. Riociguat: PATENT-1 study. Global Cardiology Science and Practice, (2) (no pagination)(21)	Nicht E7
(20)	Saleh, S.; Becker, C.; Frey, R.Muck, W.. 2016. Population pharmacokinetics and the pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship of riociguat in patients with pulmonary arterial hypertension or chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Pulmonary Circulation, 6(Suppl 1): S86-96	Nicht E7
(21)	Samillan, V. J.Peacock, A. J.. 2014. State of the art: Pulmonary hypertension. Breathe, 10(3): 189-197	Nicht E7
(22)	Silva, M. A.; Donovan, J. L.; Durie, R.; Ventura, D.; Alspach, R. M.; Kanaan, A. O.Njoroge, M.. 2017. A Mixed Treatment Comparison Meta-Analysis of Pharmacotherapeutic Monotherapy and Placebo for Pulmonary Artery Hypertension. Clinical Pulmonary Medicine, 24(4): 149-159	Nicht E7

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
(23)	Varela, D. L.; Teleb, M.El-Mallah, W.. 2018. Advanced therapies for the management of adults with pulmonary arterial hypertension due to congenital heart disease: A systematic review. Open Heart, 5 (1) (no pagination)(e000744)	Nicht E7
(24)	Vizza, C. D.; Badagliacca, R.; Messick, C. R.; Rao, Y.; Nelsen, A. C.Benza, R. L.. 2018. The impact of delayed treatment on 6-minute walk distance test in patients with pulmonary arterial hypertension: A meta-analysis. International Journal of Cardiology, 254: 299-301	Nicht E7
(25)	Wang, C.; Jing, Z. C.; Huang, Y. G.; Zhou, D. X.; Liu, Z. H.; Meier, C.; Nikkho, S.; Curram, J.; Zhang, P.He, J. G.. 2016. Riociguat for the treatment of pulmonary hypertension: Chinese subgroup analyses and comparison. Heart Asia, 8(1): 74-82	Nicht E7
(26)	Wardle, A. J.; Seager, M. J.; Wardle, R.; Tulloh, R. M.Gibbs, J. S. R.. 2016. Guanylate cyclase stimulators for pulmonary hypertension. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2016 (8) (no pagination)(CD011205)	Nicht E7
(27)	Zhang, H. D.; Zhang, R.; Jiang, X.; Sun, K.; Wu, D. C.Jing, Z. C.. 2015. Effects of oral treatments on clinical outcomes in pulmonary arterial hypertension: A systematic review and meta-analysis. American Heart Journal, 170(1): 96-103.e14	Nicht E7
(28)	Zhang, J.Zhang, X.. 2018. Efficacy of riociguat on pulmonary hypertension: A systematic review and meta-analysis. International Journal of Clinical and Experimental Medicine, 11(2): 423-430	Nicht E7
(29)	Zhao R, Jiang Y. Influence of riociguat treatment on pulmonary arterial hypertension: A meta-analysis of randomized controlled trials. Herz. 2019;44(7):637-43.	Nicht E7
(30)	Zheng YG, Ma H, Chen L, Jiang XM, Zhou L, Lin S, et al. Efficacy and safety of oral targeted therapies in pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials. Pulmonary Circulation. 2018;8(4).	Nicht E7
(31)	Zheng YG, Ma H, Hu EC, Liu G, Chen G, Xiong CM. Oral targeted therapies in the treatment of pulmonary arterial hypertension: A meta-analysis of clinical trials. Pulmonary Pharmacology and Therapeutics. 2014;29(2):241-9.	Nicht E7

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
(1)	NCT00454558	An Open Multiple Dose Titration Study In Patients With Pulmonary Hypertension. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00454558	Nicht E5
(2)	NCT00640315	Single Dose Study in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Associated Pulmonary Hypertension.. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00640315	Nicht E5
(3)	NCT00680654	Interaction Study in Patients With Pulmonary Hypertension and Stable Treatment of Sildenafil 20 mg TID. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00680654	Nicht E5
(4)	NCT00694850	Impact of Multiple Doses of BAY63-2521 on Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Patients With Interstitial Lung Disease (ILD) Associated Pulmonary Hypertension (PH). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00694850	Nicht E5
(5)	NCT00810693	A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Oral BAY63-2521 in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension (PAH). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00810693	Nicht E1
(6)	NCT00855660	Effect of Riociguat on Bone Metabolism. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00855660	Nicht E1
(7)	NCT00863681	BAY63-2521:Long-term Extension Study in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00863681	Nicht E1
(8)	NCT00910429	BAY63-2521 - Long-term Extension Study in Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00910429	Nicht E5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(9)	NCT01065051	Hemodynamic and Echocardiographic Assessment of Riociguat Effects on Myocardial Wall Contractility and Relaxation Kinetics. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01065051	Nicht E1
(10)	NCT01065454	A Study to Test the Effects of Riociguat in Patients With Pulmonary Hypertension Associated With Left Ventricular Systolic Dysfunction. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01065454	Nicht E1
(11)	NCT01165931	Coronary Vasomotor Response After Riociguat Exposure. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01165931	Nicht E5
(12)	NCT01172756	A Study to Test the Effects of Riociguat in Patients With Pulmonary Hypertension Associated With Left Ventricular Diastolic Dysfunction. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01172756	Nicht E1
(13)	NCT01179334	Evaluation of the Pharmacodynamic Effect of the Combination of Sildenafil and Riociguat on Blood Pressure and Other Safety Parameters.. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01179334	Nicht E1
(14)	NCT01266265	Study of Incidence of Respiratory Tract AEs in Patients Treated With Tyvaso® Compared to Other FDA Approved PAH Therapies. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01266265	Nicht E5
(15)	NCT01347216	COMPERA / COMPERA-KIDS. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01347216	Nicht E5
(16)	NCT01489488	Relative Bioavailability and Food Effect Study. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01489488	Nicht E1
(17)	NCT01784562	Riociguat in Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01784562	Nicht E5
(18)	NCT01926847	Digital Flow Enhancement in Raynaud‘s Phenomenon With an sGC (Soluble Guanylate Cyclase) Stimulator. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01926847	Nicht E1
(19)	NCT02007629	Riociguat Clinical Effects Studied in Patients With Insufficient Treatment Response to Phosphodiesterase-5 Inhibitor. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02007629	Nicht E5
(20)	NCT02024386	Efficacy Study of Riociguat and Its Effects on Exercise Performance and Pulmonary Artery Pressure at High Altitude. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02024386	Nicht E5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(21)	NCT02092818	EXPERT, EXPosurE Registry RiociguaT in Patients With Pulmonary Hypertension. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02092818	Nicht E5
(22)	NCT02094001	Pilot Study to Evaluate Right Ventricular Function With Riociguat in CTEPH. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02094001	Nicht E5
(23)	NCT02117791	Prospective, Non-interventional, Multi-center Post-authorization Safety Study of Riociguat for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02117791	Nicht E5
(24)	NCT02138825	Efficacy and Safety of Riociguat in Patients With Symptomatic Pulmonary Hypertension (PH) Associated With Idiopathic Interstitial Pneumonias (IIP). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02138825	Nicht E1
(25)	NCT02159313	Relative Bioavailability Study. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02159313	Nicht E1
(26)	NCT02159326	Microgynon Riociguat Drug Interaction Study in Healthy Postmenopausal Women. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02159326	Nicht E1
(27)	NCT02170025	Early Signs of Efficacy Study With Riociguat in Adult Homozygous Delta F508 Cystic Fibrosis Patients. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02170025	Nicht E1
(28)	NCT02191137	Measuring Outcomes In Patients With Pulmonary Arterial Hypertension Not on Active Treatment (MOTION). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02191137	Nicht E5
(29)	NCT02283762	Efficacy and Safety of Riociguat in Patients With Systemic Sclerosis. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02283762	Nicht E1
(30)	NCT02428985	Prospective, Non-interventional, Multi-center, Post-authorization Safety Study of Riociguat for Pulmonary Arterial Hypertension (PAH). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02428985	Nicht E5
(31)	NCT02545465	A Study to Understand the Treatment Patterns in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension or Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension During a Switch of Treatment to Adempas in Real-life Clinical Practice. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02545465	Nicht E5
(32)	NCT02556268	Interaction With HIV Antiretroviral Agents. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02556268	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(33)	NCT02562235	Riociguat in Children With Pulmonary Arterial Hypertension (PAH). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02562235	Nicht E1
(34)	NCT02565030	Chronic Thrombo-embolic Pulmonary Hypertension: Classification and Long Term Outcome. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02565030	Nicht E5
(35)	NCT02625558	Riociguat for Sarcoidosis Associated Pulmonary Hypertension. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02625558	Nicht E1
(36)	NCT02633397	A Multi-Center Study of Riociguat in Patients With Sickle Cell Diseases. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02633397	Nicht E1
(37)	NCT02634203	Riociguat Versus Balloon Pulmonary Angioplasty in Non-operable Chronic thromboEmbolic Pulmonary Hypertension. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02634203	Nicht E7
(38)	NCT02744339	Pharmacodynamic Effects of Riociguat in Pulmonary Hypertension and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02744339	Nicht E1
(39)	NCT02759419	A Long-term Extension Study of Riociguat in Patients With Symptomatic Pulmonary Arterial Hypertension.. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02759419	Nicht E5
(40)	NCT02891850	Riociguat rEplacing PDE-5i Therapy evaLuated Against Continued PDE-5i thErapy. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02891850	Nicht E1
(41)	NCT02915835	Riociguat in Scleroderma Associated Digital Ulcers. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02915835	Nicht E1
(42)	NCT03074539	Sleep-Disordered Breathing in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03074539	Nicht E5
(43)	NCT03273257	Riociguat in Patients With Operable CTEPH Prior to Pulmonary Endarterectomy (PEA Bridging Study). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03273257	Nicht E1
(44)	NCT03389321	Clinical Study to Investigate Effect of Macitentan on Riociguat Pharmacokinetics. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03389321	Nicht E1
(45)	NCT03409588	Treatment of Exercise-Induced Pulmonary Vascular Dysfunction in Symptomatic Patients After Pulmonary Thromboendarterectomy. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03409588	Nicht E5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(46)	NCT03809156	Upfront Combination Pulmonary Arterial Hypertension Therapy. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03809156	Nicht E1
(47)	NCT04062565	Trial to Evaluate Parenteral Treprostinil and Riociguat on Right Ventriculo-vascular Coupling and Morphology in Those With Advanced PAH. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04062565	Nicht E1
(48)	NCT04211272	A 2-part Study to Investigate the Effect of Macitentan in Healthy Male Participants. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04211272	Nicht E1
EU-CTR			
(49)	2006-003520-10	A multicenter, non-randomized, non-blinded, non-controlled study to investigate the impact of multiple doses of BAY 63 2521 on safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics in patien.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003520-10	Nicht E5
(50)	2007-003928-37	A multicenter, non-randomized, non-blinded, non-controlled study to investigate the impact of multiple doses of BAY 63-2521 on safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics in patient.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003928-37	Nicht E5
(51)	2008-003482-68	Randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-centre, multi-national study to evaluate the efficacy and safety of oral BAY 63-2521 (1 mg, 1.5 mg, 2 mg, or 2.5 mg tid) in patients with symptom.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003482-68	Nicht E1
(52)	2008-003539-19	Long-term extension, multi-centre, multi-national study to evaluate the safety and tolerability of oral BAY 63-2521 (1 mg, 1.5 mg, 2 mg, or 2.5 mg tid) in patients with Chronic Thromboembolic Pulmo.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003539-19	Nicht E5
(53)	2008-003610-94	Long-term extension, multi-centre, multi-national study to evaluate the safety and tolerability of oral BAY 63-2521 (1 mg, 1.5 mg, 2 mg, or 2.5 mg tid) in patients with symptomatic Pulmonary Arteri.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003610-94	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(54)	2009-015878-35	Randomized, double blind, placebo controlled, parallel group, multi-center study to evaluate the hemodynamic effects of Riociguat (BAY 63-2521) as well as safety and kinetics in patients with pulmo.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015878-35	Nicht E1
(55)	2010-018436-41	Acute hemoDynamic effects of RIociguat (BAY 63-2521) in patients with puLmonary hypertension Associated with diasTolic heart failurE (DILATE 1): A randomized, double-blind, placebo-controlled, sin.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018436-41	Nicht E1
(56)	2010-018863-40	An interaction study to evaluate changes in blood pressure following 1, 1.5, 2, and 2.5 mg riociguat tid (dose titration) compared to placebo treatment on the background of stable sildenafil pretre.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018863-40	Nicht E1
(57)	2010-024332-42	A randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study to investigate the efficacy and safety of riociguat (0.5 mg, 1.0 mg, 1.5 mg, 2.0 mg and 2.5 mg TID) in patients with symptomatic pulmon.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024332-42	Nicht E1
(58)	2011-001893-24	Relative bioavailability and food effect study of two oral liquid formulations in comparison to a 1mg tablet of riociguat to characterize its pharmacokinetic properties in healthy male and female a.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001893-24	Nicht E1
(59)	2012-002104-40	An open-label phase IIIb study of riociguat in patients with in-operable CTEPH, or recurrent or persisting PH after surgical treatment who are not satisfactorily treated and cannot participate in .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002104-40	Nicht E5
(60)	2013-001759-10	Open-label, international, multicenter, single-arm, uncontrolled, phase IIIb study of riociguat in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) who demonstrate an insufficient response to tr.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001759-10	Nicht E5
(61)	2013-001899-38	Single dose, double-blind, placebo-controlled, single center, randomized cross-over study to investigate safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetic properties of BAY 63-2521 after o.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001899-38	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(62)	2013-004595-35	Multi-center phase 2 study to assess the safety, tolerability and early signs of efficacy of tid orally administered BAY63-2521 in adult deltaF508 homozygous Cystic Fibrosis patients. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004595-35	Nicht E1
(63)	2014-001008-23	Riociguat in patients with respiratory disease and hypoxia – a proof-of-concept study. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001008-23	Nicht E1
(64)	2014-001353-16	A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase II Study to Investigate the Efficacy and Safety of Riociguat in Patients With Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis (dcSSc). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001353-16	Nicht E1
(65)	2014-003055-60	Evaluation of the pharmacodynamic effects of riociguat in subjects with pulmonary hypertension and heart failure with preserved ejection fraction in a randomized, double blind, placebo controlled, ... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003055-60	Nicht E1
(66)	2014-003952-29	Open-label, individual dose titration study to evaluate safety, tolerability and pharmacokinetics of riociguat in children from 6 to less than 18 years of age with pulmonary arterial hypertension (.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003952-29	Nicht E1
(67)	2015-002835-17	Investigation of the influence of PAH-specific medication on right ventricular function in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) under basal conditions. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002835-17	Nicht E1
(68)	2016-001067-36	A prospective, randomized, international, multicenter, double-arm, controlled, open-label study of Riociguat in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) who are on a stable dose of phosp.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001067-36	Nicht E1
(69)	2016-001591-30	Treatment of congenital nephrogenic diabetes insipidus with a guanylate cyclase stimulator, riociguat or a phosphodiesterase type 5 inhibitor, sildenafil. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001591-30	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(70)	2017-001121-40	A Phase 2, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicentre, Prospective Study to Assess Efficacy of Riociguat in Patients With Operable CTEPH Prior to Pulmonary Endarterectomy With High P.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001121-40	Nicht E1
(71)	2018-002448-10	An open-label, multicentre study to evaluate pharmacokinetics, safety and efficacy of zamicastat as adjunctive therapy in pulmonary arterial hypertension (PAH). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002448-10	Nicht E2
(72)	2018-004887-74	A multicenter, randomized, double-blind, group-sequential, placebo-controlled 52-week period followed by a 104-week, single-arm, open-label period study in participants with sarcoidosis-associated .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004887-74	Nicht E1
ICTRP			
(73)	DRKS00007236	EXPERT, EXPosurE Registry RiociguaT in Patients With Pulmonary Hypertension. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00007236	Nicht E5
(74)	DRKS00007265	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase II Study to Investigate the Efficacy and Safety of Riociguat (0.5 mg, 1.0 mg, 1.5 mg, 2.0 mg and 2.5 mg TID) in Patients With Symptomatic Pulmonary Hypertension Associated With Idiopathic Interstitial Pneumonias (IIP). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00007265	Nicht E1
(75)	EUCTR2006-003520-10-DE	Long-term study to collect additional information to evaluate the saftey and tolerability of BAY 63-2521 in different doses. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-003520-10-DE	Nicht E5
(76)	EUCTR2007-003928-37-DE	An open-label, uncontrolled and non-blinded study to assess different doses of a new drug (Bay 63-2521), given orally as multiple ascending doses, to evaluate if it is safe and can help to improve the well-being of patients with interstitial lung disease associated pulmonary hypertension by lowering the pulmonary artery blood pressure. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003928-37-DE	Nicht E5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(77)	EUCTR2008-003482-68-DE	Randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-centre, multi-national study to evaluate the efficacy and safety of oral BAY 63-2521 (1 mg, 1.5 mg, 2 mg, or 2.5 mg tid) in patients with symptomatic Pulmonary Arterial Hypertension (PAH). - PATENT-1 Study. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-003482-68-DE	Nicht E1
(78)	EUCTR2008-003539-19-DE	Long-term study to collect additional information to evaluate the safety and tolerability of BAY 63-2521 in different doses. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-003539-19-DE	Nicht E5
(79)	EUCTR2008-003539-19-NL	Long-term extension, multi-centre, multi-national study to evaluate the safety and tolerability of oral BAY 63-2521 (1 mg, 1.5 mg, 2 mg, or 2.5 mg tid) in patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH). - CHEST-2. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-003539-19-NL	Nicht E5
(80)	EUCTR2008-003610-94-DE	Long-term study to collect additional information to evaluate the safety and tolerability of BAY 63-2521 in different doses. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-003610-94-DE	Nicht E1
(81)	EUCTR2009-015878-35-ES	Randomized, double blind, placebo controlled, parallel group, multi-center study to evaluate the hemodynamic effects of Riociguat (BAY 63-2521) as well as safety and kinetics in patients with pulmonary hypertension associated with left ventricular systolic dysfunction Ensayo clínico, multinacional, multicéntrico, aleatorizado ,doble ciego, controlado con placebo, para evaluar los efectos hemodinámicos de Riociguat (BAY 63-2521), así como la seguridad y la farmacocinética en pacientes con hipertensión pulmonar asociada a una disfunción sistólica del ventrículo izquierdo - LEPHT. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-015878-35-ES	Nicht E1
(82)	EUCTR2010-018436-41-AT	Riociguat single -dose study measuring of blood flow in lungs with high blood pressure associated with heart failure. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-018436-41-AT	Nicht E1
(83)	EUCTR2010-018863-40-DE	Evaluation of the pharmacodynamic effect of the combination of Sildenafil and Riociguat on blood pressure and other safety parameters. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-018863-40-DE	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(84)	EUCTR2010-024332-42-IT	Efficacy and safety of riociguat in patients with high blood pressure in the blood vessels of the lungs associated with interstitial pneumonias of unknown cause. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-024332-42-IT	Nicht E1
(85)	EUCTR2011-001893-24-DE	To determine oral bioavailability of the oral liquid formulation and potential food effects. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001893-24-DE	Nicht E1
(86)	EUCTR2012-002104-40-SE	To assess safety and tolerability, clinical effects of riociguat. To provide access to riociguat for patients with in-operable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH), or recurrent or persisting pulmonary hypertension (PH) after surgical treatment who are not satisfactorily treated and cannot participate in any other CTEPH trial. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002104-40-SE	Nicht E5
(87)	EUCTR2013-001759-10-DE	Open-label, international, multicenter, non-placebo controlled (uncontrolled), phase IIIb study of riociguat in patients with Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) who demonstrate an insufficient response to treatment with phosphodiesterase-5 inhibitors (PDE-5i). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001759-10-DE	Nicht E5
(88)	EUCTR2013-001899-38-DE	Study to investigate safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetic properties of BAY 63-2521 after dosing of a 2 mg tablet in 20 patients with Raynaud's phenomenon (RP). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001899-38-DE	Nicht E1
(89)	EUCTR2013-004595-35-GB	Safety and tolerability of BAY63-2521 in Cystic Fibrosis patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004595-35-GB	Nicht E1
(90)	EUCTR2014-001008-23-GB	Riociguat in patients with respiratory disease hypoxia - a proof-of-concept study. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001008-23-GB	Nicht E5
(91)	EUCTR2014-001353-16-DE	Effectiveness and safety of riociguat in patients with sclerosis of the skin. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001353-16-DE	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(92)	EUCTR2014-001353-16-GB	Effectiveness and safety of riociguat in patients with sclerosis of the skin. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001353-16-GB	Nicht E1
(93)	EUCTR2014-003055-60-AT	Evaluation of the pharmacodynamic effects of riociguat in subjects with pulmonary hypertension and heart failure with preserved ejection fraction in a randomized, double blind, placebo controlled, parallel group, multicenter study. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003055-60-AT	Nicht E1
(94)	EUCTR2014-003952-29-HU	Riociguat for treatment of PAH in children from 6 to less than 18 years old. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003952-29-HU	Nicht E1
(95)	EUCTR2015-002835-17-DE	RIGHT HEART III Study – Right ventricular hemodynamic evaluation and response to treatment. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002835-17-DE	Nicht E1
(96)	EUCTR2016-001591-30-DK	Treatment of congenital nephrogenic diabetes insipidus with riociguat or sildenafil. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001591-30-DK	Nicht E1
(97)	EUCTR2017-001121-40-DE	A study to assess the effectiveness of Riociguat when it is used in patients who have an operable form of CTEPH. The effectiveness of Riociguat will be studied in those patients prior to undergoing the operation (known as Pulmonary Endarterectomy). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001121-40-DE	Nicht E1
(98)	EUCTR2017-001121-40-GB	A study to assess the effectiveness of Riociguat when it is used in patients who have an operable form of CTEPH. The effectiveness of Riociguat will be studied in those patients prior to undergoing the operation (known as Pulmonary Endarterectomy). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001121-40-GB	Nicht E1
(99)	JPRN-jRCTs031180239	MR BPA study. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031180239	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(100)	JPRN-UMIN000019549	Multicenter Randomized controlled trial based on Balloon Pulmonary Angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019549	Nicht E7
(101)	JPRN-UMIN000024871	Investigation for the effect of riociguat on right ventricular function. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024871	Nicht E5
(102)	JPRN-UMIN000035389	Effects of dual initial combination therapy with macitentan plus riociguat or macitentan plus selexipag on hemodynamics in patients with pulmonary arterial hypertension. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000035389	Nicht E1
(103)	NCT00640315	Single Dose Study in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Associated Pulmonary Hypertension. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00640315	Nicht E5
(104)	NCT00680654	Interaction Study in Patients With Pulmonary Hypertension and Stable Treatment of Sildenafil 20 mg TID. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00680654	Nicht E5
(105)	NCT00694850	Impact of Multiple Doses of BAY63-2521 on Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Patients With Interstitial Lung Disease (ILD) Associated Pulmonary Hypertension (PH). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00694850	Nicht E1
(106)	NCT00855660	Effect of Riociguat on Bone Metabolism. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00855660	Nicht E1
(107)	NCT00863681	BAY63-2521:Long-term Extension Study in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00863681	Nicht E1
(108)	NCT00910429	BAY63-2521 - Long-term Extension Study in Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00910429	Nicht E5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(109)	NCT01065051	Hemodynamic and Echocardiographic Assessment of Riociguat Effects on Myocardial Wall Contractility and Relaxation Kinetics. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01065051	Nicht E1
(110)	NCT01065454	A Study to Test the Effects of Riociguat in Patients With Pulmonary Hypertension Associated With Left Ventricular Systolic Dysfunction. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01065454	Nicht E1
(111)	NCT01165931	Coronary Vasomotor Response After Riociguat Exposure. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01165931	Nicht E1
(112)	NCT02024386	Efficacy Study of Riociguat and Its Effects on Exercise Performance and Pulmonary Artery Pressure at High Altitude. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02024386	Nicht E5
(113)	NCT02092818	EXPERT, EXPosurE Registry RiociguaT in Patients With Pulmonary Hypertension. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02092818	Nicht E5
(114)	NCT02094001	Pilot Study to Evaluate Right Ventricular Function With Riociguat in CTEPH. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02094001	Nicht E5
(115)	NCT02117791	Prospective, Non-interventional, Multi-center Post-authorization Safety Study of Riociguat for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02117791	Nicht E5
(116)	NCT02159313	Relative Bioavailability Study. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02159313	Nicht E1
(117)	NCT02159326	Microgynon Riociguat Drug Interaction Study in Healthy Postmenopausal Women. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02159326	Nicht E1
(118)	NCT02191137	Measuring Outcomes In Patients With Pulmonary Arterial Hypertension Not on Active Treatment (MOTION). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02191137	Nicht E5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(119)	NCT02283762	Efficacy and Safety of Riociguat in Patients With Systemic Sclerosis. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02283762	Nicht E1
(120)	NCT02428985	Prospective, Non-interventional, Multi-center, Post-authorization Safety Study of Riociguat for Pulmonary Arterial Hypertension (PAH). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02428985	Nicht E5
(121)	NCT02545465	A Study to Understand the Treatment Patterns in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension or Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension During a Switch of Treatment to Adempas in Real-life Clinical Practice. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02545465	Nicht E5
(122)	NCT02556268	Interaction With HIV Antiretroviral Agents. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02556268	Nicht E5
(123)	NCT02625558	Riociguat for Sarcoidosis Associated Pulmonary Hypertension. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02625558	Nicht E1
(124)	NCT02633397	A Multi-Center Study of Riociguat in Patients With Sickle Cell Diseases. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02633397	Nicht E1
(125)	NCT02634203	Riociguat Versus Balloon Pulmonary Angioplasty in Non-operable Chronic thromboEmbolic Pulmonary Hypertension. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02634203	Nicht E7
(126)	NCT02759419	A Long-term Extension Study of Riociguat in Patients With Symptomatic Pulmonary Arterial Hypertension. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02759419	Nicht E5
(127)	NCT02891850	Riociguat rEplacing PDE-5i Therapy evaLuated Against Continued PDE-5i thErapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02891850	Nicht E1
(128)	NCT02915835	Riociguat in Scleroderma Associated Digital Ulcers. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02915835	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(129)	NCT03074539	Sleep-Disordered Breathing in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03074539	Nicht E5
(130)	NCT03273257	Riociguat in Patients With Operable CTEPH Prior to Pulmonary Endarterectomy (PEA Bridging Study). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03273257	Nicht E1
(131)	NCT03389321	Clinical Study to Investigate Effect of Macitentan on Riociguat Pharmacokinetics. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03389321	Nicht E1
(132)	NCT03409588	Treatment of Exercise-Induced Pulmonary Vascular Dysfunction in Symptomatic Patients After Pulmonary Thromboendarterectomy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03409588	Nicht E5
(133)	NCT03809156	Upfront Combination Pulmonary Arterial Hypertension Therapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03809156	Nicht E1
(134)	NCT04062565	Trial to Evaluate Parenteral Treprostinil and Riociguat on Right Ventriculo-vascular Coupling and Morphology in Those With Advanced PAH. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04062565	Nicht E1
(135)	NTR5684	Can the sGC stimulator Adempas (riociguat) improve cognitive functioning in healthy volunteers?. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR5684	Nicht E1
PharmNet.Bund			
(136)	2006-003520-10	A multicenter, non-randomized, non-blinded, non-controlled study to investigate the impact of multiple doses of BAY 63 2521 on safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics in patients with pulmonary hypertension in a 12 week 3 times a day individual dose titration scheme. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E5
(137)	2007-003928-37	A multicenter, non-randomized, non-blinded, non-controlled study to investigate the impact of multiple doses of BAY 63_2521 on safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics in patients with interstitial lung disease. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(138)	2008-003482-68	Randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-centre, multi-national study to evaluate the efficacy and safety of oral BAY 63_2521 (1 mg, 1.5 mg, 2 mg, or 2.5 mg tid) in patients with symptomatic Pulmonary Arterial Hypertension (PAH).. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(139)	2008-003539-19	Long-term extension, multi-centre, multi-national study to evaluate the safety and tolerability of oral BAY 63_2521 (1 mg, 1.5 mg, 2 mg, or 2.5 mg tid) in patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH).. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E5
(140)	2008-003610-94	Long-term extension, multi-centre, multi-national study to evaluate the safety and tolerability of oral BAY 63_2521 (1 mg, 1.5 mg, 2 mg, or 2.5 mg tid) in patients with symptomatic Pulmonary Arterial Hypertension (PAH).. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(141)	2009-015878-35	Randomized, double blind, placebo controlled, parallel group, multi-center study to evaluate the hemodynamic effects of Riociguat (BAY 63_2521) as well as safety and kinetics in patients with pulmonary hypertension associated with left ventricular systolic dysfunction. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(142)	2010-018436-41	Acute hemoDynamic effects of RIociguat (BAY 63_2521) in patients with puLmonary hypertension Associated with diasTolic heart failurE (DILATE 1): A randomized, double-blind, placebo-controlled, single-dose study in three ascending dose cohorts.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(143)	2010-018863-40	An interaction study to evaluate changes in blood pressure following 1, 1.5, 2, and 2.5 mg riociguat tid (dose titration) compared to placebo treatment on the background of stable sildenafil pretreatment in subjects with symptomatic pulmonary arterial hypertension. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(144)	2011-001893-24	Relative bioavailability and food effect study of two oral liquid formulations in comparison to a 1mg tablet of riociguat to characterize its pharmacokinetic properties in healthy male and female adult subjects in a randomized, open label, 5 fold crossover design. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(145)	2012-002104-40	An open-label phase IIIb study of riociguat in patients with inoperable CTEPH, or recurrent or persisting PH after surgical treatment who are not satisfactorily treated and cannot participate in any other CTEPH trial. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E5
(146)	2013-001759-10	Open-label, international, multicenter, single-arm, uncontrolled, phase IIIb study of riociguat in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) who demonstrate an insufficient response to treatment with phosphodiesterase-5 inhibitors (PDE-5i). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E5
(147)	2013-001899-38	Single dose, double-blind, placebo-controlled, single center, randomized cross-over study to investigate safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetic properties of BAY 63_2521 after oral dosing of a 2 mg IR tablet in 20 patients with Raynaud‘s phenomenon (RP). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(148)	2014-001353-16	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase II Study to Investigate the Efficacy and Safety of Riociguat in Patients With Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis (dcSSc). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(149)	2014-003055-60	Evaluation of the pharmacodynamic effects of riociguat in subjects with pulmonaryhypertension and heart failure with preserved ejection fraction in a randomized,double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter study - Pharmakodynamische Effekte des Medikaments Riociguat (Adempas®) bei Patienten mit Lungenhochdruck in Verbindung mit einer Herzinsuffizienz und erhaltener Linksventrikelfunktion - eine randomisierte, doppelblinde, Placebo kontrollierte, multizentrische Parallellgruppen-Studie. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(150)	2014-003952-29	Open-label, individual dose titration study to evaluate safety, tolerability and pharmacokinetics of riociguat in children from 6 to less than 18 years of age with pulmonary arterial hypertension (PAH). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(151)	2015-002835-17	Investigation of the influence of PAH-specific medication on right ventricular function in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) under basal conditions - Untersuchung des Einflusses PAH-spezifischer Medikation auf die rechtsventrikuläre Funktion bei Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) unter basalen Bedingungen. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(152)	2016-001067-36	A prospective, randomized, international, multicenter, double-arm, controlled, open-label study of Riociguat in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) who are on a stable dose of phosphodiesterase-5 inhibitors (PDE-5i) with or without endothelin receptor antagonist (ERA), but not at treatment goal. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(153)	2017-001121-40	A Phase 2, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicentre, Prospective Study to Assess Efficacy of Riociguat in Patients With Operable CTEPH Prior to Pulmonary Endarterectomy With High Preoperative Pulmonary Vascular Resistance. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 03.01.2020]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-93 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-93 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-93 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studien PATENT-1 (Basisstudie) und PATENT-2 (Verlängerungsstudie)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**<u>Basisstudie:</u>** **Ziel** Das Ziel der Studie war die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Behandlung mit Riociguat (einem Stimulator der löslichen Guanylatcyclase) bei erwachsenen Patienten mit einer pulmonalen arteriellen Hypertonie (PAH) nachzuweisen. Die Patienten waren entweder nicht vorbehandelt oder stabil vorbehandelt mit einem Endothelin-Rezeptor-Antagonisten oder einem Prostanoid. **Hypothese** Nullhypothese: Die Veränderung des primären Endpunkts im Vergleich zum Ausgangswert ist für die Riociguat-Gruppe und die Placebogruppe gleich. Alternativhypothese: Die Veränderung des primären Endpunkts im Vergleich zum Ausgangswert ist für die Riociguat-Gruppe größer als für die Placebogruppe. Im Rahmen der Überlegenheitstestung kann die Nullhypothese abgelehnt werden, wenn das zweiseitige Signifikanzniveau gleich oder kleiner 0,05 ist. **<u>Verlängerungsstudie:</u>** **Ziel** Das Ziel der Studie war die Untersuchung der Langzeitsicherheit und Verträglichkeit einer Behandlung mit Riociguat (BAY 63-2521) bei erwachsenen Patienten mit einer PAH.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	**<u>Basisstudie:</u>** Multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebo-kontrollierte, multinationale, Phase-III-Studie. Eingeschlossen wurden Patienten mit einer symptomatischen PAH.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Die randomisierte Zuteilung in die drei Studienarme erfolgte im Verhältnis 4:2:1: **Studienarm 1 (aktive Behandlung mit Riociguat 1,0 - 2,5 mg)** Orale Gabe von Riociguat 1,0 - 2,5 mg dreimal täglich (tid) über einen Zeitraum von 12 Wochen **Studienarm 2 (Placeboarm)** Orale Gabe von Placebo tid über einen Zeitraum von 12 Wochen **Studienarm 3 (aktive Behandlung mit Riociguat 1,0 - 1,5 mg, limitierte Dosistitration; rein deskriptive Auswertung)** Orale Gabe von Riociguat 1,0 - 1,5 mg tid über einen Zeitraum von 12 Wochen Nach einer Vorbeobachtungsphase von zwei Wochen wurden die Patienten randomisiert, wenn sie die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten. Die sich anschließende 12-wöchige Behandlungsphase bestand aus einer 8-wöchigen Titrationsphase und einer 4-wöchigen Erhaltungsphase. Patienten, die die Studie vorzeitig beendeten oder nicht an der Verlängerungsstudie PATENT-2 teilnehmen wollten wurden 30 Tage nachbeobachtet. Die Studie wurde in Übereinstimmung mit den ethischen Prinzipien der Deklaration von Helsinki und der ICH-Guideline E6 Good Clinical Practice (GCP) durchgeführt (30). Die Studie ist bei ClinicalTrials.gov mit der Nummer NCT00810693 registriert. **<u>Verlängerungsstudie:</u>** Multizentrische, multinationale, zunächst randomisierte und verblindete (8 Wochen) und dann offene Verlängerungsstudie der PATENT-1 Studie. Eingeschlossen wurden die Patienten mit einer PAH, welche die PATENT-1 Studie regulär beendeten und sich bereit erklärten an der Verlängerungsstudie PATENT-2 teilzunehmen. Die Zuteilung der zunächst noch 3 Studienarme entsprach der Basisstudie: **Studienarm 1 (aktive Behandlung mit Riociguat 1,0 - 2,5 mg)** Orale, verblindete Gabe von Riociguat 1,0 - 2,5 mg dreimal täglich (tid) entsprechend der Erhaltungsdosis in der Basisstudie bis zur Visite 5 (8 Wochen). In dieser Phase fand auch in diesem Studienarm eine Scheintitration statt. Danach lief die Studie offen weiter und die Dosierung von Riociguat konnte jederzeit angepasst werden. Dabei waren sowohl Hoch- als auch Heruntertitrationen möglich.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		In die PATENT-2 Studie wurden also exakt dieselben Patienten unter Beibehaltung der Studienarmzuteilung eingeschlossen, die die 12-wöchige Behandlung in der PATENT-1 Studie abgeschlossen hatten, an der PATENT-2 Studie teilnehmen wollten und kein Ausschlusskriterium erfüllten. In der ersten 8 Wochen war die Studie weiterhin doppelblind. Zu Beginn der PATENT-2 Studie wurden die drei in PATENT-1 randomisierten Arme während der 8-wöchigen Auftitrationsphase der Patienten in Studienarm 2 und Studienarm 3 verblindet weitergeführt. Erst danach wurden alle Patienten offen weiterbehandelt. Die Studie ist bei ClinicalTrials.gov mit der Nummer NCT00810693 registriert.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	**<u>Basisstudie:</u>** **Protokolländerungen** Zum Originalstudienprotokoll vom 11. September 2008 gab es neun Änderungen: drei globale und sechs nationale Änderungen. Die Protokolländerungen 1 vom 01. Oktober 2008, 2 vom 04. März 2009 und 7 vom 23. März 2010 betrafen nur Studienzentren in Japan, die Protokolländerung 3 vom 20. März 2009 nur Studienzentren in Spanien, Protokolländerung 5 vom 25. Januar 2010 nur Studienzentren in Argentinien, Protokolländerung 9 vom 28. Februar 2011 nur Studienzentren in Kanada und den USA. Diese sind nicht relevant für Deutschland und werden deshalb hier nicht beschrieben. **Protokolländerung Nr. 4** vom 10. Juni 2009, für alle Studienzentren Die wichtigsten Änderungen waren: • Klarstellungen in Bezug auf einige Einschluss- und Ausschlusskriterien • Ausweitung der Vorbeobachtungsphase von “bis zu einer Woche” auf “bis zu zwei Wochen” • Klarstellung von Spezifikationen des 6MWD-Tests • Austausch der modifizierten Borg Dyspnoe-Skala gegen die Borg CR10-Skala • Hinzufügen der Sammlung von Informationen zu gesundheitsbezogenen Ressourcen • Hinzufügen der pharmakogenetischen Probennahme (optional) • Hinzufügen der Definition des körperlichen Trainingsprogramms • Spezifikation des Zeitplans für die Dosierung der Studienmedikation • Verwendung lokaler Laborergebnisse für den Einschluss von Patienten • Hinzufügen der Methodik zur Blutdruckmessung • Hinzufügen der unerwünschten Ereignisse Schwindel und Synkope

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Hinzufügen der detaillierten Aufgaben des Steuerungskomitees (SC; übergeordnete wissenschaftliche Verantwortung für die Studie) und des Datenkontrollkomitees (DMC; Verantwortung für die Sicherheit der Patienten) Begründung: • Umsetzung von Empfehlungen aus mehreren globalen Prüfärztetreffen **Protokolländerung Nr. 6** vom 22. März 2010, für alle Studienzentren Die wichtigsten Änderungen waren: • Reduzierung der parallel durchgeführten erweiterten EKG-und PK-Messungen auf eine parallel durchgeführte EKG- und PK-Messung jeweils am Ende des Dosierungsintervalls • Abschaffung der obligatorischen Übernachtungen bei Visite 1 • Anpassung der oberen Altersgrenze von 75 auf 80 Jahre mit strengeren PCWP-Kriterien zum Ausschluss signifikanter Linksherzinsuffizienz • Klarstellung der Verhütungsmethoden in den Ein- und Ausschlusskriterien • Klarstellung des Schwangerschaftsnachweises • Klarstellung des 6MWD-Tests für die Einschlusskriterien und andere Ausschlusskriterien • Streichung von zwei Ausschlusskriterien (zu Allergien und Evidenz zu pulmonaler Venenverschlusskrankheit oder pulmonalkapillärer Hämangiomatose) • Änderungen von Beobachtungszeiträumen • Klarstellung zur Verwendung der modifizierten Borg Dyspnoe-Skala bei Patienten, die vor Studienänderung 4 in ihrem Land in die Studie eingeschlossen wurden • Erfassung des Raucherstatus • Aufnahme von Rauchen als Interaktion • Hinzufügen von Erbrechen und Gastritis als unerwünschte Ereignisse • Erweiterung des Zeitfensters für die Safety-Nachbeobachtung von 30 (+2) Tage auf 30 (+5) Tage Begründung: • Empfehlungen aus mehreren globalen Prüfärztetreffen und des SC **Protokolländerung Nr. 8** vom 15. Februar 2011, für alle Studienzentren Die wichtigsten Änderungen waren: • Neuaufnahme der Messung der Messung von Kalzium und Phosphat (bei jeder Visite) und Calcitriol (bei Visiten 1, 2 und 6). Untersuchung der schon vorhandenen Proben, um herauszufinden, ob ein klinisch relevanter Effekt von Riociguat auf die

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Kalzium-Homöostase bei Patienten mit PAH im Vergleich zu Placebo vorhanden war • Änderung des Zeitraums, in dem unerwünschte Ereignisse als therapieabhängig erachtet wurden, von sieben auf zwei Tage nach Beendigung der Behandlung mit der Studienmedikation. Grundlage ist eine Empfehlung, dass das Zeitfenster für therapieabhängige unerwünschte Ereignisse dem Fünffachen der Halbwertszeit der Studienmedikation entspricht. • Separate Erfassung unerwünschter Ereignisse, die nach drei oder mehr Tagen auftraten Begründung: Spezifizierung zusätzlicher Labormessungen für die Sicherheitsuntersuchungen, Modifikation der Definition des Behandlungsaustritts bei unerwünschten Ereignissen und Korrektur von Inkonsistenzen vorheriger Protokollversionen **Änderungen und Ergänzungen des statistischen Analyseplans** Update des statistischen Analyseplans, Version 3.0, 14. Dezember 2010 Die wichtigsten Änderungen waren: • Korrektur der Versionsnummer (vorherige Nummer 1.0, nicht 2.0) • Verweis auf Protokoll-Version 2.5 • Ergänzung der Per-Protocol-Validierungskriterien: ○ Validierungskriterium zur Behandlungs-Adhärenz in Übereinstimmung mit Protokollen 2.0 und 2.5, analog Studie 11348 zu CTEPH ○ Erweiterung der Adhärenz-Regeln: Unterbrechung der Medikation drei Tage oder länger vor der letzten Post-Ausgangswert 6MWD-Erhebung möglich ○ Hinzufügen eines Kriteriums zur Begleitmedikation falls ein Endothelin-Rezeptor-Antagonist und ein Prostanoid gleichzeitig im Studienverlauf eingenommen wurden ○ Alter zwischen 18 und 80 Jahren bei Visite 1 • Austausch der statistischen Methoden für den Endpunkt Zeit bis zur klinischen Verschlechterung (Logrank als Haupttest, Mantel-Haenszel-Gewichtung supportiv) • Zusätzliche Subgruppen: therapienaiv/vorbehandelt in Bezug auf die WHO-FK • Aktualisierung der regionalen Gruppierung • Aktualisierung spezifischer Begleitmedikations-Gruppen • Hinzufügen des Raucherstatus und der Raucherhistorie zur Demografie • Änderung der Imputationsregeln für die Borg-Skala • Aktualisierung von Labormessungen und Vitalzeichen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Hinzufügen eines Absatzes zur möglichen Entblindung nach Visite 5 wegen Open-Label Behandlung in PATENT-2 Ergänzung des Statistikanalyseplans, Version 2.0, 15. März 2012 und Version 3.0, 29. Mai 2012 • Hinzufügen zusätzlicher Analysen zu hämodynamischen Parametern • Hinzufügen zusätzlicher Analysen zu PRO (EQ-5D, LPH) • Kategoriale Analyse von Wirksamkeitsendpunkten • Sensitivitätsanalyse der Zeit bis zur klinischen Verschlechterung • Sensitivitätsanalyse der 6MWD (Handhabung fehlender Daten) • Robuste Regressionsanalyse der 6MWD • Hinzufügen von Analysen zur Darstellung der Beziehung zwischen Outcomes Der Statistikanalyseplan spezifizierte auch die Analysen der Ressourcennutzung, sowie der explorativen Biomarker-Analyse und präzisierte den Ansatz für die PK-Analyse. Update des statistischen Analyseplans (SAP), Version 4.0, 29. Mai 2012 • Änderung des Per-Protocol-Validierungskriteriums 6MWD bei der Abschlussvisite bei Ausscheiden eines Patienten (nicht auf Tod oder klinischer Verschlechterung beruhend) • Kein statistisches Testen der Basis-Demografie, da nicht länger von den internen Bayer-Standards unterstützt • Klarstellung der Bedingungen für das Ereignis klinische Verschlechterung • Ergänzung des Behandlungs-unterschieds bei Subgruppen um Konfidenzintervalle (KI) • Ergänzung zusätzlicher Subgruppen: Region, Erkrankung des Bindegewebes, 6MWD-Ausgangswert < 380 m, 6MWD-Ausgangswert ≥ 380 m • Ergänzung der eGFR mittels MDRD als Laborparameter Ergänzung des Statistikanalyseplans, 30. Mai 2012 • Beschreibung einer erweiterten QT/QTc-Analyse. Sonstige Dokumentenänderungen • Bewertung von EKG-Daten im Rahmen der erweiterten QT/QTc-Analyse in Zusammenarbeit mit ExCard Research in Bezug auf die Patienteneignung • Aufnahme der Daten nach Schließen der Datenbank in die PATENT-1 Studie **<u>Verlängerungsstudie:</u>**

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Protokolländerungen Zum Originalstudienprotokoll vom 11. September 2008 gab es 13 Änderungen: vier globale und neun nationale Änderungen. Die Protokolländerungen 1 vom 01. Oktober 2008 und die Protokolländerung 7 vom 23. März 2010 betrafen nur Studienzentren in Japan, die Protokolländerungen 2 vom 08. Januar 2009, 7 vom 30. November 2011 und 10 vom 30. November 2011 betrafen nur Studienzentren in Großbritannien, die Protokolländerung 3 vom 18. März 2009 betraf nur Neuseeland, die Protokolländerung 4 vom 09. Juni 2009 betraf nur Spanien, die Protokolländerung 9 vom 28. Februar 2011 betraf nur Kanada und die USA, die Protokolländerung 12 vom 03. April 2013 betraf nur Korea und die Prtokolländerung 13 am 08. Juli 2014 betraf nur China. Diese sind nicht relevant für Deutschland und werden deshalb hier nicht beschrieben. **Protokolländerung Nr. 5** vom 10. Juni 2009, für alle Studienzentren Die wichtigsten Änderungen waren: • Änderung der initalen Dosis für Patienten der 1,5 mg Dosis-Gruppe der PATENT-1 Studie, sodass diese während der 2-wöchigen Titrationsphase der PATENT-2 Studie bei 1,5 mg Riociguat bleiben • Klarstellung und Ergänzung der Ausschlusskriterien, einschließlich des obligatorischen Abbruchs der Studie, wenn ein Patient während der Titrationsphase die Einnahme der Studienmedikation länger als 3 Tage am Stück (9 fehlende Dosen) versäumt. • Klarstellung von Spezifikationen des 6MWD-Tests • Austausch der modifizierten Borg Dyspnoe-Skala gegen die Borg CR10-Skala • Hinzufügen der Sammlung von Informationen zu gesundheitsbezogenen Ressourcen • Hinzufügen der Definition des körperlichen Trainingsprogramms • Spezifikation des Zeitplans für die Dosierung der Studienmedikation • Hinzufügen der Methodik zur Blutdruckmessung • Hinzufügen der unerwünschten Ereignisse Schwindel und Synkope • Verlängerung des Visiten-Zeitfensters • Hinzufügen der detaillierten Aufgaben des Steuerungskomitees (SC; übergeordnete wissenschaftliche Verantwortung für die Studie) und des Datenkontrollkomitees (DMC; Verantwortung für die Sicherheit der Patienten) Begründung:Empfehlungen aus mehreren globalen Prüfärztetreffen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Protokolländerung Nr. 6 vom 22. März 2010, für alle Studienzentren Die wichtigsten Änderungen waren: • Abschaffung der obligatorischen Übernachtungen bei Visite 1 • Klarstellung der Verhütungsmethoden in den Ein- und Ausschlusskriterien • Klarstellung des Schwangerschaftsnachweises • Änderungen von Beobachtungszeiträumen • Klarstellung zur Verwendung der modifizierten Borg Dyspnoe-Skala bei Patienten, die vor Studienänderung 4 in ihrem Land in die Studie eingeschlossen wurden • Erfassung des Raucherstatus • Aufnahme von Rauchen als Interaktion • Hinzufügen von Erbrechen und Gastritis als unerwünschte Ereignisse • Erweiterung des Zeitfensters für die Safety-Nachbeobachtung von 30 (+2) Tage auf 30 (+5) Tage Begründung: • Empfehlungen aus mehreren globalen Prüfärztetreffen und des SC **Protokolländerung Nr. 8** vom 15. Februar 2011, für alle Studienzentren Die wichtigsten Änderungen waren: • Redaktionelle Änderungen • Aufnahme der Labormessungen Kalzium und Phosphat für Patienten, die nach Amendment 8 in die PATENT-1 Studie eingeschlossen wurden. **Protokolländerung Nr. 11** vom 13. Dezember 2012, für alle Studienzentren Die wichtigsten Änderungen waren: • Lokal statt zentrale Laborparameter-Erhebung und EKG, Entscheidung der Durchführung durch den Prüfarzt • Reduktion der Visitenprozeduren bei einzelnen Visiten, aber alle anderen Aspekte des Sicherheitsmonitoring blieben weitgehend unverändert. **Änderungen und Ergänzungen des statistischen Analyseplans** Update des statistischen Analyseplans, Version 3.0, 15. März 2012. Die wichtigsten Änderungen waren: • Änderungen, die die Änderungen der Basisstudie reflektieren: Update der statistischen Methodik für dieWHO-Funktionsklassen, Ergänzung zusätzlicher Subgruppen, Ergänzung der Liste der spezifischen Begleitmedikation, Imputation des schlechtesten

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Wertes für die Borg-Skala: Änderung auf den Wert 10, Hinzufügen exploratorischer Wirksamkeitsvaiablen • Ergänzung des Zeitpunkts für eine formale Analyse • Änderung der Baseline-Definition in eine gemeinsame Definition für alle ehemaligen PATENT-1-Behandlungsgruppen, um die Interpretation zu erleichtern. • Ergänzung der PVR als Wirksamkeitsmaß, da die Rechtsherzkatheterisierung bei einigen Patienten durchgeführt wurde. • Ergänzung der PK-Messung • Fortlaufende Erhebung unerwünschter Ereignisse der Basisstudie in separater Tabelle Update des SAP, Version 4.0, 29. Mai 2012 • Klarstellung, dass die Regeln/die Definition für die klinische Verschlechterung aus der Basisstudie auch auf die Verlängerungsstudie angewendet werden. • Klarstellung, dass die Imputation des schlechtesten Wertes im Falle der klinischen Verschlechterung nur zutrifft, wenn keine weitere Visite mehr vorliegt. Bei der Abschlussvisite war keine Messung notwendig, da die Patienten mit einer klinischen Verschlechterung nicht aus der Studie ausgeschlossen wurden.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**<u>Basisstudie:</u>** **Einschlusskriterien der Patienten** • 18 bis 80 Jahre zum Zeitpunkt der Visite 1 (Berücksichtigung der altersbedingten Restriktionen in Hinblick auf PCWP, die untere Altersgrenze kann in Abhängigkeit von den Vorschriften des jeweiligen Landes höher liegen) • Männer und Frauen mit symptomatischer PAH (Gruppe I der Venice Clinical Classification of PAH), einer Studieneignung und einem 6MWD-Ausgangswert zwischen 150 m und 450 m, einem PVR > 300 dyn·sec·cm^{-5} und einem PAPm > 25 mmHg, verursacht durch: o Idiopathische PAH oder o Familiäre PAH oder o PAH assoziiert mit: ▪ Bindegewebserkrankungen ▪ Portaler Hypertension bei Leberzirrhose ▪ Angeborenen Herzfehlern ▪ Anorexikum- oder Amphetamingebrauch • Therapienaive Patienten (in Bezug auf PAH-spezifische Therapie) oder vorbehandelte Patienten (mindestens 90 Tage vor Visite 1 stabil eingestellt auf

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		einen Endothelin-Rezeptor-Antagonisten oder ein Prostanoid [Ausschluss von i.v. Prostanoiden]) • Eine unspezifische Behandlung, welche auch für die Therapie der PH eingesetzt wird, wie orale Antikoagulantien, Diuretika, Digitalis, Kalziumkanalblockern oder Sauerstoffgabe, ist erlaubt. Die Behandlung mit Antikoagulantien musste mindestens 30 Tage vor Visite 1 begonnen werden und die Behandlung mit Diuretika mindestens 30 Tage vor Visite 1 stabil sein. • Zusätzliche Langzeit-Sauerstofftherapie war erlaubt, wenn die supplementierte Sauerstoffmenge und Applikationmethode mindestens 90 Tage vor Visite 1 konstant war • Ergebnisse der Rechtsherzkatheteruntersuchung nicht älter als sechs Wochen vor Visite 1 und in Zusammenarbeit mit dem teilnehmenden Zentrum unter Standardbedingungen gemessen. Wenn diese Messungen nicht im Zusammenhang des regulären diagnostischen Work-ups erfolgte, musste dies als Teil der Studie im Zeitraum vor der Randomisierung (Pre-Treatment Phase) erfolgen (nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung) oder zum Zeitpunkt der Visite 1 vor der Randomisierung • Frauen, die eines der folgenden Kriterien erfüllten: o Postmenopause seit mindestens zwei Jahren o Bilaterale Tubenligatur o Bilaterale Ovarektomie o Hysterektomie o Negativer serologischer Schwangerschaftstest und eine Kombination sicherer Verhütungsmethoden während der Studiendauer • Patienten, die die Studieninstruktionen verstehen und befolgen und denen es möglich ist an der gesamten Laufzeit der Studie teilzunehmen • Schriftliche Einverständniserklärung nach vorheriger Aufklärung durch den Prüfarzt, welche vor Beginn jeglicher studienspezifischer Prozeduren eingeholt werden musste **Ausschlusskriterien der Patienten** **Genereller Ausschluss** • Gleichzeitige Teilnahme an einer anderen klinischen Studie während dieser Studie oder innerhalb von 30 Tagen vor Visite 1 • Schwangere Frauen (d. h. positiver Serum ß-hCG-Test oder andere Anzeichen für eine Schwangerschaft), stillende Frauen oder Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Kombination sicherer Verhütungsmethoden anwenden • Jegliche aktuelle Erkrankungen, Gesundheitszustände oder solche in der Historie des Patienten, die nach Meinung des Prüfarztes die Studienteilnahme oder –beendigung entgegenstehen können

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Drogenmissbrauch (z. B. von Alkohol oder illegalen Drogen) innerhalb von 180 Tagen vor Visite 1 • Zugrunde liegende Erkrankung mit einer angenommenen Lebenserwartung von weniger als zwei Jahren (z. B. aktive Krebserkrankung mit lokalisiertem und/oder metastasierten Tumorgewebe) • Hypersensitivität gegenüber der Testsubstanz oder einem der Inhaltsstoffe bzw. Zusatzstoffe in der Medikamentenzusammensetzung • Patienten, denen es nicht möglich ist einen validen 6MWD-Test durchzuführen (z. B. Patienten mit schwerer peripherer arterieller Verschlusskrankheit). Hinweis: Patienten mit Gehhilfe können eingeschlossen werden, wenn nach Meinung des Prüfarztes dadurch die Gehstrecke nicht beeinträchtigt wird. • Relative Differenz (d. h. absolute Differenz/Mittelwert) von mehr als 15 % zwischen dem 6MWD-Test zur Überprüfung der Studieneignung und dem 6MWD-Test als Ausgangswert (Baseline) **Medikations- oder behandlungsbedingte Ausschlüsse** Screening von Patienten in Hinblick auf eine mögliche Studienteilnahme sollte nicht zum Abbruch einer notwendigen Therapie führen. Widersprachen diese Therapien den Studienkriterien, durften die betroffenen Patienten nicht eingeschlossen werden. Folgende spezifische Medikationen waren im Rahmen einer Vorbehandlung innerhalb der letzten 90 Tagen vor Visite 1 nicht erlaubt: • i.v. Prostanoide (orale, inhalative oder subkutane Prostanoide waren bei stabiler Vorbehandlung erlaubt) • Spezifische (z. B. Sildenafil oder Tadalafil) oder unspezifische (z. B. Dipyridamol, Theophyllin) Phosphodiesterase-Inhibitoren • NO-Donoren (z. B. Nitrate **Ausschlüsse in Zusammenhang mit Lungenerkrankungen** • Alle Typen von PH mit Ausnahme der Subtypen der Gruppe I der Venice Clinical Classification of PAH • Mittelschwere bis schwere obstruktive Lungenerkrankung (forciertes Expirations-Einsekundenvolumen [FEV 1] < 60 % des prädiktiven Wertes) • Schwerwiegende restriktive Lungenerkrankung (totale Lungenkapazität < 70 % des prädiktiven Wertes) • Schwerwiegende angeborene Missbildungen von Lunge, Thorax und Zwerchfell **Ausschlüsse im Zusammenhang mit Blutgasanomalien (kapillär oder arteriell im Ruhezustand)**

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Sauerstoff-Sättigung (SaO2) < 88 % bei Visite 0 trotz zusätzlicher Sauerstoff-Therapie • Arterieller Sauerstoff-Partialdruck (PaO2) < 55 mmHg bei Visite 0 trotz zusätzlicher Sauerstoff-Therapie • Arterieller CO2-Partialdruck (PaCO2) > 45 mmHg bei Visite 0 **Kardiovaskuläre Ausschlüsse** • Vorgeschichte einer unkontrollierten arteriellen Hypertonie innerhalb der letzten 90 Tage vor Visite 1 und/oder o Systolischer Blutdruck (SBD) > 180 mmHg und/oder diastolischer Blutdruck (DBD) > 110 mmHg bei Visite 0 und/oder Visite 1 vor Randomisierung oder o SBD < 95 mmHg bei Visite 0 und/oder bei Visite 1 vor Randomisierung • Ruhepuls im Wachzustand < 50 Schläge pro Minute oder > 105 Schläge pro Minute bei Visite 0 und/oder Visite 1 vor Randomisierung • Vorhofflimmern/Vorhofflattern innerhalb der letzten 90 Tage vor Visite 1 • Linksherzinsuffizienz mit einer Ejektionsfraktion von weniger als 40 % innerhalb der letzten 90 Tage vor Visite 1 • Pulmonale venöse Hypertonie mit einem pulmonalen Kapillardruck (PCWP)-Ausgangswert > 15 mmHg (bei einem Alter zwischen 18 - 75 Jahren bei Visite 1) oder > 12 mmHg (bei einem Alter > 75 Jahre bei Visite 1) • Hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie • Schwerwiegende nachgewiesene oder vermutete koronare Herzkrankheit (Patienten mit Klasse 2 - 4 nach der „Canadian Cardiovascular Society Angina Classification“, und/oder Bedarf von Nitraten, und/oder Myokardinfarkt innerhalb der letzten 90 Tage vor Visite 1) • Klinische Evidenz einer symptomatischen atherosklerotischen Erkrankung (z. B. periphere Arterienerkrankung mit reduzierter Gehstrecke, Schlaganfall mit persistierendem neurologischem Defizit in der Vorgeschichte etc.) • Angeborene oder erworbene Herzklappen- oder Herzmuskel-erkrankung, wenn klinisch signifikant abgesehen von Trikuspidal-Klappeninsuffizienz auf Grund von PH **Ausschlüsse in Zusammenhang mit Organfunktionsstörungen** • Klinisch relevante hepatische Dysfunktion: o Bilirubin > 2-fache des oberen Normwertes bei Visite 0 und/oder o ALT oder AST > 3-fache des oberen Normwertes bei Visite 0

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		und/oder ○ Zeichen einer schwerwiegenden Leberinsuffizienz (z. B. eingeschränkte Albumin-Synthese mit Albumin < 32 g/l, Leberenzephalopathie > Grad 1) bei Visite 0 • Schwerwiegende Niereninsuffizienz mit glomerulärer Filtrationsrate < 30 ml/min bei Visite 0 **Gründe für den Ausschluss von Patienten aus der Studie** • Eigener Wunsch des Patienten • Wunsch des Sponsors • Auftreten von unerwünschten Ereignissen oder interkurrenter Erkrankungen, die nach Meinung des Prüfarztes eine Fortführung der Studie nicht erlaubten • Auftreten von Arzneimittelnebenwirkungen, die nach Meinung des Prüfarztes ein negatives Risiko-Nutzen-Verhältnis für den Patienten darstellen • Relevante fehlende Adhärenz in Bezug auf die Studienkonditionen und die Anweisungen des Prüfarztes • Unterbrechung der Einnahme der Studienmedikation von mehr als drei Tagen in Folge (neun fehlende Dosierungen) • Schwangerschaft oder Stillen • Teilnahme an einer anderen klinischen Studie • Auftreten eines oder mehrerer Kriterien des Endpunkts „Zeit bis zur klinischen Verschlechterung“ • Keine weitere Dosisreduktion war möglich und der Patient tolerierte die niedrigste mögliche Dosis (0,5 mg tid) nicht **<u>Verlängerungsstudie:</u>** **Einschlusskriterien der Patienten** • Patienten, die die 16-wöchige Basisstudie regulär beendet haben • Schriftliche Einverständniserklärung nach vorheriger Aufklärung durch den Prüfarzt, welche vor Beginn jeglicher studienspezifischer Prozeduren eingeholt werden musste **Ausschlusskriterien der Patienten** • Patienten, die an einer anderen klinischen Studie teilnehmen • Patienten, die ein fortbestehendes schwerwiegendes Ereignis aufweisen, welches als mit der Studienmedikation BAY 63-2521 in Verbindung stehend bewertet wurde • Schwangere Frauen (d. h. positiver Serum ß-hCG-Test oder andere Anzeichen für eine Schwangerschaft), stillende Frauen oder Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Kombination sicherer Verhütungsmethoden anwenden • Jegliche aktuelle Erkrankungen, Gesundheitszustände oder solche in der Historie des Patienten, die nach

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Meinung des Prüfarztes die Studienteilnahme oder –beendigung entgegenstehen können • Relevante fehlende Adhärenz in Bezug auf die Studienkonditionen und die Anweisungen des Prüfarztes während der Basisstudie • Hypersensitivität gegenüber der Testsubstanz oder einem der Inhaltsstoffe bzw. Zusatzstoffe in der Medikamenten-zusammensetzung **Gründe für den Ausschluss von Patienten aus der Studie** • Eigener Wunsch des Patienten • Wunsch des Sponsors • Auftreten von unerwünschten Ereignissen oder interkurrenter Erkrankungen, die nach Meinung des Prüfarztes eine Fortführung der Studie nicht erlaubten • Auftreten von Arzneimittelnebenwirkungen, die nach Meinung des Prüfarztes ein negatives Risiko-Nutzen-Verhältnis für den Patienten darstellen • Relevante fehlende Adhärenz in Bezug auf die Studienkonditionen und die Anweisungen des Prüfarztes • Unterbrechung der Einnahme der Studienmedikation o von mehr als drei Tagen in Folge in der Titrationsphase (neun fehlende Dosierungen) o von mehr als 14 Tagen in Folge in der Hauptphase der Studie • Schwangerschaft oder Stillen • Teilnahme an einer anderen klinischen Studie • Im Falle des Erfüllens eines der Stopp-Kriterien hinsichtlich der Vor- und Begleittherapie • Keine weitere Dosisreduktion war möglich und der Patient tolerierte die niedrigste mögliche Dosis (0,5 mg tid) nicht
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	**Basisstudie:** Die Studie wurde in 124 Studienzentren in 30 Ländern weltweit durchgeführt (Anzahl Zentren je Land): Argentinien (1), Australien (6), Österreich (3), Belgien (2), Brasilien (4), Kanada (3), China (5), Tschechische Republik (1), Dänemark (1), Frankreich (9), Deutschland (9), Griechenland (1), Israel (2), Italien (5), Japan (15), Mexiko (6), Neuseeland (1), Polen (1), Portugal (4), Russland (2), Singapur (2), Südkorea (4), Spanien (3), Schweden (3), Schweiz (1), Taiwan (3), Thailand (2), Türkei (3), Großbritannien (4), USA (18) **Verlängerungsstudie:** Von den 405 Patienten, welche die Basisstudie regulär beendeten, nahmen 396 Patienten an der Verlängerungsstudie teil. Die Studie wurde in 97 Studienzentren in 27 Ländern weltweit durchgeführt (Anzahl Zentren je Land):

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Argentinien (1), Australien (5), Österreich (3), Belgien (2), Brasilien (4), Kanada (2), China (5), Tschechische Republik (1), Dänemark (1), Frankreich (7), Deutschland (9), Griechenland (1), Italien (4), Japan (13), Mexiko (4), Polen (3), Portugal (1), Russland (2), Singapur (2), Südkorea (3), Schweden (1), Schweiz (1), Taiwan (3), Thailand (2), Türkei (3), Großbritannien (3), USA (11) Die Durchführung der Studie war bis zum Vorliegen von Handelsware in den jeweils teilnehmenden Ländern geplant. Die Planung der Abschlussvisiten erfolgte dementsprechend.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Basisstudie:** Die Studie umfasste eine 2-wöchige Vorbeobachtungsphase und eine 12-wöchige Behandlungsphase, welche aus einer 8-wöchigen Titrationsphase und einer 4-wöchigen Erhaltungsphase bestand. Eine Sicherheits-Nachbeobachtung 30 Tage nach Beendigung der Studienmedikation wurde erhoben. Riociguat oder Placebo wurden dreimal täglich oral (tid) als Filmtabletten mit oder ohne Nahrung verabreicht. Die jeweiligen einzelnen Tagesdosen sollten im Abstand von 6 - 8 Stunden eingenommen werden. **2-wöchige Vorbehandlungsphase** • Einverständniserklärung • Erhebung demografischer Basisdaten • Erhebung der Anamnese • Erhebung der derzeitigen Medikation • Erhebung demografischer Basisdaten • Dokumentation des PAH-Subtyps • Visite 0 **12-wöchige Behandlungsphase** • 8-wöchige individuelle Titrationsphase (Visiten 1 - 5) • 4-wöchige Erhaltungsphase (Visiten 5 - 6) **8-wöchige Titrationsphase** **Riociguat 1,0 - 2,5 mg Studienarm** (geplant: 264 Patienten) • Therapiestart mit 1,0 mg Riociguat tid • Individuelle Titration mit 0,5 mg Riociguat tid alle zwei Wochen • Höchste Dosis 2,5 mg Riociguat tid **Placebogruppe** (geplant: 132 Patienten) Scheintitration analog Riociguat-1,0 - 2,5 mg-Gruppe **Riociguat-1,0 - 1,5 mg-Gruppe** (geplant: 66 Patienten) • Therapiestart mit 1,0 mg Riociguat tid • Individuelle Titration mit 0,5 mg Riociguat tid alle zwei Wochen • Höchste, limitierte Dosis 1,5 mg Riociguat tid

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Scheintitration bei Erreichen der 1,5 mg Riociguat tid Dosis bis zum Ende der individuellen Titrationsphase Eine (Schein-)Titration der individuellen Dosierung der Studienmedikation wurde alle 2 Wochen in Abhängigkeit vom peripheren systolischen Blutdruck (SBD) durchgeführt. Am Morgen der Visite sollte der Patient die Studienmedikation nicht einnehmen. Die (Schein-)Titration erfolgte unter Berücksichtigung des folgenden Algorithmus: • SBD ≥ 95 mmHg: Erhöhung der Dosierung um 0,5 mg 3x täglich • SBD 90 – 94 mmHg: Beibehaltung der Dosierung • SBD < 90 mmHg ohne Hypotonie-Symptome: Reduktion der Dosierung um 0,5 mg 3x täglich • SBD < 90 mmHg mit Hypotonie-Symptomen wie Schwindel oder Präsynkope: Behandlung unterbrechen und nach 24 Stunden mit einer um 0,5 mg 3x täglich reduzierten Dosierung wiederbeginnen **4-wöchige Erhaltungsphase** • Die individuelle Dosierung am Ende der Titrationsphase zum Zeitpunkt Visite 5 (Tag 56) wurde beibehalten • Keine weitere Steigerung der Dosierung möglich • Reduktion der Dosierung um 0,5 mg tid war aus Sicherheitsgründen erlaubt Patienten, die nicht an der Verlängerungsstudie PATENT-2 teilnahmen oder die Basisstudie vorzeitig beendeten, wurden 30 Tage nachbeobachtet. **<u>Verlängerungsstudie:</u>** Patienten, die die Basisstudie regulär beendeten, konnten an der Verlängerungsstudie teilnehmen. Diese Studie umfasste eine 8-wöchige doppelblinde, randomisierte Titrationsphase und eine offene Behandlungsphase bis zur Verfügbarkeit von Handelsware in den jeweils teilnehmenden Ländern. Eine Sicherheits-Nachbeobachtung 30 Tage nach Beendigung der Studienmedikation wurde erhoben. Die Einnahme der Studienmedikation erfolgte tid oral als Filmtabletten mit oder ohne Nahrung. Die jeweiligen einzelnen Tagesdosen sollten im Abstand von 6 - 8 Stunden eingenommen werden. **8-wöchige individuelle Titrationsphase** **Studienarm 1 (Riociguat-1,0 - 2,5 mg Studienarm der Basisstudie)** • Beibehaltung der Dosierung der Basisstudie • Scheintitration, um die Verblindung aufrecht zu erhalten

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Studienarm 2 (ehemaliger Placeboarm in der Basisstudie) Orale, verblindete Gabe von Riociguat 1,0 - 2,5 mg tid über einen Zeitraum von 8 Wochen (Titrationsphase) bis zur Visite 5. Danach konnte die Dosierung von Riociguat jederzeit angepasst werden. Dabei waren sowohl Hoch- als auch Heruntertitrationen möglich. Nach der Visite 5 lief die Studie offen weiter. **Studienarm 3 (Riociguat-1,0 - 1,5 mg Studienarm der Basisstudie)** • Therapiestart mit gleicher Dosis wie am letzten Behandlungstag von PATENT-1 • Für Patienten mit einer Startdosis von 1,5 mg Riociguat tid, fand eine individuelle Titration mit 0,5 mg Riociguat tid alle zwei Wochen statt • Patienten mit einer Startdosis von 1,0 mg oder 0,5 mg Riociguat tid, sollte die Dosis bis Visite 5 nicht weiter erhöht werden. Eine Erhöhung der Dosis war möglich wenn der Prüfarzt diese verlangte. • Am Ende der Titration erreichten die Patienten eine Dosis zwischen 0,5 mg und 2,5 mg Riociguat tid. Für alle drei Studienarme galt: • Änderungen der Dosierung durch den Prüfarzt über das IVRS System durften ±0,5 mg nicht übersteigen • Steigerung der Dosierung war nur zu den Visiten 2, 3 und 4 erlaubt • Reduktion der Dosierung im Fall von Nebenwirkungen, welche mit der Studienmedikation assoziierten waren, um 0,5 mg tid waren jederzeit erlaubt Eine (Schein-)Titration der individuellen Dosierung der Studienmedikation wurde alle 2 Wochen in Abhängigkeit vom peripheren SBD durchgeführt. Am Morgen der Visite sollte der Patient die Studienmedikation nicht einnehmen. Die (Schein-)Titration erfolgte unter Berücksichtigung des folgenden Algorithmus: • SBD ≥ 95 mmHg: Erhöhung der Dosierung um 0,5 mg tid • SBD 90 – 94 mmHg: Beibehaltung der Dosierung • SBD < 90 mmHg ohne Hypotonie-Symptome: Reduktion der Dosierung um 0,5 mg tid SBD < 90 mmHg mit Hypotonie-Symptomen wie Schwindel oder Präsynkope: Behandlung unterbrechen und nach 24 Stunden mit einer um 0,5 mg tid reduzierten Dosierung wiederbeginnen **Erhaltungsphase** • Von Visite 5 an begann eine offene Behandlungsphase. • Prüfärzte konnten die Dosierung von Riociguat im Dosisbereich 0,5 mg – 2,5 mg tid individuell für jeden

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Patienten anpassen. Auch zwischen den regulären Visiten war eine Dosiserhöhung oder -Reduktion (um 0,5 mg tid) möglich. Patienten, die die Verlängerungsstudie vorzeitig beendeten, wurden 30 Tage nachbeobachtet.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**<u>Basisstudie:</u>** **Primärer Endpunkt** Veränderung der 6MWD zum Zeitpunkt der Woche 12 im Vergleich zum Ausgangswert **Sekundäre Endpunkte** • Änderung der WHO-FK bis Woche 12 im Vergleich zum Ausgangswert • Zeit bis zur klinischen Verschlechterung in Studientagen • Veränderung der Dyspnoe und des Ermüdungsempfindens gemäß Borg-Skala bis Woche 12 im Vergleich zum Ausgangswert • Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EQ-5D nach 12 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert • Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß Living with Pulmonary Hypertension (LPH)-Fragebogen nach 12 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert **Sicherheitsendpunkte** • Art und Häufigkeit unerwünschter Ereignisse und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse • Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse, vermutete Synkope oder vermutete Hypotonie Zusätzlich Dokumentation von Schwangerschaften **Sonstige Variablen** • Änderung zusätzlicher hämodynamischer Parameter nach 12 Wochen • Änderung im Gebrauch von Ressourcen für gesundheitsökonomische Kalkulationen nach 12 Wochen: o Besuche bei Angehörigen der Gesundheitsberufe o Hospitalisierungen und Rehabilitation o Diagnostische und therapeutische Verfahren • Explorative Biomarker: o Carboxyterminales vernetzendes Telopeptid des Knochenkollagens (CTX) o Osteopontin • Pharmakokinetik: Konzentration von Riociguat und seinem Hauptmetaboliten BAY 60-4552 im Plasma

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Pharmakogenetik: Untersuchung möglicher Gene, die potenziell im Zusammenhang mit CTEPH stehen, Medikamentenabsorption, Ansprechen auf die Behandlung, unerwünschte Ereignisse **<u>Verlängerungsstudie:</u>** Das Ziel der Verlängerungsstudie war die Langzeit-untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit. Die Untersuchungen der Basisstudie wurden in der Verlängerungsstudie entsprechend der Übersicht (Abbildung 4-4) fortgeführt.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	**<u>Basisstudie:</u>** **Mit der Protokolländerung Nr. 4 vom 10. Juni 2009** wurde der Austausch der modifizierten Borg Dyspnoe-Skala gegen die Borg CR10-Skala eingeführt. Patienten, die mit der modifizierten Borg Dyspnoe-Skala die Studie begannen, verwendeten diese Version der Borg-Skala bis zum Studienende. **Mit der Protokolländerung Nr. 8 vom 15. Februar 2011:** • Änderung des Zeitraumes, in dem unerwünschte Ereignisse als potenziell therapiebedingt angesehen wurden, von sieben auf zwei Tage nach Beendigung Studienmedikationseinnahme. Dies erfolgte auf Grundlage einer Empfehlung, dass das Zeitfenster für therapiebedingte unerwünschte Ereignisse dem Fünffachen der Halbwertszeit der Studienmedikation entspricht. • Separate Dokumentation von unerwünschten Ereignissen, die nach drei oder mehr Tagen auftraten **<u>Verlängerungsstudie:</u>** Keine Änderung der geplanten Auswertung
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	**<u>Basisstudie:</u>** Der primäre Endpunkt war die absolute Veränderung der 6MWD zum Zeitpunkt der Woche 12 im Vergleich zum Ausgangswert. Unter der Annahme einer Standardabweichung von 70 m, einer Power von 90 % und einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 5 %, bei einer 4:2 Randomisierung, sollten zur Feststellung einer placeboadjustierte Differenz von 30 m in der 6MWD insgesamt 375 für die ITT- und Sicherheitsanalysen eingeschlossen werden (250 und 125 Patienten). Unter Annahme einer geringen Ausfallquote von ca. 5 %, waren insgesamt 462 randomisierte Patienten erforderlich. Für die explorative Riociguat-1,0 - 1,5 mg-Gruppe war die Hälfte der Placebogruppengröße erforderlich, d. h. ungefähr 63 Patienten. Von den eingeschlossenen 586 Patienten wurden insgesamt 445 Patienten randomisiert: • 254 Patienten in die Riociguat-1,0 - 2,5 mg-Gruppe

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• 127 Patienten in die Placebogruppe • 64 Patienten in die Riociguat 1,0 - 1,5 mg Gruppe **<u>Verlängerungsstudie:</u>** Die Fallzahl wird durch die Anzahl der Patienten der Basisstudie bestimmt, die diese regulär beendeten und einverstanden waren an der Verlängerungsstudie teilzunehmen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	**<u>Basisstudie:</u>** **Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch** • Empfehlung zum Studienabbruch durch das DMC bei inakzeptablem Sicherheitsprofil, finale Entscheidung durch SC und Sponsor • Studienabbruch durch den Sponsor **Sicherheitsreviews durch das DMC** • Überprüfen akkumulierender, unverblindeter Studiendatenzusammenfassungen auf sicherheits-relevante Aspekte • Einbindung eines externen Statistik-Instituts zur Sicherstellung, dass entblindete Daten Dritten nicht zur Verfügung standen **Verlängerungsstudie:** Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch • Empfehlung zum Studienabbruch durch das DMC bei inakzeptablem Sicherheitsprofil, finale Entscheidung durch SC und Sponsor • Studienabbruch durch den Sponsor **Sicherheitsreviews durch das DMC** • Überprüfen akkumulierender, unverblindeter Studiendatenzusammenfassungen auf sicherheits-relevante Aspekte • Einbindung eines externen Statistik-Instituts zur Sicherstellung, dass entblindete Daten Dritten nicht zur Verfügung standen **Formale statistische Zusammenfassungen** Zwei formale statistische Zusammenfassungen wurden geplant: 1. Wenn alle Patienten in die Verlängerungsstudie eingeschlossen waren, alle Patienten Visite 5 der Verlängerungsstudie erreichten und die Basisstudie entblindet war sowie 2. nach Abschluss der Verlängerungsstudie. Eine zusätzliche Analyse vor Abschluss der Verlängerungsstudie wurde mit einem Datenschnitt März 2015 auf Anfrage für die chinesische Sicherheitsbehörde China Food and Drug Administration (CFDA) durchgeführt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	**Basisstudie:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig durch eine zentrale, unabhängige Einheit (IVRS oder IWRS; Bracklet, London, UK). Die Zuteilungssequenz wurde mittels computergenerierter Zufallscodes erzeugt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	**Basisstudie:** Die Patienten wurden in einem Verhältnis 4:2:1 in 7er Blöcken randomisiert und entsprechend der vorangegangenen PAH-Behandlung stratifiziert: • Therapienaive Patienten • Vorbehandelte Patienten: o Mit einem Endothelin-Rezeptor-Antagonisten oder o Mit einem Prostanoid Für die Wirksamkeitsanalysen fand vor dem Schließen der Datenbank eine geografische Clusterbildung in fünf Regionen (Nordamerika, Südamerika, Europa, China und Asien-Pazifik) mit jeweils mindestens 30 Patienten statt. Die statistischen Auswertungen wurden in Bezug auf die geografischen Regionen adjustiert und die Konsistenz der Behandlungseffekte überprüft. Für die Therapienaiven und vorbehandelten Patienten wurden separate Blöcke innerhalb der Regionen verwendet. **Verlängerungsstudie:** Die Randomisierung der Basisstudie wurde beibehalten. Eingeschlossen wurden alle Patienten, die die Basisstudie regulär beendeten und einverstanden waren, an der Verlängerungsstudie teilzunehmen.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	**Basisstudie:** Die Zuteilung erfolgte durch eine zentrale, unabhängige Einheit (IVRS oder IWRS). Die Geheimhaltung war bis zur Zuteilung gewährleistet. **Verlängerungsstudie:** Die Randomisierung der Basisstudie wurde beibehalten. Eingeschlossen wurden alle Patienten, die die Basisstudie regulär beendeten und einverstanden waren, an der Verlängerungsstudie teilzunehmen.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf	**Basisstudie:** Die Randomisierungsliste enthielt die Randomisierungscodes, Patientenidentifizierungsnummern und die zugeordneten Behandlungen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Patienten wurden von den Prüfärzten in die Studie aufgenommen und den Gruppen zugeteilt. **Verlängerungsstudie:** Die Randomisierung der Basisstudie wurde beibehalten.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	**Basisstudie:** Die Studie war doppelblind. a) Patienten waren verblindet b) Prüfärzte waren verblindet c) Personal von Auftragsinstituten und dem Sponsor waren verblindet **Durchführung der Verblindung** • Aussehen der Tabletten identisch • Verpacken der Studienmedikation in identischen Flaschen aus hochverdichtetem Polyäthylen mit jeweils 54 Tabletten Riociguat 0,5 mg, 1 mg, 1,5 mg, 2 mg, 2,5 mg oder Placebo • Zuteilung zu den Behandlungsgruppen und Dosistitration mit Hilfe der IVRS • Scheintitration bei Patienten der Placebogruppe ab Visite 1 • Zuweisung der verblindeten Placebomedikation stets durch IVRS • Durchführung des 6MWD-Tests, der Bewertung der Borg-Skala und der Evaluation der WHO-FK von einem zweiten, nicht in den Dosistitrationsprozess involvierten Arzt oder medizinischem Fachpersonal ab Visite 2 • Weiterleitung der Ergebnisse der NT-proBNP Bestimmungen an die Prüfärzte erst nach Schließen der Studiendatenbank • Aufrechterhaltung der Verblindung des Bioanalysten für die Analyse der Pharmakokinetik • Berücksichtigung eines gewissen Niveaus von Entblindungen in den statistischen Auswertungen durch Entblindung einzelner Fälle für Berichte an Behörden durch den Sponsor **Verlängerungsstudie:** Die Studie war in den ersten 8 Wochen doppelblind. Dies entsprach der Titrationsphase auf die individuelle Dosierung der Studienmedikation. a) Patienten waren verblindet b) Prüfärzte waren verblindet c) Personal von Auftragsinstituten und dem Sponsor waren verblindet Durchführung der Verblindung entspricht der Basisstudie. Die Scheintitration fand nun im Studienarm 1 und teilweise in Studienarm 2 statt, um die Verblindung aufrecht zu erhalten.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Nach der Visite 5wurde die Studie offen weitergeführt.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	**<u>Basisstudie:</u>** **Riociguat** Filmtablette zur oralen Einnahme in den Dosierungen 0,5 mg, 1,0 mg, 1,5 mg, 2,0 mg, und 2,5 mg tid mit identischem Aussehen **Placebo** Filmtabletten zur oralen Einnahme, die nicht von den Riociguat-Tabletten unterscheidbar waren. **<u>Verlängerungsstudie:</u>** **Riociguat** Filmtablette zur oralen Einnahme in den Dosierungen 0,5 mg, 1,0 mg, 1,5 mg, 2,0 mg, und 2,5 mg tid mit identischem Aussehen
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**<u>Basisstudie:</u>** **Intention-to-treat(ITT)-Population** Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation eingenommen hatten. Diese Gruppe korrespondiert mit dem „Full Analysis Set“ entsprechend der ICH E9-Leitlinie. Diese Leitlinie erlaubt den Ausschluss von Patienten vom „Full Analysis Set“, wenn wichtige Einschlusskriterien der Studie nicht erfüllt waren, z. B. in diesem Falle einen Patienten, der keine einzige Dosierung der Studienmedikation einnahm (in der Riociguat-1,5mg-Gruppe hatte ein Patient (260034001) von 64 Patienten (1,6 %) und in der Placebogruppe ein Patient (200024003) von 127 Patienten (0,8 %) eine Randomisierungsnummer, aber keine Medikation erhalten). Laut Studienbericht wurden die Analysen in Übereinstimmung mit der ICH E9-Leitlinie zu „Statistical Principles for Clinical Trials“ durchgeführt. In das „Full Analysis Set“ einer ITT-Analyse sollten möglichst alle Patienten eingeschlossen werden, die randomisiert wurden. Drei Ausnahmen von dieser Regel sind zulässig. Eine davon, der Ausschluss eines Patienten, der keine einzige Dosis der Studienmedikation erhalten hat, trifft auf die Analyse des primären Endpunkts 6MWD zu und ist Guideline-konform. In der Riociguat-1,5mg-Gruppe hatte ein Patient (260034001) von 64 Patienten (1,6 %) und in der Placebogruppe ein Patient (200024003) von 127 Patienten (0,8 %) eine Randomisierungsnummer, aber keine Medikation erhalten. Das „Full Analysis Set“ umfasste in der Riociguat-1,0 - 2,5 mg-Gruppe 254 Patienten, in der Placebogruppe 126 Patienten und in der Riociguat-1,0 - 1,5 mg-Gruppe 63 Patienten. **Safety-Population**

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. **Per-Protocol(PP)-Population** Alle Patienten, • die für die Safety-/ITT-Population geeignet waren • die einen adäquaten 6MWD-Test zur Bestimmung des Ausgangswertes hatten • die die Studie beendet hatten und einen adäquaten 6MWD-Test in Woche 12 aufwiesen • die keine schwerwiegenden Protokollverletzungen aufwiesen, die die Wirksamkeit hätten beeinflussen können. Dazu zählen: o PAH-Definition nicht erfüllt o 6MWD-Ausgangswert geringer als 150 oder größer als 450 m o PVR-Ausgangswert ≤ 300 dyn·sec·cm^{-5} o PAPm-Ausgangswert ≤ 25 mmHg o PVR nicht innerhalb von 6 Wochen vor Visite 1 gemessen o Relative Differenz zwischen Eignungs- und Ausgangs-6MWD-Tests von mehr als 15 % o Jünger als 18 Jahre oder älter als 80 Jahre bei Visite 1 o Administration der Studienmedikation nicht in Einklang mit den Vorgaben des Studienprotokolls o Einnahme nicht erlaubter Begleitmedikationen ab 90 Tage vor Visite 1 bis zur Woche 12 für i.v. Prostanoide, spezifische (z. B. Sildenafil oder Tadalafil) oder unspezifische Phosphodiesterase-Inhibitoren (z. B. Dipyridamol, Theophyllin), NO-Donoren o Behandlung mit anderen PAH-spezifischen Therapien (Endothelin-Rezeptor-Antagonisten, Prostanoiden) nicht stabil im Zeitraum von 90 Tagen vor Studienstart oder während der Studie bis Woche 12 o Gleichzeitige Einnahme eines Endothelin-Rezeptor-Antagonisten und eines Prostanoids im Studienverlauf **Statistischer Analyseplan** Der statistische Analyseplan (SAP), Version 2.0, wurde am 30. September 2009 erstellt, Änderungen in Versionen 3.0 (14. Dezember. 2010) und Version 4.0 (11. Juli 2012) sowie Anhängen zu Versionen 2.0 (15.März 2012) und 3.0 (11. Juli 2012) vorgenommen. Die letzten Versionen aller SAP wurden jeweils vor Entblindung der Daten erstellt. Die Ergebnisse wurden für die Behandlungsgruppen zusammengefasst. Sofern nicht anders angegeben, wurden alle statistischen Tests zweiseitig mit einem Fehler 1. Art von $\alpha = 5\%$ durchgeführt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Die statistischen Analysen wurden mit dem Softwarepaket SAS Version 9.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) durchgeführt. **Primäre Wirksamkeitsanalyse** • Veränderung der 6MWD relativ zum Ausgangswert bis Woche 12 (letzte Beobachtung bis Woche 12) in der ITT-Gruppe; Imputation fehlender Werte für Patienten, die vorzeitig die Studie verließen oder vor Woche 12 verstarben • Vergleich der Riociguat-1,0 - 2,5 mg- und der Placebogruppe mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit dem 6MWD-Ausgangswert als einer Kovariate und Behandlungsgruppe, Stratum und Region als feste Effekte • Berechnung der geschätzten Randmittelwerte (Least squares mean, LS MW) und der 95 %-KI für die Behandlungsunterschiede mittels ANCOVA • Untersuchung der Normalverteilung der Residuen von ANCOVA mittels Shapiro-Wilk-Test. Wenn dieser auf dem 5 %-Niveau signifikant war, wurde statt ANCOVA der nach Region und Stratum stratifizierte Wilcoxon-Test verwendet • Überlegenheit der Riociguat-1,0 - 2,5 mg-Gruppe über die Placebogruppe, wenn das zweiseitige Signifikanzniveau geringer oder gleich 0,05 war **Sekundäre Wirksamkeitsanalysen** • Durchführung der Analyse der sekundären Endpunkte • PVR • NT-proBNP • WHO-FK • Zeit bis zur klinischen Verschlechterung • Borg-Skala • EQ-5D • LPH • in der ITT-Population (sequentielles Testverfahren strikt in der oben aufgeführten Reihenfolge) • Durchführung einer supportiven PP-Analyse • Analyse der Veränderungen von PVR, NT-proBNP, EQ-5D und LPH relativ zum Ausgangswert bis Woche 12 wie 6MWD • Berechnung der Veränderungen der WHO-FK relativ zum Ausgangswert bis Woche 12 mittels eines Scores: o von -3 (Ausgangswert Klasse IV, Woche 12 Klasse I) bis o +4 (Ausgangswert Klasse I, Woche 12 Tod); statistische Analyse mit stratifiziertem Wilcoxon-Test • Analyse der Veränderungen der Borg-Skala relativ zum Ausgangswert bis Woche 12 mit stratifiziertem Wilcoxon-Test • Analyse der Zeit bis zur klinischen Verschlechterung mit

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		○ stratifiziertem Logrank-Test mit Kaplan-Meier-Schätzungen für den Anteil der Patienten mit einem Ereignis ○ Mantel-Haenszel-Gewichtung stratifiziert nach Region und Stratum **Imputation fehlender Werte** • Verwendung der Daten, die bis zum Studienende (Woche 12) vorlagen • Verwendung der Werte der Abschlussvisite oder der letzten Post-Ausgangsvisite im Fall von vorzeitiger Beendigung der Studienmedikation • Ersetzen fehlender Werte im Fall von Tod, vorzeitigem Ausscheiden wegen klinischer Verschlechterung oder fehlender Messwerte bei der Abschlussvisite: ○ 6MWD schlechtest möglicher Wert, d. h. 0 m ○ Modifizierte Borg-Skala schlechtest möglicher Wert, d. h. 10 ○ EQ-5D und LPH jeweils schlechtest mögliche Werte ○ WHO-FK schlechtest möglicher Wert, d. h. IV bei fehlender Abschlussvisite bzw. V bei Tod ○ PVR ohne Imputation ○ NT-proBNP ohne Imputation • Verwendung der Ausgangswerte bei Studienabbrüchen aus anderen Gründen ohne eine weitere Messung nach Bestimmung des Ausgangswertes • Verwendung des letzten, nach Bestimmung des Ausgangswertes gemessenen Wertes bei regulärer Beendigung der Studie und fehlender Messung am Ende der Studie **<u>Verlängerungsstudie:</u>** Die Langzeit-Sicherheitspopulation umfasste alle Patienten, die mindestens eine Dosierung der Studienmedikation in der Verlängerungsstudie eingenommen hatten. Das Ziel der Verlängerungsstudie war in erster Linie die Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit. Es wurde kein spezifischer Untersuchungsparameter als Ziel definiert. Patienten, welche die Basisstudie regulär beendeten und sich bereit erklärten an der Verlängerungsstudie teilzunehmen, wurden eingeschlossen. Die statistischen Analysen waren auf Grund des Designs deskriptiv. Es erfolgte eine Darstellung der Gesamtgruppe, sowie eine Aufteilung in den ehemaligen 1,0 – 2,5 mg tid Riociguat-Studienarm und den ehemaligen Placebo-Studienarm der Basisstudie. Zwei formale statistische Analysen wurden geplant:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		1. Wenn alle Patienten die Woche 12 der Verlängerungsstudie beendet hatten und die Basisstudie entblindet war und 2. Nach Abschluss der Verlängerungsstudie. Zur Überprüfung der Sicherheit sollten jährliche Analysen durchgeführt werden. **Wirksamkeitsanalysen** Folgende Wirksamkeitsanalysen wurden definiert: • 6MWD • PVR • NT pro-BNP • WHO-FK • Zeit bis zur klinischen Verschlechterung • Borg-Skala (Borg CR 10 Skala bzw. modifizierte Borg Dyspnoe-Skala) (Patienten, die vor Amendment 3 eingeschlossen wurden) • EQ-5D Fragebogen • LPH-Fragebogen Eine Clusterung der Ergebnisse nach geografischer Region wurde entsprechend der Basisstudie durchgeführt. **Explorative Wirksamkeitsanalysen** • Zusätzliche Analysen hämodynamischer Parameter • Zusätzliche Analysen des Patient-reported outcome EQ-5D und LPH • Kategoriale Analysen von Wirksamkeitsvariablen • Sensitivitätsanalyse der Zeit bis zur klinischen Verschlechterung • Sensitivitätsanalyse der 6MWD • Robuste Regressions-Analyse der 6MWD **Safety-Analysen** • Tabellarische Darstellung o Von mit der Studienmedikation assoziierten unerwünschten Ereignissen (Definition: Start oder Verschlechterung bis zu zwei Tage nach Beendigung der Behandlung mit der Studienmedikation) o Von schweren und/oder mit der Studienmedikation assoziierten unerwünschten Ereignissen o Von unerwünschten Ereignissen, die in der Nachbeobachtungsphase auftraten • Deskriptive Analyse der Mortalität **Imputation fehlender Werte** • Bei Patienten, die die Studie regulär beendeten: Verwendung der Daten, die bis zum Studienende vorlagen • Patienten, die die Studie vorzeitig beendeten: Verwendung der Werte der Abschlussvisite

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Ersetzen fehlender Werte im Fall von Tod, vorzeitigem Ausscheiden wegen klinischer Verschlechterung mit fehlender Abschlussvisite: o 6MWD: schlechtest möglicher Wert, d. h. 0 m o Modifizierte Borg-Skala: schlechtest möglicher Wert, d. h. 10 o EQ-5D und LPH: jeweils schlechtest mögliche Werte o WHO-FK: schlechtest möglicher Wert, d. h. IV bei fehlender Abschlussvisite bzw. V bei Tod o PVR ohne Imputation o NT pro-BNP ohne Imputation Verwendung der Ausgangswerte bei vorzeitiger Beendigung der Studie aus anderen Gründen
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	**<u>Basisstudie:</u>** **Deskriptive Subgruppenanalysen** Die primären und sekundären Endpunkte wurden in der Safety-/ITT-Population für die folgenden Subgruppen deskriptiv zusammengefasst: • Therapienaiv • Vorbehandelt • Vorbehandelt mit einem Endothelin- Rezeptor-Antagonisten • Vorbehandelt mit einem Prostanoid • Idiopathische/hereditäre PAH • PAH assoziiert mit einer Bindegewebserkrankung • Assoziierte (andere Formen) PAH • WHO-FK I/II als Ausgangswert • WHO-FK III/IV als Ausgangswert • Vorbehandelt und WHO-FK I/II als Ausgangswert • Vorbehandelt und WHO-FK III/IV als Ausgangswert • Therapienaiv und WHO-FK I/II als Ausgangswert • Therapienaiv und WHO-FK III/IV als Ausgangswert • 6MWD-Ausgangswert < 320 m • 6MWD-Ausgangswert ≥ 320 m • 6MWD-Ausgangswert < 380 m • 6MWD-Ausgangswert ≥ 380 m • Männer • Frauen • Alter < 65 Jahre • Alter ≥ 65 Jahre • Weiße (Kaukasier) • Farbige (Nicht-Kaukasier)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Asiaten (Nicht-Kaukasier) • Hispanics oder Latinos (Nicht-Kaukasier) • Gemischt (Nicht-Kaukasier) • Nordamerika • Südamerika • Europa • China • Asien-Pazifik **Sonstige Variablen** • Explorative Biomarker: o Analyse von Osteopontin und CTX wie NT-proBNP • Pharmakokinetik: o Bestimmung der Konzentration Hauptmetaboliten BAY 60-4552 im Plasma bei jeder Visite und Auswertung mittels deskriptiver Statistik **<u>Verlängerungsstudie:</u>** **Deskriptive Subgruppenanalysen** Die primären und sekundären Wirksamkeitsvariablen (exklusive PVR) wurden für die folgenden Subgruppen deskriptiv zusammengefasst: • Therapienaiv • Vorbehandelt • Vorbehandelt mit einem Endothelin- Rezeptor-Antagonisten • Vorbehandelt mit einem Prostanoid • Idiopathische/hereditäre PAH • PAH assoziiert mit einer Bindegewebserkrankung • Assoziierte (andere Formen) PAH • WHO-FK I/II als Ausgangswert • WHO-FK III/IV als Ausgangswert • Vorbehandelt und WHO-FK I/II als Ausgangswert • Vorbehandelt und WHO-FK III/IV als Ausgangswert • Therapienaiv und WHO-FK I/II als Ausgangswert • Therapienaiv und WHO-FK III/IV als Ausgangswert • 6MWD-Ausgangswert < 320 m • 6MWD-Ausgangswert ≥ 320 m • 6MWD-Ausgangswert < 380 m • 6MWD-Ausgangswert ≥ 380 m • Männer • Frauen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Alter < 65 Jahre • Alter ≥ 65 Jahre • Weiße (Kaukasier) • Farbige (Nicht-Kaukasier) • Asiaten (Nicht-Kaukasier) • Hispanics oder Latinos (Nicht-Kaukasier) • Gemischt (Nicht-Kaukasier) • Nordamerika • Südamerika • Europa • China • Asien-Pazifik **Sicherheitsanalysen** • Unerwünsche Ereignisse • Mortalität • Laborparameter • Körperliche Untersuchung • EKG-Messung • Blutgas-Analyse
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	**<u>Basisstudie:</u>** Insgesamt wurden in 124 Studienzentren 586 Patienten rekrutiert. **a) Randomisierung** Riociguat-1,0 - 2,5 mg-Gruppe: 254 Patienten Placebogruppe: 127 Patienten Riociguat-1,0 - 1,5 mg-Gruppe: 64 Patienten **b) Erhalt der Intervention** Riociguat-1,0 - 2,5 mg-Gruppe: 254 Patienten Placebogruppe: 126 Patienten Riociguat-1,0 - 1,5 mg-Gruppe: 63 Patienten **c) Analyse des primären Zielkriteriums** Riociguat-1,0 - 2,5 mg-Gruppe: 254 Patienten Placebogruppe: 126 Patienten Riociguat-1,0 - 1,5 mg-Gruppe: 63 Patienten **<u>Verlängerungsstudie:</u>** Von den 405 Patienten, welche die Basisstudie regulär beendeten, stimmten 396 der Teilnahme in der Verlängerungsstudie zu: 231 Patienten des ehemaligen 1,0 – 2,5 mg tid Riociguat-Studienarms, 109 Patienten des ehemaligen Placebo-Studienarms sowie 56 Patienten des ehemaligen 1,0 – 1,5 mg tid Riociguat-Studienarms.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		a**) verblindete, 8-wöchtige Titrationsphase** Riociguat 1,0 - 2,5 mg-Gruppe: 231 Patienten – Beibehaltung der Dosierung der Basisstudie Placebogruppe: 109 Patienten – Titration entsprechend oben beschriebenem Titrationsschema, beginnend mit 1,0 mg tid Riociguat Riociguat 1,0 - 1,5 mg-Gruppe: 56 Patienten – Titration entsprechend oben beschriebenem Titrationsschema **b) Erhalt der Intervention** Riociguat-1,0 - 2,5 mg-Gruppe: 231 Patienten – Beibehaltung der Dosierung der Basisstudie Placebogruppe: 109 Patienten – Titration entsprechend oben beschriebenem Titrationsschema, beginnend mit 1,0 mg tid Riociguat Riociguat-1,0 - 1,5 mg -Gruppe: 56 Patienten – Titration entsprechend oben beschriebenem Titrationsschema **c) Deskriptive Analyse der Sicherheit und Wirksamkeit** Riociguat-1,0 - 2,5 mg-Gruppe: 231 Patienten – Beibehaltung der Dosierung der Basisstudie Placebogruppe: 109 Patienten – Titration entsprechend oben beschriebenem Titrationsschema, beginnend mit 1,0 mg tid Riociguat Riociguat-1,0 - 1,5 mg-Gruppe: 56 Patienten – Titration entsprechend oben beschriebenem Titrationsschema
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	**Basisstudie:** 405 (91,0 %) von 445 randomisierten Patienten beendeten die Studie regulär. 38 Patienten brachen die Studie vorzeitig ab, zwei Patienten erhielten keine Studienmedikation (gesamt: 40 Patienten). Der Anteil der Studienabbrecher war in der Riociguat-1,0 - 2,5 mg-Gruppe mit 6,7 % am niedrigsten (Placebogruppe 12,6 %; Riociguat-1,0 - 1,5 mg-Gruppe 10,9 %). Die Gründe sind im CONSORT-Flussdiagramm am Ende dieser Tabelle aufgelistet (Abbildung 4-3). **Verlängerungsstudie:** In den im Dossier dargestellen Studienarmen wurden von 348 Patienten die die PATENT-1 Studie abgeschlossen hatten, 340 in PATENT-2 aufgenommen. Zum Zeitpunkt des Monats 24 hatten 54 Patienten die Studie abgebrochen. Die Gründe sind im CONSORT-Flussdiagramm am Ende dieser Tabelle aufgelistet (Abbildung 4-4).
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	**Basisstudie:** Beginn der Studie: 17. Dezember 2008 (Erster Patient zur ersten Visite)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Ende der Studie: 14. Mai 2012 (Letzter Patient zur letzten Visite) **<u>Verlängerungsstudie:</u>** Beginn der Studie: direkt im Anschluss der Basisstudie, wenn die Patienten die Einverständniserklärung unterschrieben hatten. Da sich das Studienende pro teilnehmendem Land nach der Verfügbarkeit von Handelsware in den jeweiligen Ländern richtete, verließen die Länder und damit die eingeschlossenen Patienten zu unterschiedlichen Zeitpunkten die Studie. Beginn der Studie: 12. März 2009 (Erster Patient zur ersten Visite) Ende der Studie: August 2019 (Letzter Patient zur letzten Visite)
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	**<u>Basisstudie:</u>** Die Studie endete planmäßig nach der letzten abgeschlossenen Visite am 14. Mai 2012. **<u>Verlängerungsstudie:</u>** Die Studie endete im 08/2019, nachdem in jedem der teilnehmenden Länder Handelsware zur Verfügung stand.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

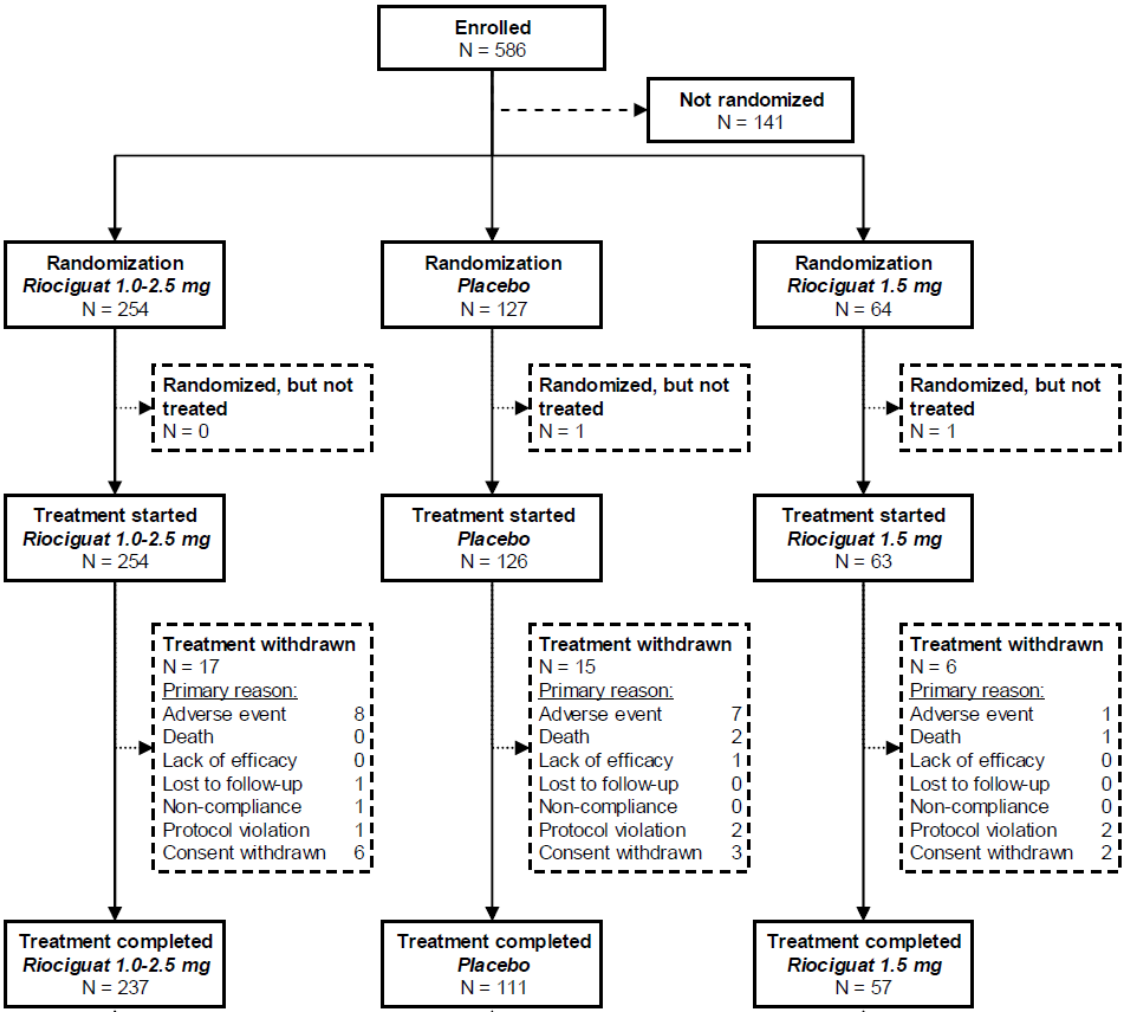

Abbildung 4-3: Flow-Chart für die Studie PATENT-1 (Basisstudie) bis zur Woche 12

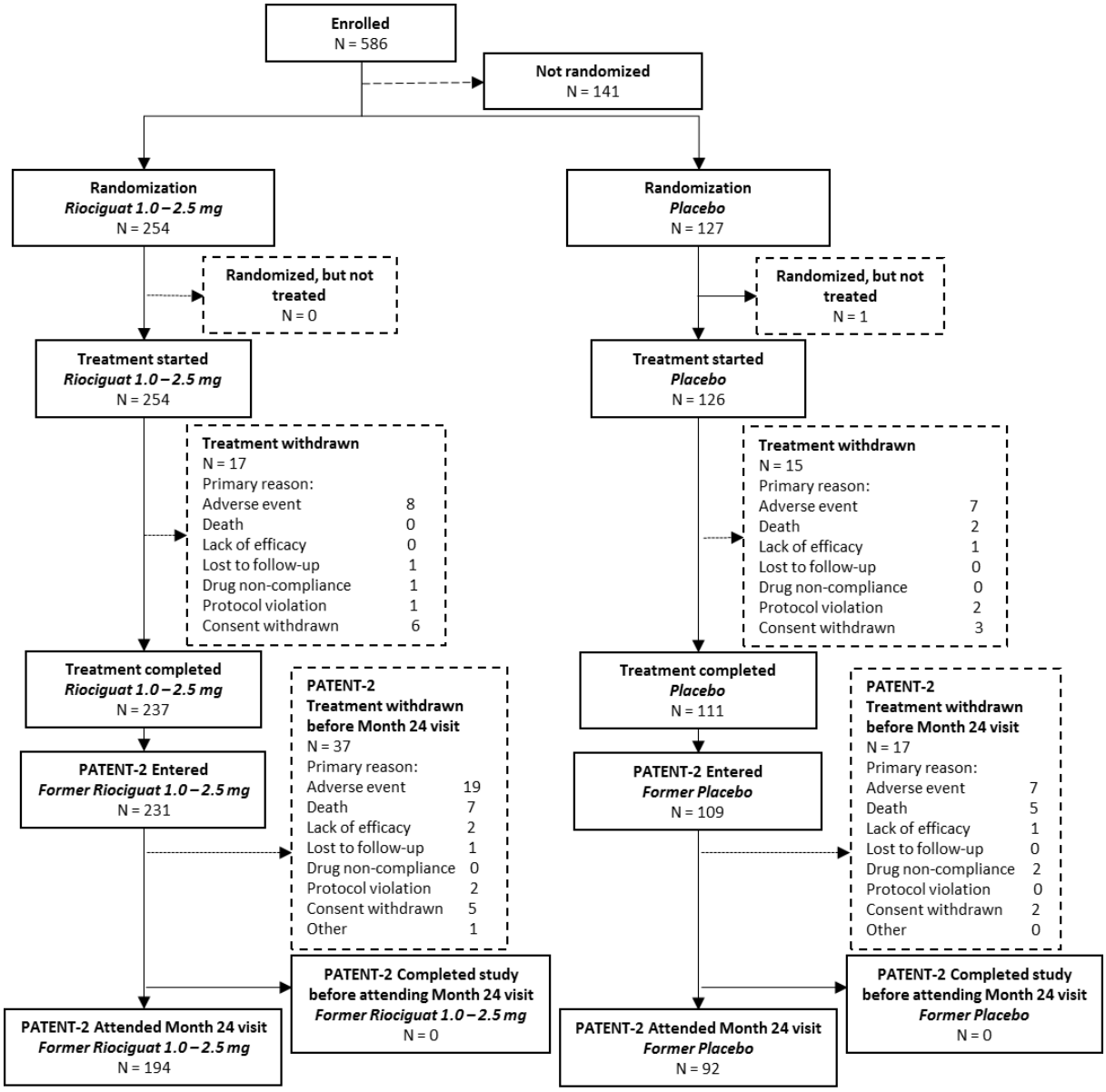

Abbildung 4-4: Flow-Chart für die Studien PATENT-1 (Basisstudie) und PATENT-2 (Verlängerungsstudie) bis zum Monat 24 für die im Dossier dargestellten Studienarme

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-94 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studien PATENT-1 (Basisstudie) und PATENT-2 (Verlängerungsstudie, zu Woche 24 der Gesamtstudiendauer)

Studien: PATENT-1 (Basisstudie) und PATENT-2 (Verlängerungsstudie, zu Woche 24)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
CSR PATENT-1: Randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-centre, multinational study to evaluate the efficacy and safety of oral BAY 63-2521 (1 mg, 1.5 mg, 2 mg, or 2.5 mg tid) in patients with symptomatic pulmonary arterial hypertension (PAH).	A
CSR PATENT-2: Long-term extension, multi-centre, multi-national study to evaluate the safety and tolerability of oral BAY 63-2521 (1 mg, 1.5 mg, 2 mg, or 2.5 mg tid) in patients with symptomatic pulmonary arterial hypertension (PAH).	B

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Studie PATENT-1 (Basisstudie) war doppelblind und während der 8-wöchigen Titrationsphase der Verlängerungsstudie (zu Woche 20 der Gesamtstudiendauer) waren die Patienten und Studienärzte verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Studie PATENT-1 (Basisstudie) war doppelblind und während der 8-wöchigen Titrationsphase der Verlängerungsstudie (zu Woche 20 der Gesamtstudiendauer) waren die Patienten und Studienärzte verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studien PATENT-1 (Basisstudie) und PATENT-2 (zu Woche 20 der Gesamtstudiendauer) waren doppelblind. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Somit ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtmortalität

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie PATENT-1 (Basisstudie) war doppelblind und während der 8-wöchigen Titrationsphase der Studie PATENT-2 (zu Woche 20 der Gesamtstudiendauer) waren die Patienten und Studienärzte verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung erfolgte in der PATENT-1 Studie nach dem ITT-Prinzip. Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips war für PATENT-2 (Verlängerungsstudie zu Woche 24) nicht notwendig, da lediglich Daten des randomisierten Riociguat 1,0 – 2,5 mg Studienarms dargestellt werden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie PATENT-1 (Basisstudie) war doppelblind und während der 8-wöchigen Titrationsphase der Studie PATENT-2 (zu Woche 20 der Gesamtstudiendauer) waren die Patienten und Studienärzte verblindet. Die Auswertung erfolgte in der PATENT-1 Studie nach dem ITT-Prinzip. Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips war für die PATENT-2 Studie (Woche 24) nicht notwendig, da lediglich Daten des randomisierten Riociguat 1,0 – 2,5 mg Studienarms dargestellt wurden. Sowohl für PATENT-1 (Woche 12) als auch PATENT-2 (Woche 24) liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und keine sonstigen Aspekte vor. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtmortalität ist somit für die PATENT-1 Studie und die verblindete Titrationsphase der PATENT-2 Studie (Woche 24) als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Verbesserung der 6MWD

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie PATENT-1 (Basisstudie) war doppelblind und während der 8-wöchigen Titrationsphase der Studie PATENT-2 (zu Woche 20 der Gesamtstudiendauer) waren die Patienten und Studienärzte verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung erfolgte in der PATENT-1 Studie nach dem ITT-Prinzip. Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips war für PATENT-2 (Verlängerungsstudie zu Woche 24) nicht notwendig, da lediglich Daten des randomisierten Riociguat 1,0 – 2,5 mg Studienarms dargestellt werden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie PATENT-1 (Basisstudie) war doppelblind und während der 8-wöchigen Titrationsphase der Studie PATENT-2 (zu Woche 20 der Gesamtstudiendauer) waren die Patienten und Studienärzte verblindet. Die Auswertung erfolgte in der PATENT-1 Studie nach dem ITT-Prinzip. Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips war für die PATENT-2 Studie (Woche 24) nicht notwendig, da lediglich Daten des randomisierten Riociguat 1,0 – 2,5 mg Studienarms dargestellt wurden. Sowohl für PATENT-1 (Woche 12) als auch PATENT-2 (Woche 24) liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und keine sonstigen Aspekte vor. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Verbesserung der 6MWD ist somit für die PATENT-1 Studie und die verblindete Titrationsphase der PATENT-2 Studie (Woche 24) als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Verbesserung der WHO-Funktionsklasse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie PATENT-1 (Basisstudie) war doppelblind und während der 8-wöchigen Titrationsphase der Studie PATENT-2 (zu Woche 20 der Gesamtstudiendauer) waren die Patienten und Studienärzte verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung erfolgte in der PATENT-1 Studie nach dem ITT-Prinzip. Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips war für PATENT-2 (Verlängerungsstudie zu Woche 24) nicht

notwendig, da lediglich Daten des randomisierten Riociguat 1,0 – 2,5 mg Studienarms dargestellt werden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie PATENT-1 (Basisstudie) war doppelblind und während der 8-wöchigen Titrationsphase der Studie PATENT-2 (zu Woche 20 der Gesamtstudiendauer) waren die Patienten und Studienärzte verblindet. Die Auswertung erfolgte in der PATENT-1 Studie nach dem ITT-Prinzip. Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips war für die PATENT-2 Studie (Woche 24) nicht notwendig, da lediglich Daten des randomisierten Riociguat 1,0 – 2,5 mg Studienarms dargestellt wurden. Sowohl für PATENT-1 (Woche 12) als auch PATENT-2 (Woche 24) liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und keine sonstigen Aspekte vor. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Verbesserung der WHO-Funktionsklasse ist somit für die PATENT-1 Studie und die verblindete Titrationsphase der PATENT-2 Studie (Woche 24) als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Hospitalisierung auf Grund der PH

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie PATENT-1 (Basisstudie) war doppelblind und während der 8-wöchigen Titrationsphase der Studie PATENT-2 (zu Woche 20 der Gesamtstudiendauer) waren die Patienten und Studienärzte verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung erfolgte in der PATENT-1 Studie nach dem ITT-Prinzip. Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips war für PATENT-2 (Verlängerungsstudie zu Woche 24) nicht notwendig, da lediglich Daten des randomisierten Riociguat 1,0 – 2,5 mg Studienarms dargestellt werden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie PATENT-1 (Basisstudie) war doppelblind und während der 8-wöchigen Titrationsphase der Studie PATENT-2 (zu Woche 20 der Gesamtstudiendauer) waren die Patienten und Studienärzte verblindet. Die Auswertung erfolgte in der PATENT-1 Studie nach dem ITT-Prinzip. Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips war für die PATENT-2 Studie (Woche 24) nicht notwendig, da lediglich Daten des randomisierten Riociguat 1,0 – 2,5 mg Studienarms dargestellt wurden. Sowohl für PATENT-1 (Woche 12) als auch PATENT-2 (Woche 24) liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und keine sonstigen Aspekte vor. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Hospitalisierung auf Grund der PH ist somit für die PATENT-1 Studie und die verblindete Titrationsphase der PATENT-2 Studie (Woche 24) als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Verbesserung der Dyspnoe und des Ermüdungsempfindens gemäß Borg-Skala

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie PATENT-1 (Basisstudie) war doppelblind und während der 8-wöchigen Titrationsphase der Studie PATENT-2 (zu Woche 20 der Gesamtstudiendauer) waren die Patienten und Studienärzte verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung erfolgte in der PATENT-1 Studie nach dem ITT-Prinzip. Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips war für PATENT-2 (Verlängerungsstudie zu Woche 24) nicht notwendig, da lediglich Daten des randomisierten Riociguat 1,0 – 2,5 mg Studienarms dargestellt werden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie PATENT-1 (Basisstudie) war doppelblind und während der 8-wöchigen Titrationsphase der Studie PATENT-2 (zu Woche 20 der Gesamtstudiendauer) waren die Patienten und Studienärzte verblindet. Die Auswertung erfolgte in der PATENT-1 Studie nach dem ITT-Prinzip. Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips war für die PATENT-2 Studie (Woche 24) nicht notwendig, da lediglich Daten des randomisierten Riociguat 1,0 – 2,5 mg Studienarms dargestellt wurden. Sowohl für PATENT-1 (Woche 12) als auch PATENT-2 (Woche 24) liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und keine sonstigen Aspekte vor. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Verbesserung der Dyspnoe und des Ermüdungsempfindens gemäß Borg-Skala ist somit für die PATENT-1 Studie und die verblindete Titrationsphase der PATENT-2 Studie (Woche 24) als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Gesundheitszustand EQ-5D VAS

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie PATENT-1 (Basisstudie) war doppelblind und während der 8-wöchigen Titrationsphase der Studie PATENT-2 (zu Woche 20 der Gesamtstudiendauer) waren die Patienten und Studienärzte verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung erfolgte in der PATENT-1 Studie nach dem ITT-Prinzip. Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips war für PATENT-2 (Verlängerungsstudie zu Woche 24) nicht notwendig, da lediglich Daten des randomisierten Riociguat 1,0 – 2,5 mg Studienarms dargestellt werden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie PATENT-1 (Basisstudie) war doppelblind und während der 8-wöchigen Titrationsphase der Studie PATENT-2 (zu Woche 20 der Gesamtstudiendauer) waren die Patienten und Studienärzte verblindet. Die Auswertung erfolgte in der PATENT-1 Studie nach dem ITT-Prinzip. Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips war für die PATENT-2 Studie (Woche 24) nicht notwendig, da lediglich Daten des randomisierten Riociguat 1,0 – 2,5 mg Studienarms dargestellt wurden. Sowohl für PATENT-1 (Woche 12) als auch PATENT-2 (Woche 24) liegen keine

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und keine sonstigen Aspekte vor. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitszustand EQ-5D VAS ist somit für die PATENT-1 Studie und die verblindete Titrationsphase der PATENT-2 Studie (Woche 24) als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Fragebogens Living with Pulmonary Hypertension

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie PATENT-1 (Basisstudie) war doppelblind und während der 8-wöchigen Titrationsphase der Studie PATENT-2 (zu Woche 20 der Gesamtstudiendauer) waren die Patienten und Studienärzte verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung erfolgte in der PATENT-1 Studie nach dem ITT-Prinzip. Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips war für PATENT-2 (Verlängerungsstudie zu Woche 24) nicht notwendig, da lediglich Daten des randomisierten Riociguat 1,0 – 2,5 mg Studienarms dargestellt werden.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie PATENT-1 (Basisstudie) war doppelblind und während der 8-wöchigen Titrationsphase der Studie PATENT-2 (zu Woche 20 der Gesamtstudiendauer) waren die Patienten und Studienärzte verblindet. Die Auswertung erfolgte in der PATENT-1 Studie nach dem ITT-Prinzip. Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips war für die PATENT-2 Studie (Woche 24) nicht notwendig, da lediglich Daten des randomisierten Riociguat 1,0 – 2,5 mg Studienarms dargestellt wurden. Sowohl für PATENT-1 (Woche 12) als auch PATENT-2 (Woche 24) liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und keine sonstigen Aspekte vor. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Fragebogens Living with Pulmonary Hypertension ist somit für die PATENT-1 Studie und die verblindete Titrationsphase der PATENT-2 Studie (Woche 24) als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie PATENT-1 (Basisstudie) war doppelblind und während der 8-wöchigen Titrationsphase der Studie PATENT-2 (zu Woche 20 der Gesamtstudiendauer) waren die Patienten und Studienärzte verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung erfolgte in der PATENT-1 Studie nach dem ITT-Prinzip. Die Safety-Population entsprach der ITT-Population und umfasste alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation in CHEST-1 verabreicht bekommen haben. Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips war für PATENT-2 (Verlängerungsstudie zu Woche 24) nicht notwendig, da lediglich Daten des randomisierten Riociguat 1,0 – 2,5 mg Studienarms dargestellt werden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie PATENT-1 (Basisstudie) war doppelblind und während der 8-wöchigen Titrationsphase der Studie PATENT-2 (zu Woche 20 der Gesamtstudiendauer) waren die Patienten und Studienärzte verblindet. Die Auswertung erfolgte in der PATENT-1 Studie nach dem ITT-Prinzip. Die Safety-Population entsprach der ITT-Population und umfasste alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation in CHEST-1 verabreicht bekommen haben. Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips war für die PATENT-2 Studie (Woche 24) nicht notwendig, da lediglich Daten des randomisierten Riociguat 1,0 – 2,5 mg Studienarms dargestellt wurden. Sowohl für PATENT-1 (Woche 12) als auch PATENT-2 (Woche 24) liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und keine sonstigen Aspekte vor. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse anhand des Fragebogens Living with Pulmonary Hypertension ist somit für die PATENT-1 Studie und die verblindete Titrationsphase der PATENT-2 Studie (Woche 24) als niedrig einzustufen.

Studie: PATENT-2 (Verlängerungsstudie, zu Monat 24)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
CSR PATENT-2: Long-term extension, multi-centre, multi-national study to evaluate the safety and tolerability of oral BAY 63-2521 (1 mg, 1.5 mg, 2 mg, or 2.5 mg tid) in patients with symptomatic pulmonary arterial hypertension (PAH).	B

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In der PATENT-2 Studie (Verlängerungsstudie zu Monat 24) wurden nach Woche 20 alle Patienten und ihre behandelnden Personen entblindet. Die Patienten des ehemaligen Vergleichsarms wurden auf Riociguat umgestellt.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In der PATENT-2 Studie (Verlängerungsstudie zu Monat 24) wurden nach Woche 20 alle Patienten und ihre behandelnden Personen entblindet. Die Patienten des ehemaligen Vergleichsarms wurden auf Riociguat umgestellt.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In der PATENT-2 Studie (Verlängerungsstudie zu Monat 24) wurden nach Woche 20 alle Patienten und ihre behandelnden Personen entblindet. Die Patienten des ehemaligen Vergleichsarms wurden auf Riociguat umgestellt.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

In der PATENT-2 Studie (Verlängerungsstudie zu Monat 24) wurden nach Woche 20 alle Patienten und ihre behandelnden Personen entblindet. Die Patienten des ehemaligen Vergleichsarms wurden auf Riociguat umgestellt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Somit ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als hoch eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtmortalität

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In der PATENT-2 Studie (Verlängerungsstudie zu Monat 24) wurden nach Woche 20 alle Patienten und ihre behandelnden Personen entblindet. Das offene Studiendesign hat jedoch keinen Einfluss auf diesen Endpunkt. Die Patienten des ehemaligen Vergleichsarms wurden auf Riociguat umgestellt.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips war für PATENT-2 (Verlängerungsstudie zu Monat 24) nicht notwendig, da lediglich Daten des randomisierten Riociguat 1,0 – 2,5 mg Studienarms dargestellt werden.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

In der PATENT-2 Studie (Verlängerungsstudie zu Monat 24) wurden nach Woche 20 alle Patienten und ihre behandelnden Personen entblindet. Die Patienten des ehemaligen Vergleichsarms wurden auf Riociguat umgestellt. Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips war für die PATENT-2 Studie (Monat 24) nicht notwendig, da lediglich Daten des randomisierten Riociguat 1,0 – 2,5 mg Studienarms dargestellt wurden. Für PATENT-2 (Monat 24) liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und keine sonstigen Aspekte vor. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtmortalität ist somit für die PATENT-2 Studie (Monat 24) als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Verbesserung der 6MWD

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In der PATENT-2 Studie (Verlängerungsstudie zu Monat 24) wurden nach Woche 20 alle Patienten und ihre behandelnden Personen entblindet. Die Patienten des ehemaligen Vergleichsarms wurden auf Riociguat umgestellt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips war für PATENT-2 (Verlängerungsstudie zu Monat 24) nicht notwendig, da lediglich Daten des randomisierten Riociguat 1,0 – 2,5 mg Studienarms dargestellt werden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

In der PATENT-2 Studie (Verlängerungsstudie zu Monat 24) wurden nach Woche 20 alle Patienten und ihre behandelnden Personen entblindet. Die Patienten des ehemaligen Vergleichsarms wurden auf Riociguat umgestellt. Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips war für die PATENT-2 Studie (Monat 24) nicht notwendig, da lediglich Daten des randomisierten Riociguat 1,0 – 2,5 mg Studienarms dargestellt wurden. Für PATENT-2 (Monat 24) liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und keine sonstigen Aspekte vor. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Verbesserung der 6MWD ist somit für die PATENT-2 Studie (Monat 24) als hoch einzustufen.

Endpunkt: Verbesserung der WHO-Funktionsklasse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In der PATENT-2 Studie (Verlängerungsstudie zu Monat 24) wurden nach Woche 20 alle Patienten und ihre behandelnden Personen entblindet. Die Patienten des ehemaligen Vergleichsarms wurden auf Riociguat umgestellt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips war für PATENT-2 (Verlängerungsstudie zu Monat 24) nicht notwendig, da lediglich Daten des randomisierten Riociguat 1,0 – 2,5 mg Studienarms dargestellt werden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

In der PATENT-2 Studie (Verlängerungsstudie zu Monat 24) wurden nach Woche 20 alle Patienten und ihre behandelnden Personen entblindet. Die Patienten des ehemaligen Vergleichsarms wurden auf Riociguat umgestellt. Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips war für die PATENT-2 Studie (Monat 24) nicht notwendig, da lediglich Daten des randomisierten Riociguat 1,0 – 2,5 mg Studienarms dargestellt wurden. Für PATENT-2 (Monat 24) liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und keine sonstigen Aspekte vor. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Verbesserung der WHO-Funktionsklasse ist somit für die PATENT-2 Studie (Monat 24) als hoch einzustufen.

Endpunkt: Hospitalisierung auf Grund der PH

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In der PATENT-2 Studie (Verlängerungsstudie zu Monat 24) wurden nach Woche 20 alle Patienten und ihre behandelnden Personen entblindet. Die Patienten des ehemaligen Vergleichsarms wurden auf Riociguat umgestellt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips war für PATENT-2 (Verlängerungsstudie zu Monat 24) nicht notwendig, da lediglich Daten des randomisierten Riociguat 1,0 – 2,5 mg Studienarms dargestellt werden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

In der PATENT-2 Studie (Verlängerungsstudie zu Monat 24) wurden nach Woche 20 alle Patienten und ihre behandelnden Personen entblindet. Die Patienten des ehemaligen Vergleichsarms wurden auf Riociguat umgestellt. Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips war für die PATENT-2 Studie (Monat 24) nicht notwendig, da lediglich Daten des randomisierten Riociguat 1,0 – 2,5 mg Studienarms dargestellt wurden. Für PATENT-2 (Monat 24) liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und keine sonstigen Aspekte vor. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Hospitalisierung auf Grund der PH ist somit für die PATENT-2 Studie (Monat 24) als hoch einzustufen.

Endpunkt: Verbesserung der Dyspnoe und des Ermüdungsempfindens gemäß Borg-Skala

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In der PATENT-2 Studie (Verlängerungsstudie zu Monat 24) wurden nach Woche 20 alle Patienten und ihre behandelnden Personen entblindet. Die Patienten des ehemaligen Vergleichsarms wurden auf Riociguat umgestellt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips war für PATENT-2 (Verlängerungsstudie zu Monat 24) nicht notwendig, da lediglich Daten des randomisierten Riociguat 1,0 – 2,5 mg Studienarms dargestellt werden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

In der PATENT-2 Studie (Verlängerungsstudie zu Monat 24) wurden nach Woche 20 alle Patienten und ihre behandelnden Personen entblindet. Die Patienten des ehemaligen Vergleichsarms wurden auf Riociguat umgestellt. Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips war für die PATENT-2 Studie (Monat 24) nicht notwendig, da lediglich Daten des randomisierten Riociguat 1,0 – 2,5 mg Studienarms dargestellt wurden. Für PATENT-2 (Monat 24) liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und keine sonstigen Aspekte vor. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Verbesserung der Dyspnoe und des Ermüdungsempfindens gemäß Borg-Skala ist somit für die PATENT-2 Studie (Monat 24) als hoch einzustufen.

Endpunkt: Gesundheitszustand EQ-5D VAS

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In der PATENT-2 Studie (Verlängerungsstudie zu Monat 24) wurden nach Woche 20 alle Patienten und ihre behandelnden Personen entblindet. Die Patienten des ehemaligen Vergleichsarms wurden auf Riociguat umgestellt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips war für PATENT-2 (Verlängerungsstudie zu Monat 24) nicht notwendig, da lediglich Daten des randomisierten Riociguat 1,0 – 2,5 mg Studienarms dargestellt werden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

In der PATENT-2 Studie (Verlängerungsstudie zu Monat 24) wurden nach Woche 20 alle Patienten und ihre behandelnden Personen entblindet. Die Patienten des ehemaligen Vergleichsarms wurden auf Riociguat umgestellt. Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips war für die PATENT-2 Studie (Monat 24) nicht notwendig, da lediglich Daten des randomisierten Riociguat 1,0 – 2,5 mg Studienarms dargestellt wurden. Für PATENT-2 (Monat 24) liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und keine sonstigen Aspekte vor. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitszustand EQ-5D VAS ist somit für die PATENT-2 Studie (Monat 24) als hoch einzustufen.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Fragebogens Living with Pulmonary Hypertension

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In der PATENT-2 Studie (Verlängerungsstudie zu Monat 24) wurden nach Woche 20 alle Patienten und ihre behandelnden Personen entblindet. Die Patienten des ehemaligen Vergleichsarms wurden auf Riociguat umgestellt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips war für PATENT-2 (Verlängerungsstudie zu Monat 24) nicht notwendig, da lediglich Daten des randomisierten Riociguat 1,0 – 2,5 mg Studienarms dargestellt werden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

In der PATENT-2 Studie (Verlängerungsstudie zu Monat 24) wurden nach Woche 20 alle Patienten und ihre behandelnden Personen entblindet. Die Patienten des ehemaligen Vergleichsarms wurden auf Riociguat umgestellt. Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips war für die PATENT-2 Studie (Monat 24) nicht notwendig, da lediglich Daten des randomisierten Riociguat 1,0 – 2,5 mg Studienarms dargestellt wurden. Für PATENT-2 (Monat 24) liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und keine sonstigen Aspekte vor. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Fragebogens Living with Pulmonary Hypertension ist somit für die PATENT-2 Studie (Monat 24) als hoch einzustufen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In der PATENT-2 Studie (Verlängerungsstudie zu Monat 24) wurden nach Woche 20 alle Patienten und ihre behandelnden Personen entblindet. Die Patienten des ehemaligen Vergleichsarms wurden auf Riociguat umgestellt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Safety-Population entsprach der ITT-Population und umfasste alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation in CHEST-1 verabreicht bekommen haben. Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips war für PATENT-2 (Verlängerungsstudie zu Monat 24) nicht notwendig, da lediglich Daten des randomisierten Riociguat 1,0 – 2,5 mg Studienarms dargestellt werden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

In der PATENT-2 Studie (Verlängerungsstudie zu Monat 24) wurden nach Woche 20 alle Patienten und ihre behandelnden Personen entblindet. Die Patienten des ehemaligen Vergleichsarms wurden auf Riociguat umgestellt. Die Safety-Population entsprach der ITT-Population und umfasste alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation in CHEST-1 verabreicht bekommen haben. Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips war für die PATENT-2 Studie (Monat 24) nicht notwendig, da lediglich Daten des randomisierten Riociguat 1,0 – 2,5 mg Studienarms dargestellt wurden. Für PATENT-2 (Monat 24) liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und keine sonstigen Aspekte vor. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse ist somit für die PATENT-2 Studie (Monat 24) als hoch einzustufen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche" Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung: