

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Riociguat (Adempas®)*

Bayer Vital GmbH

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 24.04.2014

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>6</b>
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	20
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	24
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	27

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	10
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	11
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	24
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete) .....	24
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete) .....	25
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26

## Abbildungsverzeichnis

Seite

**Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.**

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
6MWD	6-Minuten-Gehstrecke (6 minute walk distance)
APAH	Assoziierte pulmonale arterielle Hypertonie
ATC	Anatomisch-therapeutisch-chemisch
cGMP	zyklisches Guanosinmonophosphat
CTEPH	Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie
EG	Europäische Gemeinschaft
EQ-5D	EuroQol-Fragebogen-5 Dimensionen
ERA	Endothelinrezeptorantagonist
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HPAH	Hereditäre pulmonale arterielle Hypertonie
IPAH	Idiopathische pulmonale arterielle Hypertonie
ITT	Intention-to-treat
KI	Konfidenzintervall
LPH	Leben mit pulmonaler Hypertonie (Living with Pulmonary Hypertension)
m	Meter
MID	Minimal klinisch relevante Differenz (minimal important difference)
mg	Milligramm
mmHg	Millimeter Quecksilber (Einheit zur Blutdruckmessung)
NO	Stickstoffmonoxid
OR	Chancenverhältnis (odds ratio)
PAH	Pulmonal arterielle Hypertonie
PAPm	Pulmonal arterieller Mitteldruck (pulmonary arterial pressure mean)
PDE-5-I	Phosphodiesterase-5-Inhibitor
PEA	Pulmonale Endarteriektomie
PH	Pulmonale Hypertonie
PPHN	Persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen
SGB	Sozialgesetzbuch

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

sGC	lösliche Guanylatzyklase (soluble guanylate cyclase)
sGC-S	lösliche Guanylatzyklase-Stimulator (soluble guanylate cyclase stimulator)
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

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

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**1.1 Administrative Informationen**

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Bayer Vital GmbH
<b>Anschrift:</b>	Gebäude K56 51366 Leverkusen

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

<b>Name:</b>	Lars Peters
<b>Position:</b>	Market Access Manager
<b>Adresse:</b>	Gebäude K56 51366 Leverkusen
<b>Telefon:</b>	0214 30 47216
<b>Fax:</b>	0214 30 48907
<b>E-Mail:</b>	lars.peters@bayer.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	<b>Bayer Pharma AG</b>
<b>Anschrift:</b>	<b>13342 Berlin</b>

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Riociguat (BAY 63-2521)</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Adempas®</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>C02KX05 (gemäß WHO)</b>

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

Die lösliche Guanylatzyklase (Soluble guanylate cyclase (sGC)) ist ein Schlüsselenzym im Stickstoffmonoxid (NO)-Signalweg in den Lungenarterien. NO wird aus Arginin durch NO-Synthetase hergestellt und hat eine herausragende Rolle in der Steuerung vieler zellulärer Funktionen und Organfunktionen.

Pharmakologische Stimulatoren der sGC sind eine neuartige Substanzklasse, die die sGC direkt über einen zweifachen Wirkansatz stimulieren können. Riociguat ist der erste Vertreter dieser neuen Substanzklasse. Riociguat bindet an einer anderen Stelle als das körpereigene NO an die sGC und kann so die sGC Aktivität völlig unabhängig von NO stimulieren. Außerdem kann Riociguat synergistisch mit NO wirken, indem es die Bindung von NO und sGC stabilisiert. Die duale Wirkung resultiert daher in einem komplementären Effekt auf die Synthese von zyklischem Guanosinmonophosphat (cGMP). cGMP ist ein wichtiger chemischer Botenstoff im Stoffwechsel.

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

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

von entscheidendem Vorteil. Bei Patienten mit PAH und CTEPH kommt es bei fortschreitender Erkrankung häufig zu einer solchen NO-Mangelsituation.

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
Adempas ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten der WHO Funktionsklassen (FK) II bis III mit <ul style="list-style-type: none"> <li>• inoperabler CTEPH,</li> <li>• persistierender oder rezidivierender CTEPH nach chirurgischer Behandlung,</li> </ul> zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit.	27.03.2014	A
Adempas, als Monotherapie oder in Kombination mit Endothelin-Rezeptorantagonisten, ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklassen (FK) II bis III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Die Wirksamkeit wurde in einer PAH-Population einschließlich Ätiologien einer idiopathischen oder hereditären PAH oder einer mit einer Bindegewebserkrankung assoziierten PAH nachgewiesen.	27.03.2014	B
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es*

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Entfällt	Entfällt

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
Entfällt	Entfällt	Entfällt

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

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

Riociguat ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999. Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 Sozialgesetzbuch V (SGB V) gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V). Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) besagt, dass der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien bestimmt. Abschnitt 1.4 und 1.5 der Dossievorlage zu Modul 1 sei nicht auszufüllen.

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Riociguat ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999. Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 Sozialgesetzbuch V (SGB V) gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V). Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) besagt, dass der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien bestimmt. Abschnitt 1.4 und 1.5 der Dossievorlage zu Modul 1 sei nicht auszufüllen. Die im Folgenden gemachten Angaben sind daher freiwillig und beziehen sich auf die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 der Module 4A und 4B.

Riociguat ist der erste Vertreter einer neuen Wirkstoffgruppe zur Behandlung von chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie (CTEPH; Anwendungsgebiet A) und der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH; Anwendungsgebiet B). Im Folgenden wird die relevante Evidenz getrennt nach Indikation zusammengefasst.

### **CTEPH**

Die Herleitung des Zusatznutzens in CTEPH basiert auf der Phase-III-Studie CHEST-1. Diese randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde, multinationale Studie untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Riociguat in 89 Zentren aus 26 Ländern bei erwachsenen Patienten mit inoperabler CTEPH oder persistierender/ rekurrenter CTEPH nach einer pulmonalen Endarteriektomie (PEA). Die Gesamtstudiendauer war 16 Wochen. Zu Studienbeginn wurde eine patientenindividuelle Titration durchgeführt, begonnen mit 1,0 mg Riociguat dreimal täglich mit einer möglichen Dosiserhöhung um 0,5 mg dreimal täglich alle zwei Wochen, sodass am Ende der achtwöchigen Titrationsphase die Maximaldosis von 2,5 mg Riociguat dreimal täglich erreicht werden konnte. In der achtwöchigen

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Erhaltungsphase wurde die letzte individuelle Dosis der Titrationsphase beibehalten. 173 Patienten erhielten Riociguat und 88 Patienten Placebo, von denen 92% bzw. 94% die Studie wie geplant abgeschlossen haben.

Riociguat zeigte in CHEST-1 statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile (Angaben jeweils für die ITT-Gesamtpopulation):

- Primärer Endpunkt war die Veränderung der 6-Minuten-Gehstrecke (6MWD) nach Woche 16 im Vergleich zum Ausgangswert zur Messung der Belastbarkeit. Riociguat zeigte einen signifikanten Vorteil mit einem Behandlungsunterschied zu Placebo von 45,69 m (95%-KI 24,74 m; 66,63 m).
- Auch die patientenrelevanten sekundären Endpunkte zeigten klinisch relevante und konsistente Vorteile für Riociguat. Signifikante Vorteile für Riociguat wurden bei den Endpunkten „Veränderung der WHO-Funktionsklasse“ zur Messung des Schweregrads der Erkrankung ( $p=0,0026$ ), „Veränderung des Werts auf der Borg-Skala“ zur Messung der Dyspnoe (-1,07, 95%-KI -1,60; -0,52) und „Veränderung des EQ-5D-Index“ zur Messung der Lebensqualität (0,136, 95%-KI 0,065; 0,207) beobachtet. Numerische Vorteile zeigten sich für die Endpunkte „Zeit bis zur klinischen Verschlechterung“ ( $p=0,1724$ ) und „Veränderung des LPH-Index“, ein weiteres Instrument zur Messung der Lebensqualität (-5,76, 95%-KI -10,45; -1,06).
- Bezüglich der Häufigkeit der erfassten Nebenwirkungen gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen Riociguat und Placebo: In der Placebo-Gruppe traten mehr Todesfälle auf, als in der Riociguat-Gruppe (3,4% vs. 1,2%). Mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) trat bei 91,9% der Riociguat-Patienten und 86,4% der Placebo-Patienten auf. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) traten bei 19,7% der Riociguat-Patienten und 15,9% der Placebo-Patienten auf. Bei 2,9% der Riociguat-Patienten und 2,3% der Placebo-Patienten traten UEs auf, die zu einer Unterbrechung der Studienmedikation führten.

In der unkontrollierten Folgestudie zur Langzeitbeobachtung CHEST-2 konnte gezeigt werden, dass der gezeigte Behandlungseffekt erhalten bleibt und Riociguat auch bei längerer Gabe sicher und gut verträglich ist.

**PAH**

Die Herleitung des Zusatznutzens in PAH basiert auf der Phase-III-Studie PATENT-1. Diese randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde, multinationale Studie untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Riociguat in 124 Zentren aus 30 Ländern bei erwachsenen Patienten mit symptomatischer PAH. Die Gesamtstudiendauer war 12 Wochen. Zu Studienbeginn wurde eine patientenindividuelle Titration durchgeführt, begonnen mit 1,0 mg Riociguat dreimal täglich mit einer möglichen Dosiserhöhung um 0,5 mg dreimal täglich alle zwei Wochen, sodass am Ende der achtwöchigen Titrationsphase die Maximaldosis von 2,5 mg Riociguat dreimal täglich erreicht werden konnte. Der explorative Studienarm mit einer Maximaldosis von 1,5 mg dreimal täglich wurde nicht weiter betrachtet, da er nicht dem

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

zugelassenen Titrationsschema mit einer Maximaldosis von 2,5 mg dreimal täglich entspricht. In der vierwöchigen Erhaltungsphase wurde die letzte individuelle Dosis der Titrationsphase beibehalten. 254 Patienten wurden dem Riociguat-1,0-2,5 mg-Studienarm zugeteilt, und 126 Patienten erhielten Placebo, von denen 93% bzw. 88% die Studie wie geplant abgeschlossen haben.

Riociguat zeigte in PATENT-1 statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile (Angaben jeweils für die ITT-Gesamtpopulation; Vergleich Riociguat 1,0-2,5 mg vs. Placebo). Bei Endpunkten mit relevanter Subgruppeninteraktion für das Merkmal „6MWD Ausgangswert 380 m“, wurden die Subgruppen „6MWD Ausgangswert < 380 m“ und „6MWD Ausgangswert  $\geq$  380 m“ getrennt betrachtet.

- Primärer Endpunkt war die Veränderung der 6-Minuten-Gehstrecke (6MWD) nach Woche 12 im Vergleich zum Ausgangswert zur Messung der Belastbarkeit. Riociguat zeigte einen signifikanten Vorteil mit einem Behandlungsunterschied zu Placebo von 35,78 m (95%-KI 20,06 m; 51,51 m).
- Auch die patientenrelevanten sekundären Endpunkte zeigten klinisch relevante und konsistente Vorteile für Riociguat. Signifikante Vorteile für Riociguat wurde bei den Endpunkten „Veränderung der WHO-Funktionsklasse“ zur Messung des Schweregrads der Erkrankung ( $p=0,0033$ ), „Zeit bis zur klinischen Verschlechterung“ ( $p=0,0046$ ), „Veränderung des Werts auf der Borg-Skala“ zur Messung der Dyspnoe (-0,53, 95%-KI -0,89; -0,17) und „Veränderung des LPH-Index“ zur Messung der Lebensqualität (-6,17, 95%-KI -9,79; -2,54) beobachtet. Ein numerischer Vorteil zeigte sich für den Endpunkt „Veränderung des EQ-5D-Index“ zur Messung der Lebensqualität (0,062, 95%-KI 0,010; 0,114), wobei Riociguat-Patienten mit einem 6MWD-Ausgangswert von < 380 m gegenüber Placebo einen statistisch signifikanten Vorteil zeigten (0,130, 95%-KI 0,038; 0,222) (P-Wert Interaktionstest = 0,0554).
- Bezüglich der Häufigkeit der erfassten Nebenwirkungen gab es keine signifikanten Unterschied zwischen Riociguat und Placebo: In der Placebo-Gruppe traten numerisch mehr Todesfälle auf, als in der Riociguat-Gruppe (2,4% vs. 0,8%). Mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) trat bei 89,4% der Riociguat-Patienten und 85,7% der Placebo-Patienten auf. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) traten bei 11,4% der Riociguat-Patienten und 18,3% der Placebo-Patienten auf. Bei 3,1% der Riociguat-Patienten und 5,6% der Placebo-Patienten traten UEs auf, die zu einer Unterbrechung der Studienmedikation führten. Hier zeigte sich ein signifikanter Vorteil für Riociguat-Patienten mit einem 6MWD-Ausgangswert von < 380 m gegenüber Placebo (OR 0,232, 95%-KI 0,063; 0,858) und kein signifikanter Unterschied zwischen Riociguat- und Placebo-Patienten mit einem 6MWD-Ausgangswert von  $\geq$  380 m (P-Wert Interaktionstest = 0,0655).

In der unkontrollierten Folgestudie zur Langzeitbeobachtung PATENT-2 konnte gezeigt werden, dass der gezeigte Behandlungseffekt erhalten bleibt und Riociguat auch bei längerer Gabe sicher und gut verträglich ist.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	CTEPH	ja
B	PAH	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

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

### CTEPH

Die in der EU zur Zulassung eingereichte Phase III-Studie CHEST-1 weist durch ihr Design als kontrollierte, doppelblinde, randomisierte Studie eine hohe Studienqualität auf, deren Verzerrungspotential auf Studienebene als niedrig eingestuft wurde. Auch das Verzerrungspotential auf Endpunktebene ist niedrig aufgrund der hohen Aussagekraft aller patientenrelevanten Endpunkte (ITT-Population, Verblindung, ergebnisunabhängige Berichterstattung der prospektiv geplanten Analysen, adäquater Umgang mit fehlenden Werten).

Wie im vorigen Abschnitt dargelegt wurde für verschiedene patientenrelevante Endpunkte ein signifikanter Vorteil von Riociguat gezeigt. Zur Ableitung des Zusatznutzens wurde jeder Endpunkt mit statistisch signifikantem Vorteil daraufhin überprüft, ob dieser auch klinisch relevant war. Dies ist der Fall, wenn die minimal klinisch relevante Differenz (MID) erreicht wurde, also die Differenz, die im Durchschnitt zu einem für den Patienten spürbaren und relevanten Unterschied führt. Zudem wurden Responderanalysen durchgeführt, mit der jeweiligen MID als Responsekriterium. Die vereinzelten Subgruppeninteraktionen waren

nicht sinnvoll interpretierbar, sodass nachfolgend die Ergebnisse für die Gesamtpopulation (ITT) dargestellt sind.

- 6-Minuten-Gehstrecke (6MWD): Der gezeigte statistisch signifikante Vorteil von Riociguat lag oberhalb der in der Literatur beschriebenen MID von 33 m. Dieser Vorteil wird in der a priori definierten Responderanalyse mit dem Responsekriterium „Verbesserung von mind. 40m“ bestätigt. Signifikant mehr Patienten erreichten das Responsekriterium unter Riociguat (52,6%) als unter Placebo (23,9%) (OR 3,541, 95%-KI 1,995; 6,285). Patienten unter Riociguat erfuhren somit eine „spürbare Linderung der Erkrankung“, was einer „deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens“ entspricht.
- WHO-Funktionsklasse (Schweregrad): Da jede Verbesserung der WHO-Funktionsklasse ein klinisch relevanter Effekt ist, der mit einer „spürbaren Linderung der Erkrankung“ einhergeht, impliziert der statistisch signifikante Vorteil von Riociguat für die Patienten eine „deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens“.
- Borg (Dyspnoe): Der gezeigte statistisch signifikante Vorteil von Riociguat lag oberhalb der in der Literatur beschriebenen MID von 1 Einheit. Patienten unter Riociguat erfuhren somit eine „spürbare Linderung der Erkrankung“, was einer „deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens“ entspricht.
- EQ-5D (Lebensqualität): Der gezeigte statistisch signifikante Vorteil von Riociguat lag deutlich oberhalb der in der Literatur beschriebenen MID von 0,074. Patienten unter Riociguat erfuhren somit eine „deutliche Abschwächung schwerwiegender Symptome“, was einer „deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens“ entspricht.

In der Zusammenschau liegt für die Zielpopulation in der Indikation CTEPH ein „beträchtlicher“ Zusatznutzen vor, da für die patientenrelevanten Endpunkte 6MWD, WHO-Funktionsklasse, Borg und EQ-5D statistisch signifikante und klinisch relevante, positive Effekte von Riociguat nachgewiesen wurden, ohne einen das Ausmaß des Zusatznutzens mindernden Schaden. Damit wurde eine „bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens“ im Sinne von 5. Kapitel § 3 Absatz 1 VerFO G-BA erreicht, insbesondere eine „Abschwächung schwerwiegender Symptome“ und „eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung“.

## **PAH**

Die in der EU zur Zulassung eingereichte Phase III-Studie PATENT-1 weist durch ihr Design als kontrollierte, doppelblinde, randomisierte Studie eine hohe Studienqualität auf, deren Verzerrungspotential auf Studienebene als niedrig eingestuft wurde. Auch das Verzerrungspotential auf Endpunktebene ist niedrig aufgrund der hohen Aussagekraft aller patientenrelevanten Endpunkte (ITT-Population, Verblindung, ergebnisunabhängige

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Berichterstattung der prospektiv geplanten Analysen, adäquater Umgang mit fehlenden Werten).

Wie im vorigen Abschnitt dargelegt wurde für verschiedene patientenrelevante Endpunkte ein signifikanter Vorteil von Riociguat gezeigt. Die Vorgehensweise zur Ableitung des Zusatznutzens war analog zu CTEPH. Jeder Endpunkt mit statistisch signifikantem Vorteil wurde daraufhin überprüft, ob dieser auch klinisch relevant war. Dies ist der Fall, wenn die minimal klinisch relevante Verbesserung (MID) erreicht wurde. Zudem wurden Responderanalysen durchgeführt, mit der jeweiligen MID als Responsekriterium. Bei Endpunkten mit einer Subgruppeninteraktion für das Merkmal „6MWD Ausgangswert 380 m“, wurden die Subgruppen „6MWD Ausgangswert < 380 m“ und „6MWD Ausgangswert  $\geq$  380 m“ getrennt betrachtet. Weitere relevante Merkmale für Patientengruppen zeigten keine relevanten Interaktionen.

- 6-Minuten-Gehstrecke (6MWD): Der gezeigte statistisch signifikante Vorteil von Riociguat lag oberhalb der in der Literatur beschriebenen MID von 33 m. Dieser Vorteil wird in der a priori definierten Responderanalyse mit dem Responsekriterium „Verbesserung von mind. 40m“ bestätigt. Signifikant mehr Patienten erreichten das Responsekriterium unter Riociguat (42,9%) als unter Placebo (23,0%) (OR 2,514, 95%-KI 1,550; 4,078). Patienten unter Riociguat erfuhren somit eine „spürbare Linderung der Erkrankung“, was einer „deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens“ entspricht.
- WHO-Funktionsklasse (Schweregrad): Da jede Verbesserung der WHO-Funktionsklasse ein klinisch relevanter Effekt ist, der mit einer „spürbaren Linderung der Erkrankung“ einhergeht, impliziert der statistisch signifikante Vorteil von Riociguat für die Patienten eine „deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens“.
- Zeit bis zur klinischen Verschlechterung: Aufgrund der Patientenrelevanz der einzelnen Komponenten dieses kombinierten Endpunktes ist der gezeigte statistisch signifikante Vorteil klinisch relevant. In Anbetracht der unterschiedlichen Relevanz und Schwere der einzelnen Endpunktkomponenten stellt der Vorteil eine „Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen der Erkrankung“ dar, also eine „Verbesserung des therapielevanten Nutzens“ für die Patienten.
- Borg (Dyspnoe): Der gezeigte statistisch signifikante Vorteil von Riociguat lag unterhalb der in der Literatur beschriebenen MID von 1 Einheit. Die Responderanalyse mit dem Responsekriterium „Verbesserung von mind. 1 Einheit“ zeigt jedoch, dass signifikant mehr Patienten das Responsekriterium unter Riociguat (43,7%) als unter Placebo (27,8%) erreichten (OR 2,018, 95%-KI 1,271; 3,202). Patienten unter Riociguat erfuhren somit eine „spürbare Linderung der Erkrankung“, was einer „deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens“ entspricht.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- EQ-5D (Lebensqualität): Der in der Subgruppe „6MWD-Ausgangswert < 380 m“ gezeigte Vorteil lag deutlich oberhalb der in der Literatur beschriebenen MID von 0,074. Patienten dieser Subgruppe erfuhren unter Riociguat somit eine „deutliche Abschwächung schwerwiegender Symptome“, was einer „deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens“ entspricht.
- LPH (Lebensqualität): Der gezeigte statistisch signifikante Vorteil von Riociguat lag unterhalb der in der Literatur beschriebenen MID von 7 Einheiten für den Gesamtscore und 3 Einheiten für die emotionale bzw. physische Domäne. Die Responderanalysen mit den Responsekriterien „Verbesserung von mind. 7 Einheiten für den Gesamtscore und 3 Einheiten für die emotionale bzw. physische Domäne“ zeigen, dass signifikant mehr Patienten das Responsekriterium unter Riociguat (36,8% physisch, 30,5% emotional) als unter Placebo (23,0% physisch, 20,5% emotional) erreichten (OR 1,958, 95%-KI 1,194; 3,212 bzw. OR 1,701, 95%-KI 1,015; 2,852). Patienten erfuhren unter Riociguat somit eine „deutliche Abschwächung schwerwiegender Symptome“, was einer „deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens“ entspricht.
- UE, die zu einer Unterbrechung der Studienmedikation führten: Der gezeigte statistisch signifikante Vorteil von Riociguat für Patienten mit einem 6MWD-Ausgangswert von < 380 m bedeutet eine im Sinne von 5. Kapitel § 3 Absatz 1 VerfO G-BA „relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen“, was einer „deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens“ entspricht.

In der Zusammenschau liegt für die Zielpopulation in der Indikation PAH ein beträchtlicher Zusatznutzen vor, da für die patientenrelevanten Endpunkte 6MWD, WHO-Funktionsklasse, „Zeit bis zur klinischen Verschlechterung“, Borg und LPH statistisch signifikante und klinisch relevante, positive Effekte von Riociguat nachgewiesen wurden, ohne einen das Ausmaß des Zusatznutzens mindernden Schaden. Für Patienten mit einem 6MWD-Ausgangswert < 380 m wurde zusätzlich eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung für die Parameter EQ-5D und „Unterbrechungen der Behandlung mit der Studienmedikation wegen UE“ festgestellt. Damit wurde eine „bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens“ im Sinne von 5. Kapitel § 3 Absatz 1 VerfO G-BA erreicht, insbesondere eine „Abschwächung schwerwiegender Symptome“, eine „für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung“ und eine „relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen“.

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

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

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

Die pulmonale Hypertonie (PH) umfasst eine Reihe von Erkrankungen unterschiedlicher Ätiologie. Allen gemeinsam ist die krankhafte Veränderung der Gefäße im Lungenkreislauf. Dadurch kommt es zum Anstieg des pulmonal vaskulären Widerstandes und des pulmonal arteriellen Drucks. Eine PH liegt ab einem pulmonal arteriellen Mitteldruck (PAPm)  $\geq 25$  mmHg vor (Normbereich von  $14 \pm 3$  mmHg) bei gleichzeitig normalem oder vermindertem Herzzeitvolumen.

Bei PH muss das rechte Herz das Blut gegen einen erhöhten Druck durch die Lungen pumpen. Die Folgen sind eine verminderte Sauerstoffaufnahme in der Lunge, eine erhöhte Nachlast sowie ein Rückstau des Blutes vor dem rechten Herzen. Es kommt zur Rechtsherzinsuffizienz, die mit Wasseransammlungen in den Beinen, im Bauch und in der Lunge einhergehen und bei Fortschreiten der Erkrankung zum Tod führen kann. Die klinischen Symptome der PH sind oft unspezifisch, sodass sie häufig erst mit einer Verzögerung von einigen Monaten bis mehreren Jahren diagnostiziert wird. Zu den Symptomen gehören:

- Dyspnoe (Atemnot)
- Müdigkeit und Abgeschlagenheit
- Thoraxschmerzen
- Zyanose (u.a. blaue Lippen)
- Synkopen
- Ödeme
- Zunahme des Bauchumfangs (Aszites)

Die Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit wird nach der Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) semiquantitativ erfasst (Funktionsklasse (FC) I = ohne Einschränkung der körperlichen Aktivitäten; FC IV = keinerlei körperliche Belastung ohne Beschwerden).

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die PH wird ihrer Ursache nach in fünf Gruppen unterteilt. CTEPH und PAH stellen jeweils eine Untergruppe der PH dar.

Die CTEPH ist durch organisierte wandständige pulmonale Thromben charakterisiert, die direkt mit der Gefäßwand verwachsen sind. Zur spezifischen Behandlung einer CTEPH empfehlen deutsche und europäische Leitlinien die potenziell kurative Pulmonale Endarteriektomie (PEA) als Therapie der ersten Wahl. Die Durchführbarkeit einer PEA hängt von hämodynamischen Faktoren, den Komorbiditäten des Patienten und dem Erfahrungsgrad des CTEPH-Teams ab. Riociguat ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten der WHO-FC II bis III mit inoperabler CTEPH oder persistierender oder rezidivierender CTEPH nach chirurgischer Behandlung zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit.

Bei der PAH kommt es *primär* zu funktionellen und strukturellen Veränderungen der kleinen pulmonalen Arterien und Arteriolen, die alle Schichten der Gefäßwand betreffen können. Die PAH wird wiederum untergliedert in die idiopathische Form (IPAH), die hereditäre Form (HPAH), die durch Medikamente oder Toxine (z.B. Appetitzügler, Amphetamine) verursachte PAH und die mit anderen Erkrankungen assoziierte PAH (APAH). Zu diesen Erkrankungen gehören Bindegewebserkrankung, HIV-Infektion, portale Hypertension, angeborene Herzfehler und Schistosomiasis. Als separate Untergruppe WHO Gruppe 1‘ gilt die pulmonale venookklusive Erkrankung und die pulmonale kapilläre Hämangiomatose. Die persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen (PPHN) bildet die WHO Gruppe 1‘‘. Riociguat, als Monotherapie oder in Kombination mit Endothelin-Rezeptorantagonisten, ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-FC II bis III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Die Wirksamkeit wurde in einer PAH Population einschließlich Ätiologien einer IPAH oder HPAH oder einer mit einer Bindegewebserkrankung assoziierten PAH nachgewiesen.

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

Für Patienten mit inoperabler CTEPH bzw. persistierender oder rezidivierender CTEPH nach chirurgischer Behandlung liegt eindeutig ein therapeutischer Bedarf für eine zugelassene medikamentöse Therapieoption vor, deren patientenrelevanter Nutzen im Rahmen einer randomisierten klinischen Studie nachgewiesen wurde. Diese Patienten waren vor der Zulassung von Riociguat nicht spezifisch medikamentös behandelbar.

Zur Behandlung der PAH sind zwar Prostanoiden, Endothelinrezeptor-Antagonisten (ERA) und Phosphodiesterase Typ-5 Inhibitoren (PDE-5-I) bereits zugelassen. Diese führen in vielen Fällen jedoch nicht zu einer dauerhaft zufriedenstellenden Reduktion der funktionalen und hämodynamischen Einschränkungen. Folglich besteht ein therapeutischer Bedarf nach einer

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

gezielten medikamentösen Therapie zur Behandlung von Patienten mit PAH, die auch bei vorbehandelten Patienten über eine nachgewiesene Wirksamkeit verfügt.

Der therapeutische Bedarf für eine gezielte medikamentöse Therapie umfasst dabei:

1. Das bestmögliche Erreichen der Therapieziele (Verlängerung des Überlebens, Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit, Verbesserung der Symptome, Verbesserung der Hämodynamik, Verbesserung der Lebensqualität des Patienten)
2. Ausgewogenes Sicherheits- und Nebenwirkungsprofil
3. Praktikable Anwendbarkeit

Riociguat ist der erste Vertreter der Wirkstoffklasse der sGC-Stimulatoren (sGC-S) mit einem innovativen und vorteilhaften Wirkmechanismus (s. Abschnitt 1.2), der zu einer deutlichen und lang anhaltenden klinisch relevanten Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit, der Symptome und der Hämodynamik führt. In CTEPH und PAH wurde Riociguat von der Europäischen Kommission als Arzneimittel für seltene Leiden gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 anerkannt.

In CTEPH ist Riociguat die erste zugelassene medikamentöse Therapie, die für die Behandlung von erwachsenen Patienten der WHO-FC II bis III mit inoperabler CTEPH bzw. bei persistierender oder rezidivierender CTEPH nach chirurgischer Behandlung zu Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Die Zulassungsstudie zeigt, wie in Abschnitt 1.5 beschrieben, signifikante und klinisch relevante Vorteile in patientenrelevanten Endpunkten mit ausgewogenem Sicherheits- und Nebenwirkungsprofil. Riociguat deckt folglich den therapeutischen Bedarf für eine medikamentöse Therapie der zugelassenen Patientenpopulation. Diese Patienten waren vor der Zulassung von Riociguat nicht spezifisch medikamentös behandelbar.

In PAH ist Riociguat das erste Präparat, das zur Monotherapie und zur Kombinationstherapie mit ERA zugelassen wurde. Die Zulassungsstudie zeigt, wie in Abschnitt 1.5 beschrieben, signifikante und klinisch relevante Vorteile in patientenrelevanten Endpunkten mit ausgewogenem Sicherheits- und Nebenwirkungsprofil. Riociguat deckt folglich den therapeutischen Bedarf für erwachsene Patienten mit PAH der WHO-Funktionsklassen II bis III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Die Wirksamkeit wurde in einer PAH Population einschließlich Ätiologien einer IPAH oder HPAH oder einer mit einer Bindegewebserkrankung assoziierten PAH nachgewiesen. Diese Patienten profitieren vom neuen Wirkmechanismus, sodass ihnen erstmalig eine Therapie mit nachgewiesener Wirksamkeit in Kombination mit ERA zur Verfügung steht.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	CTEPH	3.094
B	PAH	2.429

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	CTEPH	Erwachsene Patienten der WHO-FC II bis III mit <ul style="list-style-type: none"> <li>• inoperabler CTEPH,</li> <li>• persistierender oder rezidivierender CTEPH nach chirurgischer Behandlung</li> </ul>	beträchtlich	3.094
B	PAH	Erwachsene Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklassen (FK) II bis III <i>6MWD &lt; 380 m</i>	beträchtlich	1.749
		Erwachsene Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklassen (FK) II bis III <i>6MWD ≥ 380 m</i>	beträchtlich	680

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

## 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung		
A	CTEPH	47.079,92	145.665.272
B	PAH	47.079,92	114.357.126

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-12 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-11.

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
260.022.398

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	CTEPH	Erwachsene Patienten der WHO-FC II bis III mit <ul style="list-style-type: none"> <li>• inoperabler CTEPH,</li> <li>• persistierender oder rezidivierender CTEPH nach chirurgischer Behandlung</li> </ul>	47.079,92	145.665.272
B	PAH	Erwachsene Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklassen (FK) II bis III <i>6MWD &lt; 380 m</i>	47.079,92	82.342.780
		Erwachsene Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklassen (FK) II bis III <i>6MWD ≥ 380 m</i>	47.079,92	32.014.346

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
260.022.398

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
A	CTEPH	Entfällt	Entfällt	Entfällt	Entfällt
B	PAH	Entfällt	Entfällt	Entfällt	Entfällt

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

### 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Zur Minimierung der Risiken (identifiziert: Hypotension, Störungen der oberen gastrointestinalen Motilität, Verschlechterung einer pulmonalen veno-okklusiven Erkrankung, schwerwiegende Hämoptoe/Lungenblutung; potentiell: Blutung, embryo-fetale Toxizität, Medikationsfehler, Nierenversagen, Anwendung außerhalb des bestimmungsgemäßen Gebrauchs bei Patienten < 18 Jahren, vorbestehendes Vorhofflimmern, Knochenveränderungen und Frakturen, begleitendes Rauchen) und wegen fehlender Information bezüglich der Anwendung in definierten Patientengruppen (systolischer Blutdruck < 95 mmHg zu Behandlungsbeginn, schwere Leberfunktionsstörung, Kreatininclearance < 30 ml/min oder Dialyse, Schwangerschaft und Stillzeit, Patienten < 18 Jahre, WHO-FC IV, Langzeitsicherheit, unkontrollierte Hypertonie) werden Routinemaßnahmen durchgeführt. Diese beinhalten die Kennzeichnung in der Fachinformation, Verschreibungspflicht, Vorgabe zur Einleitung und Überwachung der Behandlung nur durch eine Ärztin/ einen Arzt mit Erfahrung in der Behandlung der CTEPH oder PAH und die farbkodierte, dosisstärkenabhängige Kennzeichnung der Tabletten und Verpackungen. Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung sind nicht beabsichtigt.