

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

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

Riociguat (Adempas®)

Bayer Vital GmbH

Modul 4 B

Pulmonal arterielle Hypertonie

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 24.04.2014

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis.....	1
Tabellenverzeichnis.....	4
Abbildungsverzeichnis.....	6
Abkürzungsverzeichnis.....	7
4 Modul 4 – allgemeine Informationen.....	10
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	11
4.2 Methodik.....	15
4.2.1 Fragestellung.....	15
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	16
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	16
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	16
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	16
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	17
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	18
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	18
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	20
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	20
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	20
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	21
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	22
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	23
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	23
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	26
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	26
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	26
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	26
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	27
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	29
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	30
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	31
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	31
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	34
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	35
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT.....	35
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	38
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	39
4.3.2 Weitere Unterlagen.....	39
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	39

4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	40
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	40
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	40
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	41
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	43
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	43
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	43
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	44
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	45
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	45
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	46
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	46
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	46
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	47
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	47
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	47
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	48
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	48
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	48
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	48
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	49
4.4.2.1	Hintergrund/Fragestellung	49
4.4.2.2	Charakteristika der Zulassungsstudie PATENT-1	52
4.4.2.2.1	Studienendpunkte	61
4.4.2.2.1.1	Primärer Endpunkt.....	62
4.4.2.2.1.2	Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte	63
4.4.2.2.1.3	Sicherheitsparameter	66
4.4.2.2.1.4	Operationalisierung der Studienendpunkte	67
4.4.2.2.1.5	Zusammenfassende Bewertung des Verzerrungspotentials	72
4.4.2.3	Ergebnisse der Zulassungsstudie PATENT-1.....	75
4.4.2.3.1	Belege für und Hinweise auf Subgruppeneffekte	75
4.4.2.3.2	Ergebnisse der Wirksamkeitsanalysen	77
4.4.2.3.2.1	Primärer Endpunkt 6MWD	89
4.4.2.3.2.2	Sekundäre Endpunkte	95
4.4.2.3.3	Ergebnisse der Sicherheitsanalysen	99
4.4.2.4	Ergebnisse der Interimsanalyse der unkontrollierten Folgestudie PATENT-2.....	110
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	112
4.4.3.1	Mortalität	112
4.4.3.2	Morbidität	112
4.4.3.3	Lebensqualität	113
4.4.3.4	Nebenwirkungen (Unerwünschte Ereignisse)	114
4.4.3.5	Ergebnissicherheit.....	115

4.4.3.6	Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen und Ausmaß des Zusatznutzens	115
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	117
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	117
4.5.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	117
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	117
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	117
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	119
4.7	Referenzliste.....	119
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		122
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		124
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		125
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....		126
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		127
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		158

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	27
Tabelle 4-2: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	27
Tabelle 4-3: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	30
Tabelle 4-4: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	31
Tabelle 4-5: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	33
Tabelle 4-6: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	34
Tabelle 4-7: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	34
Tabelle 4-8: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	35
Tabelle 4-9: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	35
Tabelle 4-10: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	37
Tabelle 4-11: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	37
Tabelle 4-12: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	38
Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	40
Tabelle 4-14: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	41
Tabelle 4-15: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	41
Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	42
Tabelle 4-17: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	42
Tabelle 4-18: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	44
Tabelle 4-19: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	45
Tabelle 4-20: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	45
Tabelle 4-21: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen	47
Tabelle 4-22: Liste der relevanten Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	50

Tabelle 4-23: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden	50
Tabelle 4-24: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	51
Tabelle 4-25: Charakterisierung der Studie PATENT-1	53
Tabelle 4-26: Charakterisierung der Interventionen in der Studie PATENT-1	55
Tabelle 4-27: Charakterisierung der Studienpopulationen zu Beginn der PATENT-1 Studie (ITT- und Safety-Population).....	56
Tabelle 4-28: <i>A priori</i> definierte Subgruppen	60
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Studie PATENT-1	61
Tabelle 4-30: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte der Studie PATENT-1	62
Tabelle 4-32: Weitere sekundäre, supportive Wirksamkeitsendpunkte in PATENT-1	62
Tabelle 4-33: Operationalisierung der Endpunkte der Studie PATENT-1	67
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte der Studie PATENT-1	72
Tabelle 4-35: In PATENT-1 beobachtete Effektmodifikationen.....	76
Tabelle 4-36: Ergebnisse der Wirksamkeitsanalysen PATENT-1: Zusammenfassung.....	78
Tabelle 4-37: Ergebnisse der Wirksamkeitsanalysen der Studie PATENT-1: Primär- und Sekundäranalysen für die Riociguat 1,0-2,5 mg-Gruppe und die Placebo-Gruppe	80
Tabelle 4-38: Sensitivitätsanalysen zur absoluten Veränderung der 6MWD [m] bis Woche 12 im Vergleich zum Ausgangswert	90
Tabelle 4-39: Ergebnisse der Wirksamkeitsanalysen: Responderanalysen	93
Tabelle 4-40: Zusammenfassung unerwünschter Ereignisse und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse in PATENT-1	99
Tabelle 4-41: Ergebnisse der Sicherheitsanalysen: Statistische Gruppenvergleiche	100
Tabelle 4-42: Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE nach Systemorganklasse und Preferred Term in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel mit einer Inzidenz \geq 5%.....	104
Tabelle 4-43: SUE nach Systemorganklasse und Preferred Term in PATENT-1	105
Tabelle 4-44: Anzahl der Patienten mit mindestens einem mit der Studienmedikation assoziierten UE nach Systemorganklasse und Preferred Term in PATENT-1	107
Tabelle 4-45: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	116
Tabelle 4-46 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PATENT-1	128
Tabelle 4-47 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie PATENT-1	159

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	29
Abbildung 4-2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	38
Abbildung 4-3: Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT, PATENT-1	157

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
6MWD	6-Minute Walking Distance; 6-Minuten-Gehstrecke
Abschn.	Abschnitt
ALT	Alanin Aminotransferase
ANCOVA	Analysis of Covariance; Kovarianzanalyse
ARR	Absolute Risikoreduktion
AST	Aspartat Aminotransferase
BOCF	Baseline Observation Carried Forward
BPM	Schläge pro Minute
CO	Cardiac Output; Herzzeitvolumen
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (Chronic Obstructive Pulmonary Disease)
CSR	Klinischer Studienbericht (Clinical Study Report)
CSR-ASA	Zusätzliche Subgruppenanalysen (Additional Subgroup Analyses)
CTX	Carboxyterminales vernetzendes Telopeptid des Knochenkollagens
DBD	Diastolischer Blutdruck
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DMC	Datenkontrollkomitee (Data Monitoring Committee)
eCRF	Elektronischer Prüfbogen (electronic Case Report Form)
EG	Europäische Gemeinschaft
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate)
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EQ-5D	EuroQol-Fragebogen-5 Dimensionen
ERA	Endothelin-Rezeptor-Antagonist
FC	Funktionsklasse (functional class)
Fig.	Abbildung (figure)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
hCG	Humanes Choriongonadotropin

IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-treat
i.v.	intravenös
IVRS	Interactive Voice Response System
KI	Konfidenzintervall
LOCF	Last Observation Carried Forward
LPH	Leben mit pulmonaler Hypertonie (Living with Pulmonary Hypertension)
LS	Least Squares
LTE	Folgestudie zur Langzeitbeobachtung (Long-Term Extension)
m	Meter
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	Minimal klinisch relevante Differenz (minimal important difference)
MMRM	Mixed-Effect Models for Repeated Measures
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
NO	Stickstoffmonoxid
NT-proBNP	N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide; N-terminales Prohormon des natriuretischen Peptids Typ B
OR	Chancenverhältnis (odds ratio)
PAH	Pulmonal arterielle Hypertonie
PAPdiast	Diastolischer pulmonal arterieller Druck
PAPm	Pulmonal-arterieller Mitteldruck (pulmonary arterial pressure mean)
PAPsyst	Systolischer pulmonal arterieller Druck
PCWP	Pulmonal-kapillärer Verschlussdruck (pulmonary capillary wedge pressure)
PH	Pulmonale Hypertonie
Plc	Placebo
PRO	Patient-Reported Outcomes
PT	Preferred Term
PVR	Pulmonal vaskulärer Widerstand (pulmonary vascular resistance)
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial)
RR	Relatives Risiko

SAP	Statistischer Analyseplan
SBD	Systolischer Blutdruck
SC	Steuerungskomitee (steering committee)
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse (system organ class)
STE	Surrogate Threshold Effects; minimale therapeutische Effekte auf den Surrogatendpunkt
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology; Leitlinien für das Berichten von Beobachtungsstudien
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
Tab.	Tabelle
Tid	ter in die; 3x täglich
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTCW	Zeit bis zur klinischen Verschlechterung (Time To Clinical Worsening)
UE	Unerwünschtes Ereignis
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
VerfO	Verfahrensordnung

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.

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 (1). 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). Die Erstellung des vorliegenden Nutzendossiers erfolgte auf Grundlage der Zulassungsstudie (ClinicalTrials.gov NCT00810693; PATENT-1). Demnach finden sich alle Angaben in den Abschnitten 4.4.2 und 4.4.3. Für eine detaillierte Darstellung der Zulassungsstudie wurden zusätzlich die Anhänge 4-E und 4-F ausgefüllt.

Fragestellung

Gegenstand dieses Dossiermoduls ist der Nachweis des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Riociguat, als Monotherapie oder in Kombination mit Endothelin-Rezeptorantagonisten, in der Behandlung erwachsener Patienten der WHO Funktionsklassen II bis III mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH).

Datenquellen

Gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zur Verfahrensordnung des G-BA ist der Nachweis ausschließlich über die die Zulassung begründenden Studien zu erbringen. Als relevante Studien wurden der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier neben der Zulassungsstudie (12934, PATENT-1) zwei Phase-II-Studien (12166 und 12166 LTE) und eine unkontrollierte Folgestudie zur Langzeitbeobachtung der PATENT-1-Patienten (12935, PATENT-2) übermittelt. Die Erstellung des vorliegenden Nutzendossiers erfolgte ausschließlich auf Grundlage der randomisierten, Placebo-kontrollierten, multizentrischen, multinationalen, doppelblinden, pivotalen Parallelgruppen-Studie der Phase III, PATENT-1. Demnach finden sich alle Angaben in den Abschnitten 4.4.2 und 4.4.3. Für eine detaillierte Darstellung der Zulassungsstudie wurden zusätzlich die Anhänge 4-E und 4-F ausgefüllt.

Ein-Ausschlusskriterien für Studien

Entfällt

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

Entfällt

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

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

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). 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.
- Auch die patientenrelevanten sekundären Endpunkte zeigten klinisch relevante und konsistente Vorteile für Riociguat:
 - „Veränderung der WHO-Funktionsklasse“ zur Messung des Schweregrads der Erkrankung: 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 ($p=0,0033$) 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 ($p=0,0046$) 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.
 - „Veränderung des Werts auf der Borg-Skala“ zur Messung der Dyspnoe: Der gezeigte statistisch signifikante Vorteil von Riociguat (-0,53, 95%-KI -0,89; -0,17) 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 therapierelevanten Nutzens“ entspricht.

- „Veränderung des LPH-Index“ zur Messung der Lebensqualität: Der gezeigte statistisch signifikante Vorteil von Riociguat (-6,17, 95%-KI -9,79; -2,54) 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 therapierelevanten Nutzens“ entspricht.
- 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). 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 therapierelevanten Nutzens“ entspricht.
- Bezüglich der Häufigkeit der erfassten Nebenwirkungen gab es keine signifikanten Unterschiede 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 ≥ 380 m (P-Wert Interaktionstest = 0,0655). 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 therapierelevanten Nutzens“ entspricht.

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.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die Wirksamkeits- und Sicherheitsanalysen zu PATENT-1 liefern Belege für und Hinweise auf Effektmodifikationen durch Merkmale, die die Patienten aufgrund ihrer Beeinträchtigung durch die Erkrankung differenzieren. Das Merkmal mit den meisten Signalen für eine Effektmodifikation ist der 6MWD-Ausgangswert mit dem Schwellenwert 380 m, weshalb die Bewertung des Zusatznutzens von Riociguat spezifisch für die beiden Subgruppen „Patienten mit einem 6MWD-Ausgangswert < 380 m“ und „Patienten mit einem 6MWD-Ausgangswert \geq 380 m“ erfolgt.

Für erwachsene Patienten der WHO Funktionsklassen II bis III mit einer PAH und einer 6MWD von < 380 m bei Therapiebeginn liegt ein beträchtlicher Zusatznutzen vor, da für alle vier patientenrelevanten Morbiditätsendpunkte 6MWD, WHO-Funktionsklasse, Zeit bis zur klinischen Verschlechterung und Borg sowie beide Lebensqualitätsendpunkte EQ-5D und LPH und den Sicherheitsparameter „Unterbrechungen der Behandlung mit der Studienmedikation wegen UE“ statistisch signifikante und klinisch relevante, positive Effekte von Riociguat 1,0-2,5 mg ohne einen das Ausmaß des Zusatznutzens mindernden Schaden nachgewiesen wurden. 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“.

Für erwachsene Patienten der WHO Funktionsklassen II bis III mit einer PAH und einer 6MWD von \geq 380 m bei Therapiebeginn liegt ein beträchtlicher Zusatznutzen vor, da für alle vier patientenrelevanten Morbiditätsendpunkte 6MWD, WHO-Funktionsklasse, Zeit bis zur klinischen Verschlechterung und Borg sowie den Lebensqualitätsendpunkt LPH statistisch signifikante und klinisch relevante, positive Effekte von Riociguat 1,0-2,5 mg ohne einen das Ausmaß des Zusatznutzens mindernden Schaden nachgewiesen wurden. 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“.

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.

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 (1). 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. In Modul 4 seien nur die Abschnitt 4.4.2 und 4.4.3 der Dossievorlage auszufüllen.

Demnach finden sich alle Angaben in den Abschnitten 4.4.2 und 4.4.3. Für eine detaillierte Darstellung der Zulassungsstudie wurden zusätzlich die Anhänge 4-E und 4-F ausgefüllt.

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.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerfO (s. Abschnitt 4.2.1).

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 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) 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.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (s. Abschnitt 4.2.1).

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 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) 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](http://www.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.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerFO (s. Abschnitt 4.2.1).

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 Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerFO (s. Abschnitt 4.2.1).

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.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerFO (s. Abschnitt 4.2.1).

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-Statements³ 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.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerFO (s. Abschnitt 4.2.1).

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

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.

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 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.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerFO (s. Abschnitt 4.2.1).

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 Effekten⁴ 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

⁴ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁵ 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 Heterogenität⁶ 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 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerfO (s. Abschnitt 4.2.1).

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.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerfO (s. Abschnitt 4.2.1).

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.

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.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (s. Abschnitt 4.2.1).

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 möglich⁷. 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 ist¹¹.

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. (Gartlehner and Moore, 2008, Sutton et al., 2008, Song et al., 2009, Salanti et al., 2009) Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹².

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.*
- *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.*

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.

- *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.*

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerFO (s. Abschnitt 4.2.1).

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 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

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 4-1: 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
<Studie 1>	ja	ja	abgeschlossen	12 Monate	Medikament A, Medikament B, Placebo

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-1 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.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (s. Abschnitt 4.2.1).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-1 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-2: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie

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.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (s. Abschnitt 4.2.1).

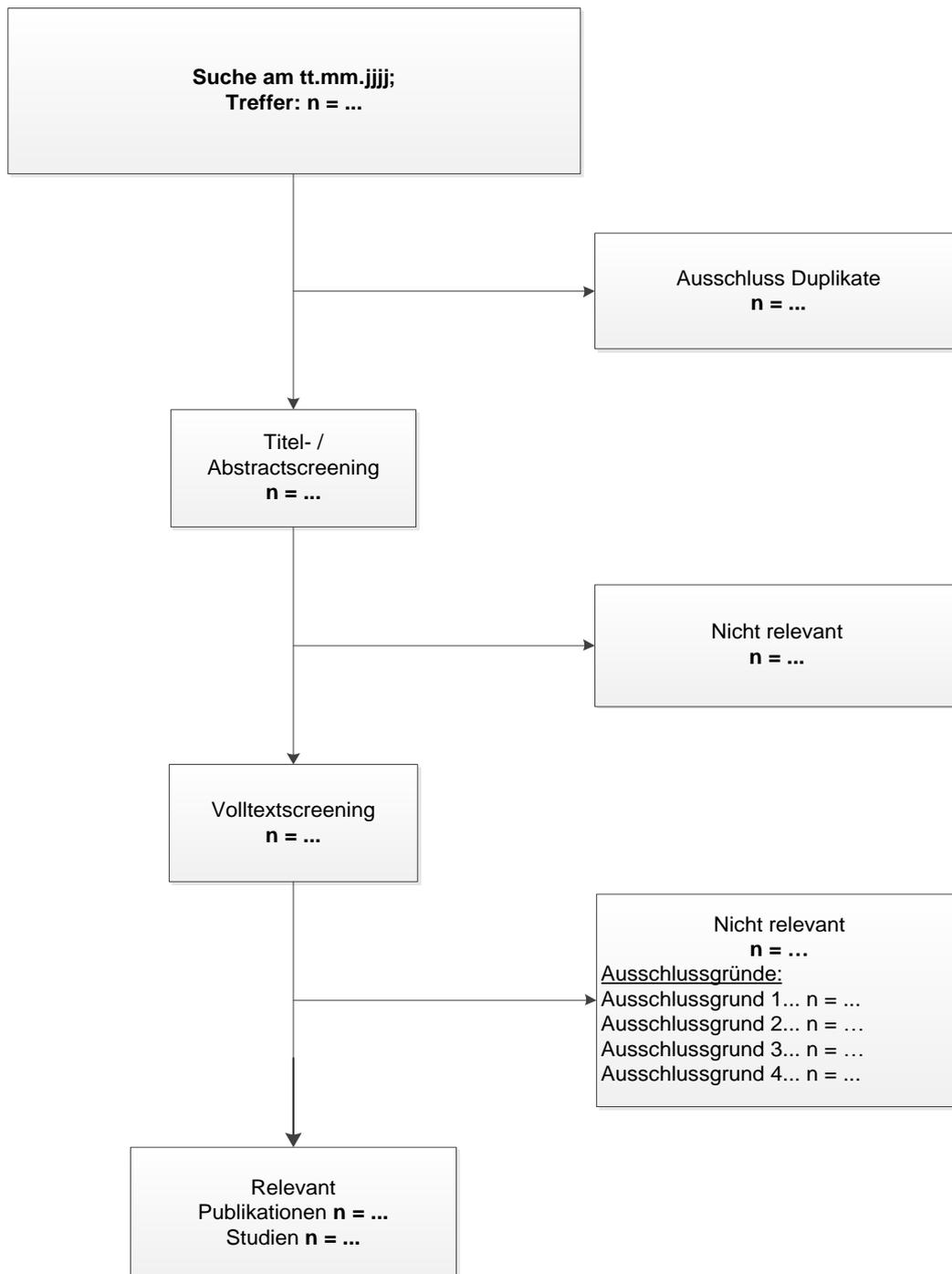


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 4-1) 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.

Tabelle 4-3: 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)
<Studie 1>	clinicaltrials.gov [6, 7]	ja	nein	abgeschlossen

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-3 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.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerFO (s. Abschnitt 4.2.1).

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 Zwischenzeilen-

überschriften 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 4-4: 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])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
<Studie 1>	ja	ja	nein	ja [5]	ja [6, 7]	ja [8]
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
<p>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.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

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.

- GARTLEHNER, G. & MOORE, C. G. 2008. *Direct versus indirect comparisons: a summary of the evidence. International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 24, 170-177.
- SALANTI, G., MARINHO, V. & HIGGINS, J. P. T. 2009. *A case study of multiple-treatments meta-analysis demonstrates that covariates should be considered. Journal of Clinical Epidemiology*, 62, 857-864.
- SONG, F., LOKE, Y. K., WALSH, T., GLENNY, A. M., EASTWOOD, A. J. & ALTMAN, D. G. 2009. *Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. British Medical Journal*, 338, b1147.
- SUTTON, A., ADES, A. E., COOPER, N. & ABRAMS, K. 2008. *Use of indirect and mixed treatment comparisons for technology assessment. Pharmacoeconomics*, 26, 753-767.

Tabelle 4-5: 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
<Studie 1>	RCT, doppelblind, parallel	Jugendliche und Erwachsene, leichtes bis mittelschweres Asthma	<Gruppe 1> (n= 354) <Gruppe 2> (n= 347)	Run-in: 2 Wochen Behandlung: 6 Monate	Europa (Deutschland, Frankreich, Polen) 9/2003 – 12/2004	FEV1; Asthma-Symptome, Exazerbationen, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-6: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
<Studie 1>	xxx 250 µg, 1 Inhalation bid + Placebo 2 Inhalationen bid	yyy 200 µg, 2 Inhalationen bid + Placebo 1 Inhalation bid	Vorbehandlung: zzz 1000 µg pro Tag, 4 Wochen vor Studienbeginn Bedarfsmedikation: aaa

Tabelle 4-7: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w /m (%)	<i>ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
<Studie 1> <Gruppe 1> <Gruppe 2>				

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.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerfO (s. Abschnitt 4.2.1).

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 4-8: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (s. Abschnitt 4.2.1).

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 4-9: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – 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.

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

Tabelle 4-10: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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 4-11: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerFO (s. Abschnitt 4.2.1).

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 4-12: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
<Studie 1>	

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerfO (s. Abschnitt 4.2.1).

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.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerfO (s. Abschnitt 4.2.1).

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

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.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (s. Abschnitt 4.2.1).

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.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (s. Abschnitt 4.2.1).

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 auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (s. Abschnitt 4.2.1).

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 auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (s. Abschnitt 4.2.1).

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 4-13: 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

4.3.2.1.3.1 <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 4-14: 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>	• •		• •	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (s. Abschnitt 4.2.1).

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

Tabelle 4-15: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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 4-16: 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>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerFO (s. Abschnitt 4.2.1).

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 4-17: 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 auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerFO (s. Abschnitt 4.2.1).

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 die übliche 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 auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (s. Abschnitt 4.2.1).

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.

4.3.2.1.3.2 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 4.3.1.3.2.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (s. Abschnitt 4.2.1).

4.3.2.2 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.

4.3.2.2.1 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 auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerFO (s. Abschnitt 4.2.1).

4.3.2.2 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 4-18: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	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>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerFO (s. Abschnitt 4.2.1).

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <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 4-19: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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 4-20: 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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerFO (s. Abschnitt 4.2.1).

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 auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerFO (s. Abschnitt 4.2.1).

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerFO (s. Abschnitt 4.2.1).

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 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 4.3.2.2 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 auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerFO (s. Abschnitt 4.2.1).

4.3.2.3.2 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 auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (s. Abschnitt 4.2.1).

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen**4.3.2.3.3.1 <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 4-21: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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 auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (s. Abschnitt 4.2.1).

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 auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (s. Abschnitt 4.2.1).

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (s. Abschnitt 4.2.1).

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) 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 auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (s. Abschnitt 4.2.1).

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.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (s. Abschnitt 4.2.1).

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.

4.4.2.1 Hintergrund/Fragestellung

Riociguat ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung zweier seltener Leiden nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 (1) über Arzneimittel für seltene Leiden: der chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie (CTEPH, Anwendungsgebiet A) und der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH, Anwendungsgebiet B). Für Orphan Drugs gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung ist daher lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen.

Gegenstand dieses Dossiermoduls ist der Nachweis des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Riociguat in der Behandlung von erwachsenen Patienten der WHO Funktionsklassen II bis III mit einer PAH. Gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zur Verfahrensordnung des G-BA ist der Nachweis ausschließlich über die die Zulassung

begründenden Studien zu erbringen. Demnach sind eine systematische Recherche in Studienregistern und eine bibliografische Literaturrecherche nicht erforderlich. Als relevante Studien wurden der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier vier Studien übermittelt (Tabelle 4-22).

Tabelle 4-22: Liste der relevanten Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
12934 (PATENT-1)	ja	ja	abgeschlossen	12 Wochen	Riociguat 1,0-2,5 mg tid Placebo Riociguat 1,0-1,5 mg tid, limitierte Dosititration
12935 (PATENT-2)	ja	ja	laufend	max. 4 Jahre, 10 Monate	Riociguat 1,0-2,5 mg tid
12166	ja	ja	abgeschlossen	12 Wochen	Riociguat 0,5-2,5 mg tid
12166 LTE	ja	ja	abgeschlossen	max. 7 Jahre	Riociguat 0,5-2,5 mg tid

PATENT-2 ist eine noch laufende Folgestudie von PATENT-1 zur Langzeitbeobachtung, zu der eine Interimsanalyse vorliegt. Da es sich um eine unkontrollierte Studie handelt, haben die Ergebnisse ihrer Interimsanalyse lediglich kommentierenden Charakter und werden daher nur zusammenfassend in Abschnitt 4.4.2.4 dargestellt. Bei den Studien 12166 und 12166 LTE handelt es sich um Phase-II-Studien, die als solche nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Riociguat herangezogen wurden (Tabelle 4-23).

Tabelle 4-23: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
12935 (PATENT-2)	Unkontrollierte Folgestudie von Studie 12934 (PATENT-1) zur Langzeitbeobachtung. Zur Darstellung der Langzeitwirkung wird die Studie in Abschnitt 4.4.2.4 trotzdem kurz beschrieben.
12166	Phase-II-Studie, nicht randomisiert, unkontrolliert, nicht verblindet, und daher zum Nachweis eines Zusatznutzens ungeeignet
12166 LTE	Phase-II-Folgestudie von Studie 12166 zur Langzeitbeobachtung

Die Herleitung des Ausmaßes des Zusatznutzens in dieser Indikation basiert folglich auf der zulassungsrelevanten Phase III-Studie PATENT-1 „Randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-centre, multi-national study to evaluate the efficacy and safety of Oral BAY63-2521 (1 mg, 1.5 mg, 2 mg, or 2.5 mg tid) in patients with symptomatic pulmonary arterial hypertension (PAH). PATENT-1 study“ (Tabelle 4-24).

Tabelle 4-24: 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])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
placebokontrolliert						
PATENT-1	ja	ja	nein	ja (Clinical Study Report A62510) (2)	ja [EudraCT 2008-003482-68, ClinicalTrials.gov NCT00810693]	ja (3)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) 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.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>Quelle: Clinical Study Report (CSR), Abschn. 2. Synopsis (2)</p>						

Im Folgenden wird zunächst die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe bewertet (Abschnitt 4.4.2.2). Anschließend wird anhand von Studienergebnissen aufgezeigt, welche Effekte Riociguat auf PAH-spezifische, patientenrelevante Nutzen- und Schadenaspekte hat (Abschnitt 4.4.2.3). Hierbei wird der Studienarm Riociguat 1,0-1,5 mg nicht betrachtet, da diese Dosierung nicht vollumfänglich der Zulassung entspricht und zudem vom Studienarm Riociguat 1,0-2,5 mg abgedeckt ist. Im abschließenden Abschnitt 4.4.3 wird das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Riociguat von den Aussagen aus den beiden vorangehenden Abschnitten unter besonderer Berücksichtigung ihrer Relevanz für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen abgeleitet.

4.4.2.2 Charakteristika der Zulassungsstudie PATENT-1

PATENT-1 ist eine wie geplant abgeschlossene, randomisierte, Placebo-kontrollierte, multizentrische, multinationale, doppelblinde, pivotale Parallelgruppen-Studie der Phase III mit einem dreiarmligen Design, in der die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit dreimal täglich 1,0-2,5 mg Riociguat, bzw. 1,0-1,5 mg Riociguat gegenüber Placebo über eine 12-wöchige Behandlungsdauer untersucht wurde (Tabelle 4-25). Somit liegt gemäß dem 5. Kapitel § 5 Absatz 6 VerFO G-BA Evidenz der Stufe I b vor.

Das Design von PATENT-1 entspricht den aktuellen Empfehlungen der EMA für die Durchführung konfirmatorischer Studien für Arzneimittel zur Behandlung der PAH (4). Riociguat wurde sowohl als Monotherapie als auch als Add-on Therapie zu einer Behandlung mit Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA) oder Prostanoiden untersucht, weshalb ein Placebo-Arm erforderlich war. Die Studiendauer von 12 Wochen war danach ausgerichtet, eine Verbesserung der körperlichen Belastungsfähigkeit der Patienten anhand der Veränderung der 6-Minuten-Gehstrecke (6MWD) nachzuweisen.

In den folgenden Tabellen 4-25, 4-26, 4-27 und 4-28 sind die wichtigsten Charakteristika von PATENT-1 zusammengestellt. Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E hinterlegt.

Tabelle 4-25: Charakterisierung der Studie PATENT-1

Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt Patientenrelevante sekundäre Endpunkte Supportive sekundäre Endpunkte Sicherheitsendpunkte
<RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		
RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch, multinational	Erwachsene mit PAH	Placebo (N=127) Riociguat 1,0–2,5 mg (N=254) Riociguat 1,0–1,5 mg (N=64)	Gesamtbehandlungs- dauer: 12 Wochen davon: Titrationsphase: 8 Wochen Erhaltungsphase: 4 Wochen Nachbeobachtungs- phase (für Patienten, die nicht an PATENT-2, einer unkontrollierten Folgestudie zur Langzeit- beobachtung, teilnahmen): 30 Tage	124 Zentren in 30 Ländern: Europa (Belgien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Israel*, Italien, Österreich, Polen, Portugal, Russland, Schweden, Schweiz, Spanien, Tschechien, Türkei, Vereinigtes Königreich) Nordamerika (Kanada, USA) Südamerika (Argentinien, Brasilien, Mexiko) Asien-Pazifik (Australien, Neuseeland*, Japan, Singapur, Südkorea, Taiwan, Thailand) China 17.12.2008 - 14.05.2012	Primärer Endpunkt Absolute Veränderung der 6-Minuten- Gehstrecke (6MWD) bis Woche 12 im Vergleich zum Ausgangswert Sekundäre Endpunkte Änderung der WHO-Funktionsklasse 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 Supportive sekundäre Endpunkte Absolute Veränderung des pulmonal vaskulären Widerstands (PVR) nach 12 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert Absolute Veränderung des Biomarkers NT-

	<p>proBNP bis Woche 12 im Vergleich zum Ausgangswert</p> <p>Sicherheitsendpunkte Art und Häufigkeit unerwünschter Ereignisse und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse</p> <p>Ereignisse von speziellem Interesse: Vermutete UE Synkopen (MedDRA Preferred Terms: Bewusstlosigkeit, Präsynkopen, Synkopen)</p> <p>Vermutete UE Hypotonie (MedDRA Preferred Terms: Hypotonie, verminderter Blutdruck)</p> <p>Mortalität</p> <p>Standardlaborparameter</p> <p>Vitalparameter</p> <p>12-Kanal Elektrokardiogramm</p> <p>Blutgasanalyse</p> <p>Zusätzlich Dokumentation von Schwangerschaften</p> <p>Unerwünschte Ereignisse wurden als therapieabhängig erachtet, wenn sie bei erstmaliger Verabreichung der Studienmedikation bis zu zwei Tage nach Beendigung der Behandlung mit der Studienmedikation auftraten.</p>
<p>*Zentren haben Patienten rekrutiert, aber nicht randomisiert Quelle: CSR Abschn. 2. Synopsis; Abschn. 7.1 Study Design; Abschn. 7.4.3. Efficacy variables (2)</p>	

Tabelle 4-26: Charakterisierung der Interventionen in der Studie PATENT-1

Placebo-Gruppe	Riociguat-1,0-2,5 mg-Gruppe	Riociguat-1,0-1,5 mg-Gruppe	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
Placebo tid	1,0-2,5 mg Riociguat tid	1,0-1,5 mg Riociguat tid	<p data-bbox="754 398 1394 622">Titrationphase (8 Wochen) Beginnend mit einer Dosis von 1,0 mg Riociguat bzw. Placebo wurde in Zwei-Wochen-Abständen nach Maßgabe des am Ende eines Dosierungsintervalls gemessenen systolischen Blutdrucks (SBD) die Dosis der Studienmedikation nach folgendem Algorithmus mithilfe eines IVRS titriert:</p> <ul data-bbox="754 633 1394 913" style="list-style-type: none"> • SBD ≥ 95 mmHg: Erhöhung der Dosis um 0,5 mg tid • SBD 90 - 94 mmHg: Beibehaltung der Dosis • SBD < 90 mmHg ohne Hypotonie-Symptome: Senkung der Dosis 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 gesenkten Dosis neu beginnen <p data-bbox="754 925 1394 1193">Am Ende der Titrationphase (Tag 56) war keine weitere Dosiserhöhung mehr möglich. Nach Maßgabe des am Ende des Dosierungsintervalls gemessenen SBD entschied der Prüfarzt, ob die Dosis beibehalten (SBD ≥ 90 mmHg) oder gesenkt (SBD < 90 mmHg) wurde. Die zum Ende der Titrationphase am Tag 56 erreichte Dosisstärke wurde in der anschließenden 4-wöchigen Erhaltungphase, der Nachbeobachtungsphase und bei Weiterführung auch in PATENT-2 beibehalten.</p> <p data-bbox="754 1238 1394 1272">Erlaubte und nicht erlaubte (Begleit-)Medikationen</p> <p data-bbox="754 1283 1394 1373">Grundsätzlich sollten die Studienteilnehmer eine medizinisch erforderliche Medikation beibehalten, so sie nicht dezidiert ein Ausschlusskriterium darstellte.</p> <p data-bbox="754 1384 1394 1496">Folgende spezifische Begleitmedikationen waren in der Vorbeobachtungsphase oder der Behandlungsphase nicht erlaubt und führten bei Einnahme zum Ausschluss aus der Studie:</p> <ul data-bbox="754 1507 1394 1641" style="list-style-type: none"> • Spezifische (z.B. Sildenafil oder Tadalafil) oder unspezifische (z.B. Dipyridamol, Theophyllin) Phosphodiesterase-Inhibitoren • NO-Donoren (z.B. Nitrate) <p data-bbox="754 1686 1394 1776">Die Einnahme von Endothelin-Rezeptor-Antagonisten oder Prostanoiden (oral, inhalativ oder subkutan; i.v. führte zum Ausschluss) war</p> <ul data-bbox="754 1787 1394 1968" style="list-style-type: none"> • Therapie-naiven Patienten in der Vorbeobachtungsphase und der Behandlungsphase nicht erlaubt • Vorbehandelten Patienten bei stabiler Vorbehandlung für mindestens 90 Tage und nur unter Beibehaltung der aktuellen Dosierung einer der beiden

<p>Medikamente erlaubt</p> <p>Die Teilnahme an einem unterstützenden körperlichen Trainingsprogramm war in der Vorbeobachtungs- und Behandlungsphase nicht erlaubt.</p> <p>Die Einnahme anderer Begleitmedikationen sollte wegen möglicher Interaktionen von Riociguat mit Cytochrom P450 Isoenzym 3A4 Inhibitoren mit Vorsicht verabreicht werden (d.h. zusätzliches Blutdruck-Monitoring).</p> <p>Unspezifische Optionen für die Behandlung einer pulmonalen Hypertonie waren erlaubt, wie z.B. orale Antikoagulantien (soweit Behandlung mindestens 30 Tage vor Visite 1 begonnen); Diuretika (soweit Behandlung stabil seit mindestens 30 Tagen vor Visite 1); Digitalis; Kalziumantagonisten oder eine Langzeit-Sauerstoffbehandlung (soweit stabil seit mindestens 90 Tagen vor Visite 1).</p> <p>Modifikation oder Unterbrechung der Studienmedikation</p> <p>Im Falle einer klinisch relevanten Verschlechterung der PH lag es in der Entscheidung des Prüfarztes, auf Basis zusätzlicher hämodynamischer Messungen eine alternative Therapie zu beginnen oder eine eventuelle Begleitmedikation zu modifizieren.</p> <p>Eine Unterbrechung der Einnahme der Studienmedikation von mehr als drei Tagen in Folge (neun Dosen) im Verlauf der Studiendauer führte zum Ausschluss des Patienten.</p>
<p>Quelle: CSR Abschn. 7.1 Study Design; Abschn. 7.2.1 Inclusion criteria; Abschn. 7.3.9 Permitted /prohibited prior and concomitant therapy; 7.2.3 Withdrawal of subjects from the study (2)</p>

Tabelle 4-27 gibt einen Überblick über die Eigenschaften der ITT-/Safety-Population zu Beginn der PATENT-1 Studie.

Tabelle 4-27: Charakterisierung der Studienpopulationen zu Beginn der PATENT-1 Studie (ITT- und Safety-Population)

Studie: PATENT-1		Placebo-Gruppe	Riociguat-1,0–2,5 mg-Gruppe	Riociguat-1,0–1,5 mg-Gruppe
N	Randomisiert	127	254	64
	ITT/Safety	126	254	63
Geschlecht	männlich	28 (22,2%)	51 (20,1%)	14 (22,2%)
	weiblich	98 (77,8%)	203 (79,9%)	49 (77,8%)
Ethnizität	Weißer (Kaukasier)	78 (61,9%)	161 (63,4%)	33 (52,4%)
	Farbige	1 (0,8%)	4 (1,6%)	1 (1,6%)
	Asiaten	38 (30,2%)	79 (31,1%)	22 (34,9%)

	Hispanics oder Latinos	8 (6,3%)	9 (3,5%)	7 (11,1%)
	gemischt	1 (0,8%)	1 (0,4%)	0 (0,0%)
Alter				
	Durchschnitt in Jahren (SD)	50,7 (16,5)	51,1 (16,6)	48,8 (16,1)
	Median (Min-Max)	51,0 (18-79)	52,5 (18-80)	49,0 (18-77)
Geographische Region				
	Europa	59 (46,8%)	118 (46,5%)	30 (47,6%)
	Nordamerika	11 (8,7%)	24 (9,4%)	5 (7,9%)
	Südamerika	14 (11,1%)	23 (9,1%)	7 (11,1%)
	China	24 (19,0%)	43 (16,9%)	10 (15,9%)
	Asien-Pazifik	18 (14,3%)	46 (18,1%)	11 (17,5%)
Vorbehandlungsstatus				
	Therapie-Naiv	66 (52,4%)	123 (48,4%)	32 (50,8%)
	Vorbehandelt	60 [§] (47,6%)	131 [§] (51,6%)	31 (49,2%)
	Vorbehandelt mit ERA	54 [§] (42,9%)	113 [§] (44,5%)	27 (42,9%)
	Vorbehandelt mit Prostanoiden	7 [§] (5,6%)	20 [§] (7,9%)	4 (6,3%)
WHO-Funktionsklasse				
	I	4 (3,2%)	5 (2,0%)	5 (7,9%)
	II	60 (47,6%)	108 (42,5%)	19 (30,2%)
	III	58 (46,0%)	140 (55,1%)	39 (61,9%)
	IV	3 (2,4%)	1 (0,4%)	0 (0,0%)
	Fehlend	1 (0,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
6MWD				
	Durchschnitt (m) (SD)	367,8 (74,6)	361,4 (67,7)	363,2 (66,6)
	Median (Min-Max)	391,0 (150-450)	374,5 (160-468)	385,0 (158-448)
PVR		[N=107]*	[N=232]*	[N=58]*
	Durchschnitt (dyn·s·cm ⁻⁵) (SD)	834,1 (476,7)	791,0 (452,6)	847,8 (548,2)
	Median (Min-Max)	740,0 (286,1-2545,5)	685,2 (241,5-2613,3)	729,7 (258,1-3617,4)
PAPm		[N=109]*	[N=235]*	[N=58]*
	Durchschnitt (mmHg) (SD)	48,9 (15,2)	47,1 (14,8)	52,1 (16,2)
	Median (Min-Max)	48,0 (24,3-94,0)	45,7 (23,0-96,0)	51,2 (26,7-107,0)
[§] 1 Patient in der Placebo-Gruppe und 2 Patienten in der Riociguat-1,0-2,5 mg-Gruppe erhielten sowohl ERA als auch Prostanoiden. *modified Intention-to-Treat (mITT)-Population; PAPm: Mittlerer pulmonal arterieller Druck Quelle: CSR Fig. 8-1; Tab. 8-1, 8-5, 8-8, 8-9, 9-2 (2)				

Es wurden weltweit in 124 Studienzentren in 30 Ländern 445 erwachsene Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) und einem 6MWD-Ausgangswert zwischen 150 m und 450 m randomisiert (Tabelle 4-25). Fast die Hälfte der Patienten (N=207), d.h. 46,5%, wurde in Europa eingeschlossen (Tabelle 4-27).

Die Populationen in den drei Studienarmen Riociguat 1,0-2,5 mg, Placebo und Riociguat 1,0-1,5 mg waren im Allgemeinen vergleichbar und wiesen keine auffälligen Unterschiede bezüglich Geschlecht, Ethnizität, Alter, geographischer Herkunft, Vorbehandlungsstatus oder Schweregrad der Erkrankung auf.

Das durchschnittliche Alter lag in den drei Studienarmen bei 51,1 Jahren, 50,7 Jahren und 48,8 Jahren (Riociguat-1,0-2,5 mg-Gruppe, Placebo-Gruppe, Riociguat-1,0-1,5 mg-Gruppe). Zwischen 22% und 26% der Patienten in jedem der Studienarme war mindestens 65 Jahre alt.

Mehr als 75% der eingeschlossenen Patienten waren Frauen (79,9% in der Riociguat-1,0-2,5 mg-Gruppe, 77,8% in der Placebo-Gruppe, 77,8% in der Riociguat-1,0-1,5 mg-Gruppe). Diese Verteilung spiegelt ungefähr die geschlechterspezifische Verteilung der Erkrankung wider (s. Modul 3B).

Die meisten Patienten waren Kaukasier (63,4% in der Riociguat-1,0-2,5 mg-Gruppe, 61,9% in der Placebo-Gruppe, 52,4% in der Riociguat-1,0-1,5 mg-Gruppe), durchschnittlich 32% waren Asiaten. Der hohe Anteil kaukasischer Patienten (272/443; 61,4%) ist relevant für die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Die neun beteiligten deutschen Zentren randomisierten 73/445 Patienten (16,4%) (Tabelle 4-27).

Die Mehrheit der eingeschlossenen Patienten litt an idiopathischer PAH (58,7% in der Riociguat-1,0-2,5 mg-Gruppe, 66,7% in der Placebo-Gruppe, 61,9% Riociguat-1,0-1,5 mg-Gruppe), die übrigen an PAH assoziiert mit Bindegewebserkrankungen (28,0% in der Riociguat-1,0-2,5 mg-Gruppe, 19,8% in der Placebo-Gruppe, 23,8% Riociguat-1,0-1,5 mg-Gruppe), PAH mit angeborenen Herzfehlern (5,9% in der Riociguat-1,0-2,5 mg-Gruppe, 9,5% in der Placebo-Gruppe, 12,7% Riociguat-1,0-1,5 mg-Gruppe) oder anderen PAH-Formen.

Die im Rahmen von PATENT-1 erlaubten und verabreichten Begleitmedikationen (Tabelle 4-26) sind in Deutschland zugelassen und werden von der Kölner Konsensus-Konferenz 2010 (5) zur Behandlung der PAH empfohlen.

Die Studie schloss sowohl Therapie-naive als auch mit ERA oder Prostanoiden vorbehandelte Patienten ein. Eine stratifizierte Randomisierung nach dem PAH-Vorbehandlungsstatus stellte die Strukturgleichheit zwischen den Riociguat-Gruppen und der Placebo-Gruppe sicher. So betrug der Anteil der vorbehandelten Patienten in allen drei Studienarmen jeweils ungefähr 50%, wovon mindestens 86% mit ERA vorbehandelt und damit für eine zulassungskonforme Weiterbehandlung mit Riociguat als Add-on Therapie geeignet waren.

Mehr als 90% der Patienten wurden in die WHO-Funktionsklassen II oder III eingestuft und entsprachen damit der Zielpopulation laut Zulassung. Dabei war der Anteil der Patienten der Funktionsklasse III in der Riociguat-1,0-2,5 mg-Gruppe (55,1%) und in der Riociguat-1,0-1,5 mg-Gruppe (61,9%) höher als in der Placebo-Gruppe (46,0%).

Die durchschnittlichen 6MWD-Ausgangswerte waren in den Riociguat-Gruppen (Riociguat-1,0-2,5 mg-Gruppe 361,4 m und Riociguat-1,0-1,5 mg-Gruppe 363,2 m) nur geringfügig niedriger als in der Placebo-Gruppe (367,8 m), so dass sichergestellt war, dass die Patienten in allen Gruppen bei Studienbeginn einen vergleichbaren Status in Bezug auf den primären Endpunkt der Studie (s. 4.4.2.2.1.1) hatten.

Die durchschnittlichen Ausgangswerte für die hämodynamischen Parameter PVR ($791,0\text{-}847,8 \text{ dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$) und den mittleren pulmonal arteriellen Druck (PAPm) ($47,1\text{-}52,1 \text{ mmHg}$) waren in den drei Studienarmen vergleichbar und lagen deutlich über den Einschlussschwellenwerten von $300 \text{ dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ für den PVR, bzw. 25 mmHg für den PAPm. Der PAPm ist konstitutiv für die Diagnose einer pulmonalen Hypertonie (6) und kann wie der PVR als ein Verlaufsparemeter in der PAH-Therapie verwendet werden. Vergleichbare PVR-Ausgangswerte waren allein deshalb wichtig, weil die Veränderung des PVR ein sekundärer Studienendpunkt war (s. 4.4.2.2.1.2).

Die ITT- und Safety-Populationen waren identisch.

Für die Analyse der primären und sekundären Endpunkte wurden im Statistischen Analyseplan (7) die in Tabelle 4-28 beschriebenen Subgruppen präspezifiziert.

Tabelle 4-28: *A priori* definierte Subgruppen

Merkmal	Subgruppen
Vorbehandlungsstatus	Therapie-naiv Vorbehandelt
Vorbehandlungsmedikation	Vorbehandelt mit einem Endothelin-Rezeptor-Antagonisten Vorbehandelt mit einem Prostanoid
Ätiologie	Idiopathische/hereditäre PAH PAH assoziiert mit einer Bindegewebserkrankung Assoziierte (andere Formen) PAH
WHO-Funktionsklasse-Ausgangswert	WHO Funktionsklasse I/II WHO Funktionsklasse III/IV
Kombination Vorbehandlungsstatus und WHO-Funktionsklasse-Ausgangswert	Vorbehandelt und WHO-Funktionsklasse I/II Vorbehandelt und WHO-Funktionsklasse III/IV Therapie-naiv und WHO-Funktionsklasse I/II Therapie-naiv und WHO-Funktionsklasse III/IV
6MWD-Ausgangswert - Schwellenwert 320 m	6MWD-Ausgangswert < 320 m 6MWD-Ausgangswert ≥ 320 m
6MWD-Ausgangswert - Schwellenwert 380 m	6MWD-Ausgangswert < 380 m 6MWD-Ausgangswert ≥ 380 m
Geschlecht	Männer Frauen
Alter	Alter < 65 Jahre Alter ≥ 65 Jahre
Ethnizität	Weißer (Kaukasier) Farbige (Nicht-Kaukasier) Asiaten (Nicht-Kaukasier) Hispanics oder Latinos (Nicht-Kaukasier) Gemischt (Nicht-Kaukasier)
Region	Nordamerika Südamerika Europa China Asien-Pazifik
Quelle: CSR Abschn. 7.6.4.4 (2)	

Wesentlich für den Nachweis der Ergebnissicherheit der abschließend getroffenen Aussagen zum Zusatznutzen sind das Verzerrungspotenzial auf Studienebene (Tabelle 4-29), sowie die Operationalisierung (Tabelle 4-32) und die Verzerrungspotenziale (Tabelle 4-33) der einzelnen Studienendpunkte. Details zu den Bewertungen der Verzerrungspotenziale sind im Anhang 4-F dokumentiert.

Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Studie PATENT-1

A äquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
		Patient	Behandelnde Personen			
ja	ja	ja	ja	ja	ja	Niedrig
Quelle: CSR Abschn. 7.3.3 Treatment assignment; Abschn. 7.3.5 Blinding (2); Tabelle 4-46						

Die Studie wurde als qualitativ hochwertige randomisierte, kontrollierte, multizentrische, doppelblinde Phase-III-Studie durchgeführt. Die Studie wurde in 124 Studienzentren in 30 Ländern weltweit durchgeführt, von denen jedes zwischen 1-21 Patienten rekrutierte, so dass nicht ein Zentrum die Ergebnisse dominiert. Der klinische Studienbericht bildet die prospektiv geplanten Analysen vollständig ab. Es zeigen sich keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. Insgesamt wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft. Details zu den Bewertungen der Verzerrungspotenziale auf Studienebene sind im Anhang 4-F (Tabelle 4-46) dokumentiert.

4.4.2.2.1 Studienendpunkte

Ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens beruht, findet sich in Tabelle 4-30. Weitere sekundäre, supportive Wirksamkeitsendpunkte sind in Tabelle 4-31 genannt. Die Operationalisierung der Endpunkte findet sich in Tabelle 4-32.

Tabelle 4-30: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte der Studie PATENT-1

Mortalität	Morbidität				Gesundheitsbezogene Lebensqualität		Sicherheit
Gesamtmortalität*	Absolute Veränderung der 6MWD bis Woche 12 im Vergleich zum Ausgangswert	Änderung der WHO-Funktionsklasse 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 LPH-Fragebogen nach 12 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert	Art und Häufigkeit unerwünschter Ereignisse und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse
ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	Ja
<p>*PATENT-1 war wie von der EMA beschrieben (4) auf den Nachweis von Effekten von Riociguat auf die Belastbarkeit der Patienten über die Studiendauer ausgelegt, aber nicht auf den Nachweis von Effekten auf die Mortalität. Die Gesamtmortalität wurde als Sicherheitsparameter erfasst.</p> <p>Quelle: CSR Abschn. 7.4.3 Efficacy variables; Abschn. 7.4.4 Safety variables (2)</p>							

Tabelle 4-31: Weitere sekundäre, supportive Wirksamkeitsendpunkte in PATENT-1

Absolute Veränderung des PVR nach 12 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert	Absolute Veränderung des Biomarkers NT-proBNP bis Woche 12 im Vergleich zum Ausgangswert
Quelle: CSR Abschn. 7.4.3 Efficacy variables (2)	

4.4.2.2.1 Primärer Endpunkt

Als primärer Endpunkt wurde die absolute Veränderung der 6MWD bis Woche 12 im Vergleich zum Ausgangswert definiert (Tabelle 4-32). Dieser Endpunkt wird von der EMA als einziger empfohlener Endpunkt zur Belastbarkeit der Patienten angesehen, solange das untersuchte Arzneimittel keinen negativen Effekt auf die Mortalität hat (4). In Deutschland ist die 6MWD ein im Versorgungsalltag gebräuchlicher Parameter zur Unterscheidung zwischen stabilen und instabilen Patienten als Grundlage für die Definition von Therapiezielen (8). Die

6MWD wird in Übereinstimmung mit den europäischen Leitlinien (9) als Verlaufsparemeter empfohlen (8). Der G-BA stuft die 6MWD als patientenrelevantes Maß für die Belastbarkeit eines Patienten ein (10).

4.4.2.2.1.2 Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte

In PATENT-1 wurden weitere patientenrelevante, sekundäre Wirksamkeitsendpunkte untersucht.

Änderung der WHO-Funktionsklasse bis Woche 12 im Vergleich zum Ausgangswert

Dieser Endpunkt wird explizit von der EMA für klinische Studien empfohlen (4). In Deutschland ist die WHO-Funktionsklasse ein im Versorgungsalltag gebräuchlicher Parameter zur Unterscheidung zwischen stabilen und instabilen Patienten als Grundlage für die Definition von Therapiezielen (8). Die WHO-Funktionsklassifizierung (11) wird in Übereinstimmung mit den europäischen Leitlinien (9) als Verlaufsparemeter empfohlen (8). Wie aus Tabelle 4-32 ersichtlich, bilden die WHO-Funktionsklassen die Fähigkeit des Patienten ab, seine Aktivitäten wahrzunehmen, was im Rahmen von Nutzenbewertungen als patientenrelevant zu verstehen ist (12).

Zeit bis zur klinischen Verschlechterung in Studientagen

Der kombinierte Endpunkt Zeit bis zur klinischen Verschlechterung in Studientagen (TTCW) setzt sich aus Endpunkten verschiedener Endpunktkategorien (Mortalität und Morbidität) zusammen (Tabelle 4-32):

Mortalität

1. Tod (Gesamtmortalität)

Morbidität

2. Herz- oder Lungentransplantation
3. Atrioseptostomie
4. Krankenhauseinweisung wegen anhaltender Verschlechterung der PH
5. Beginn einer neuen PH-spezifischen Therapie oder Änderung einer Vorbehandlung mit Prostanoiden wegen Verschlechterung der PH
6. Anhaltende Verringerung der 6MWD um mehr als 15% gegenüber dem Ausgangswert oder um mehr als 30% verglichen mit der letzten Studien-bedingten Messung der 6MWD wegen Verschlechterung der PH. Die Verschlechterung musste durch eine zweite Messung nach 14 Tagen bestätigt werden.
7. Anhaltende Verschlechterung der WHO-Funktionsklasse wegen Verschlechterung der PH

Dieser kombinierte Endpunkt wird ebenfalls von der EMA für klinische Studien empfohlen, wobei explizit die unter 1, 4, 6 und 7 genannten Endpunktkomponenten vorgeschlagen werden (4).

Die Patientenrelevanz der Gesamtmortalität ergibt sich unmittelbar aus dem 5. Kapitel § 3 Absatz 1 VerfO des G-BA.

Herz- und Lungentransplantationen sowie Atrioseptostomien sind mit erheblichen Risiken behaftete Eingriffe und als solche patientenrelevant. In Deutschland wird eine Rationale für eine Atrioseptostomie nur für Patienten gesehen, die trotz ausgedehnter medikamentöser Therapie rezidivierend synkopieren, anderweitig aber noch Kriterien der kompensierten Rechtsherzfunktion aufweisen (5).

Eine pulmonale Hypertonie hat eine ähnliche Symptomatik wie eine Herzinsuffizienz bei koronarer Herzkrankheit (13). In seinen Empfehlungen für „Anforderungen an ein Modul ‚Chronische Herzinsuffizienz‘ für strukturierte Behandlungsprogramme für Koronare Herzkrankheit“ konstatiert der G-BA, dass eine hohe Hospitalisationsrate die Lebensqualität der Patienten vermindert und die Vermeidung von Hospitalisationen daher ein Therapieziel ist (14). Hieraus ist zu folgern, dass eine Krankenhauseinweisung ein patientenrelevantes Ereignis ist.

Eine Kombinationstherapie der PAH ist in Deutschland gängige Praxis, wobei sie in der Regel Folge eines sequentiellen Ansatzes ist: Erst wenn mit einer initialen Monotherapie die Therapieziele nicht erreicht werden, wird die laufende Therapie um ein weiteres, komplementäres Wirkprinzip erweitert (5). Der Beginn einer neuen PH-spezifischen Therapie oder die Änderung einer Vorbehandlung mit Prostanoiden wegen Verschlechterung der PH sind damit Indikatoren für eine weitergehende Behandlungsbedürftigkeit, die als solche patientenrelevant ist.

Die Validität und Patientenrelevanz der Änderungen der 6MWD und der WHO-Funktionsklasse wurden bereits unter 4.4.2.2.1.1, bzw. 4.4.2.2.1.2 erörtert.

Somit wird die Patientenrelevanz des kombinierten Endpunktes „Zeit bis zur klinischen Verschlechterung“ durch die Patientenrelevanz seiner einzelnen Komponenten unterstrichen.

Veränderung der Dyspnoe und des Ermüdungsempfindens gemäß Borg-Skala bis Woche 12 im Vergleich zum Ausgangswert

In ihren Empfehlungen für klinische PAH-Studien zählt die EMA explizit die Dyspnoe zu den Symptomen, die mit fortschreitender Morbidität der Patienten auftreten können (4). Nach den Vorgaben der American Thoracic Society (15) ist nach jedem 6MWD-Test die Dyspnoe und das Ermüdungsempfinden anhand einer Borg-Skala zu bewerten (Tabelle 4-32). Die Patientenrelevanz einer Dyspnoe hat der G-BA bereits an anderer Stelle bestätigt (16).

Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EQ-5D nach 12 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert

Die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird explizit als sekundärer Studienendpunkt von der EMA empfohlen (4). Die Patientenrelevanz der Lebensqualität ergibt sich unmittelbar aus dem 5. Kapitel § 3 Absatz 1 VerfO des G-BA. Der EQ-5D wird

vom G-BA „als weitverbreitetes und valides, jedoch generisches Erhebungsinstrument der Lebensqualität gesehen“ (17).

Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß Living with Pulmonary Hypertension (LPH)-Fragebogen nach 12 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert

Die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird explizit als sekundärer Studienendpunkt von der EMA empfohlen (4). Die Patientenrelevanz der Lebensqualität ergibt sich unmittelbar aus dem 5. Kapitel § 3 Absatz 1 VerfO des G-BA. Der LPH wurde speziell für die PAH entwickelt und lässt daher krankheitsspezifische Aussagen zur Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu (Tabelle 4-32).

Absolute Veränderung des PVR nach 12 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert

Eine pulmonale Hypertonie ist mit einem fortschreitenden Anstieg des pulmonal vaskulären Widerstands (PVR) verbunden, der zu Rechtsherzversagen und Tod führen kann. Dieser Endpunkt wird von der EMA für klinische Studien insbesondere zu Arzneimitteln aus neuen Wirkstoffklassen empfohlen (4), wurde bisher aber nicht als Surrogatendpunkt validiert. Die Patientenrelevanz dieses Endpunkts ist also fraglich, weswegen er nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Riociguat herangezogen wird. Aus dem Verständnis der Pathogenese der PAH und dem Wirkmechanismus von Riociguat musste eine Senkung des PVR durch eine Behandlung mit Riociguat erwartet werden. Für eine Verlaufskontrolle im Versorgungsalltag ist der PVR nicht geeignet, da er indirekt und mit vergleichsweise hohem Aufwand durch invasive Druckmessungen bei einer Rechtsherzkatheteruntersuchung ermittelt wird. Eine Rechtsherzkatheteruntersuchung wird jedoch zur Kontrolle einer neu begonnenen PAH-Therapie nach 3-4 Monaten oder bei Änderung einer Therapie empfohlen (18) (Tabelle 4-32).

Absolute Veränderung des Biomarkers NT-proBNP bis Woche 12 im Vergleich zum Ausgangswert

Eine hohe Serumkonzentration (≥ 1.400 pg/mL) des N-terminalen Prohormons des natriuretischen Peptids Typ B (NT-proBNP) korreliert mit einer schlechten Langzeitprognose für Patienten mit einer pulmonalen Hypertonie (19). Wenngleich die Veränderung des NT-proBNP noch nicht als Surrogatendpunkt validiert worden ist, sieht ihn die EMA als supportiven Wirksamkeitsendpunkt an (4). Die Patientenrelevanz dieses Endpunkts ist also noch fraglich, weswegen er nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Riociguat herangezogen wird. In Anlehnung an die europäischen Leitlinien (9) wird auch für den Versorgungsalltag in Deutschland empfohlen, die NT-proBNP-Serumkonzentration als Parameter zur Unterscheidung zwischen stabilen und instabilen Patienten, als Grundlage für die Definition von Therapiezielen und als Verlaufsparemeter zu nutzen (8), zumal dieses Prohormon relativ unaufwändig und für den Patienten wenig belastend nachgewiesen werden kann (Tabelle 4-32).

4.4.2.2.1.3 Sicherheitsparameter

Die Untersuchung der Sicherheit von Riociguat geschah anhand verschiedener Parameter in der Safety-Population, die in der Placebo-Gruppe 126 Patienten und in der Riociguat-1,0-2,5 mg-Gruppe 254 Patienten umfasste, und der ITT-Population entsprach.

Mortalität

Jeder im Studienverlauf aufgetretene Todesfall wurde unter Angabe des Studientages und der Todesursache sowie der Einschätzung des Prüfarztes dokumentiert, ob der Todesfall mit der Studienmedikation assoziiert war. Die Patientenrelevanz der Gesamtmortalität ergibt sich unmittelbar aus dem 5. Kapitel § 3 Absatz 1 Verfo des G-BA.

Unerwünschte Ereignisse

Wesentliche Bestandteile der Sicherheitsanalyse waren die Beobachtung und Dokumentation der Art und Häufigkeit unerwünschter Ereignisse (UE) und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE) (Tabelle 4-32). Die Patientenrelevanz unerwünschter Ereignisse ergibt sich unmittelbar aus dem 5. Kapitel § 3 Absatz 1 Verfo des G-BA.

Wegen der gefäßerweiternden Wirkung von Riociguat waren folgende UE von besonderem Interesse:

- Vermutete UE Synkopen (MedDRA Preferred Terms: Bewusstlosigkeit, Präsynkopen, Synkopen)
Synkopen gehören zu den unspezifischen Symptomen einer pulmonalen Hypertonie (11). Wiederholt auftretende Synkopen bei Patienten mit maximal medikamentös therapierter PAH können eine Indikation für die Durchführung einer Atrioseptostomie sein. Synkopen wurden in der Phase II-Studie für Riociguat bei 4 von 75 Patienten beobachtet, waren aber nicht mit der Studienmedikation assoziiert (20).
- Vermutete UE Hypotonie (MedDRA Preferred Terms: Hypotonie, verminderter Blutdruck)
In der Phase II-Studie für Riociguat wurde Hypotonie bei 11 von 75 Patienten beobachtet, führte aber nicht zum Studienabbruch (20). Bei neun Patienten normalisierte sich der Blutdruck ohne und bei zwei Patienten mit Dosisänderung.

Weitere Sicherheitsparameter

Zusätzlich wurden Standardlaborparameter (hämatologische Parameter, Koagulationstests, klinische Chemie), Vitalparameter (Blutdruck- und Herzfrequenzmessungen), 12-Kanal Elektrokardiogramme, Blutgasanalysen (SaO₂ (%), PaO₂ (mmHg), PaCO₂ (mmHg)) erhoben und Schwangerschaften dokumentiert. Schwangerschaften weiblicher Studienteilnehmer und der Partnerin männlicher Studienteilnehmer wurden festgehalten und zur Erfassung möglicher Auffälligkeiten über die gesamte Zeit begleitet.

4.4.2.2.1.4 Operationalisierung der Studienendpunkte

Informationen zur Operationalisierung der Endpunkte der PATENT-1 Studie finden sich in Tabelle 4-32.

Tabelle 4-32: Operationalisierung der Endpunkte der Studie PATENT-1

Endpunkt „Absolute Veränderung der 6MWD bis Woche 12 im Vergleich zum Ausgangswert“
<p>Der 6-Minuten-Gehstrecken-Test (6MWD-Test) wurde bei jeder Visite, d.h. in zwei-wöchentlichem Turnus, nach den Vorgaben der American Thoracic Society (15) durchgeführt. So wurde die 6MWD innerhalb eines Gebäudes, in einem vorzugsweise 30 m, minimal 25 m langen, ebenen, geraden, abgeschlossenen, wenig genutzten Gang mit festem Boden, mit Längenmarkierungen und Wendemarken ermittelt.</p> <p>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.</p> <p>Eine Aufwärmphase sollte es nicht geben. Die Patienten wurden dazu aufgefordert, sich vor Testbeginn mindestens 10 Minuten auf einem Stuhl nahe der Startposition auszuruhen.</p> <p>Die Beobachter durften die Patienten nicht begleiten und nur standardisierte, einheitliche Testanweisungen geben, bzw. nur standardisierte, einheitliche Aussagen zur Aufmunterung im Minutentakt machen.</p> <p>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.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. <p>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 den eCRF übertragen wurden.</p> <p>Zur Bewertung der klinischen Relevanz der beobachteten Effekte wurde zusätzlich eine <i>a priori</i> definierte Responderanalyse durchgeführt. Prädefiniertes Responsekriterium war eine Verbesserung der 6MWD um mindestens 40 m gegenüber dem Ausgangswert.</p>

Endpunkt „Änderung der WHO-Funktionsklasse bis Woche 12 im Vergleich zum Ausgangswert“

Als weiteres Maß für die Morbidität der Patienten wurde bei jeder Visite, d.h. in zwei-wöchentlichem Turnus, die WHO-Funktionsklasse (WHO FC) (11) mit folgenden Spezifikationen bestimmt:

- WHO FC I: Keine Einschränkung der körperlichen Aktivität. Normale körperliche Belastungen führen nicht zu vermehrter Dyspnoe oder Müdigkeit, thorakalen Schmerzen oder Schwächeanfällen (asymptomatisch).
- WHO FC II: Leichte Einschränkung der körperlichen Aktivität. Keine Beschwerden in Ruhe. Normale körperliche Aktivität führt zu vermehrter Dyspnoe oder Müdigkeit, thorakalen Schmerzen oder Schwächeanfällen.
- WHO FC III: Deutliche Einschränkung der körperlichen Aktivität. Keine Beschwerden in Ruhe. Bereits leichtere als normale Belastungen führen zu Dyspnoe oder Müdigkeit, thorakalen Schmerzen oder Schwächeanfällen.
- WHO FC IV: Unfähigkeit, irgendwelche körperliche Belastung ohne Beschwerden auszuführen. Zeichen der manifesten Rechtsherzinsuffizienz. Dyspnoe und/oder Müdigkeit können bereits in Ruhe vorhanden sein. Bei geringster Aktivität werden die Beschwerden verstärkt.

Eine niedrigere WHO-Funktionsklasse entspricht also einer geringeren Morbidität eines Patienten. Ab Visite 2 musste die Bestimmung der WHO-Funktionsklasse durch einen zweiten Arzt 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 Arzt notierte auf einem separaten Arbeitsblatt die Testergebnisse, die von einer anderen Person in den eCRF übertragen wurden.

Endpunkt „Zeit bis zur klinischen Verschlechterung in Studientagen“

Der kombinierte Endpunkt „Zeit bis zur klinischen Verschlechterung in Studientagen“ reflektiert das erstmalige Auftreten von besonders interessierenden Ereignissen, die unter eine der folgenden Kategorien fielen:

- Tod (Gesamtmortalität)
- Herz- oder Lungentransplantation
- Atriostomie
- Krankenhauseinweisung wegen anhaltender Verschlechterung der PH. Eine Verschlechterung wurde nicht gezählt, wenn eine Entlassung innerhalb von 48 Stunden möglich war.
- Beginn einer neuen PH-spezifischen Therapie, d.h. mit Endothelin-Rezeptor-Antagonisten, Prostanoiden oder Phosphodiesterase-5-Inhibitoren, oder Änderung einer vor Studienbeginn initiierten Prostanoid-Therapie wegen Verschlechterung der PH.
- Anhaltende Verringerung der 6MWD um mehr als 15% gegenüber dem Ausgangswert oder um mehr als 30% verglichen mit der letzten Studien-bedingten Messung der 6MWD wegen Verschlechterung der PH. Hierzu musste eine zweite, 14 Tage später stattfindende Messung bestätigen, dass es sich um eine anhaltende Verringerung der 6MWD handelt. Lagen zwischen der ersten Beobachtung der entsprechenden Gehstrecken-Verringerung und der Visite 6, bzw. der Abschlussvisite weniger als 14 Tage, musste bei Visite 6, bzw. der Abschlussvisite bestätigt werden, dass es sich um eine anhaltende Verringerung der 6MWD handelt.
- Anhaltende Verschlechterung der WHO-Funktionsklasse wegen Verschlechterung der PH. Bei Patienten, die sich von WHO-Funktionsklasse II oder III in die WHO-Funktionsklasse IV verschlechterten, musste analog zur Verringerung der 6MWD im Nachgang zur Erstbeobachtung bestätigt werden, dass es sich um eine anhaltende Verschlechterung handelt.

Je später also eines der oben genannten Ereignisse eintrat, desto langsamer verschlechterte sich der klinische Zustand eines Patienten. Im Falle einer klinischen Verschlechterung musste der Prüfarzt eingehend untersuchen, ob die Verschlechterung tatsächlich PH-bedingt war oder eine andere Ursache hatte.

Patienten, bei denen irgendeines der beschriebenen, besonders interessierenden Ereignisse im Sinne einer anhaltenden, klinischen Verschlechterung beobachtet wurde, mussten aus der Studie ausgeschlossen werden.

Endpunkt „Veränderung der Dyspnoe und des Ermüdungsempfindens gemäß Borg-Skala bis Woche 12 im Vergleich zum Ausgangswert“

Borg-Skalenwerte wurden nach allen 6MWD-Tests ermittelt. Hierzu wurde die Borg CR10-Skala, bzw. die modifizierte Borg Dyspnoe-Skala verwendet; letztere nur für Patienten, die vor der nationalen Genehmigung der vierten nachträglichen Protokolländerung (*amendment 4*) in die Studie eingeschlossen wurden.

Mit Fragebögen und Anleitungen in Landessprache wurde den Patienten die Erhebung des Borg-Skalenwertes unmittelbar vor einem 6MWD-Test erklärt. Der Patient wurde gebeten, unmittelbar nach dem 6MWD-Test sein Ermüdungsempfinden und seine Atemnot mithilfe der für ihn relevanten Borg-Skala zu beschreiben. Die folgende Gegenüberstellung zeigt die Gemeinsamkeiten und Unterschiede der beiden verwendeten Borg-Skalen-Versionen.

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

Die Skalierungen als auch die begrifflichen Auflösungen der Skalenwerte beider verwendeter Borg-Skalen stimmen weitestgehend überein, so dass eine parallele Nutzung dieser Skalen möglich war. Ein niedrigerer Skalenwert entspricht also einem geringeren Ausmaß an Dyspnoe und Ermüdungsempfinden.

Ab Visite 2 musste die Befragung 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 den eCRF übertragen wurden.

Zur Bewertung der klinischen Relevanz der beobachteten Effekte wurde zusätzlich eine *post hoc* Responderanalyse durchgeführt. Responsekriterium war eine Verbesserung um mindestens eine Borg-Skaleneinheit.

Endpunkt „Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EQ-5D nach 12 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert“

Der generische Fragebogen EQ-5D zur Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde den Patienten in der 3-Level Version in Landessprache ausgehändigt und von ihnen selbständig zur Bestimmung des Ausgangswertes und des Wertes nach 12 Wochen (Visite 6) ausgefüllt. Sollte ein Patient jedoch Probleme mit dem Ausfüllen des Fragebogens haben, wurde versucht, dem Patienten auf neutrale Weise die Fragen zu erklären, ohne ihn zu beeinflussen. Ein höherer EQ-5D-Index entspricht einer höheren Lebensqualität..

Endpunkt „Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß Living with Pulmonary Hypertension (LPH)-Fragebogen nach 12 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert“

Zur Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit einem krankheitsspezifischen Instrument wurde der validierte Living with Pulmonary Hypertension-Fragebogen (13) eingesetzt. Der LPH-Fragebogen ist eine Adaptation des Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ), der bereits in mehreren PAH-Studien eingesetzt wurde ((13); (21)).

Zur Messung der Auswirkungen seiner PH-Symptome, funktionellen Einschränkungen und der psychologischen Belastung auf seine Lebensqualität sollte der Patient auf einer 6-stufigen Likert-Skala ankreuzen, wie sehr jeder einzelne von 21 Aspekten ihn daran hinderte, ein Leben zu führen, wie er es sich wünschte. Auf dieser Skala bedeutete 0: nein und 5: sehr stark, so dass der Summenscore einen Wert von 0 bis 105 annehmen konnte und ein höherer Wert eine stärkere Beeinträchtigung des Patienten bedeutete.

Der LPH-Fragebogen wurde den Patienten in Landessprache ausgehändigt und von ihnen selbständig zur Bestimmung des Ausgangswertes und nach 12 Wochen (Visite 6) ausgefüllt. Sollte ein Patient jedoch Probleme mit dem Ausfüllen des Fragebogens haben, wurde versucht, dem Patienten auf neutrale Weise die Fragen zu erklären, ohne ihn zu beeinflussen. Der Fragebogen hatte in der deutschen Version folgenden Wortlaut:

„FRAGEBOGEN ZUM LEBEN MIT PULMONALER HYPERTONIE

In den folgenden Fragen geht es darum, wie sehr Ihre pulmonale Hypertonie (Bluthochdruck im Lungenkreislauf) sich in den letzten 7 Tagen auf Ihr Leben ausgewirkt hat. Kreuzen Sie bei jeder Frage die 0, 1, 2, 3, 4 oder 5 an, um anzugeben, wie sehr Ihr Leben davon betroffen war. Wenn eine Frage auf Sie nicht zutrifft, kreuzen Sie bitte die 0 an.

Hat Ihre pulmonale Hypertonie Sie in den letzten 7 Tagen an der von Ihnen gewünschten Lebensweise gehindert, dadurch dass

1. Schwellungen Ihrer Knöchel oder Beine auftraten?
2. Sie sich tagsüber hinlegen oder hinsetzen mussten, um sich auszuruhen?
3. Sie beim Gehen oder Treppensteigen Schwierigkeiten hatten?
4. Sie bei der Haus- oder Gartenarbeit Schwierigkeiten hatten?
5. Sie Schwierigkeiten hatten, außer Haus unterwegs zu sein?
6. Sie Schwierigkeiten hatten, nachts gut zu schlafen?
7. Sie Schwierigkeiten hatten, mit Familie oder Freunden Kontakte zu pflegen oder gemeinsame Unternehmungen durchzuführen?
8. Sie Schwierigkeiten hatten, Ihren Lebensunterhalt zu verdienen?
9. Sie bei Freizeitbeschäftigungen, Sport oder Hobbys Schwierigkeiten hatten?
10. Sie in Ihrem Sexualleben beeinträchtigt waren?
11. Sie weniger von dem essen konnten, was Sie mögen?
12. Sie unter Kurzatmigkeit litten?
13. Sie müde, erschöpft oder energielos waren?
14. Sie im Krankenhaus bleiben mussten?
15. Sie Geld für Ihre medizinische Versorgung bezahlen mussten?
16. Sie unter Nebenwirkungen Ihrer Behandlung litten?
17. Sie sich als Belastung für Ihre Familie oder Freunde empfanden?
18. Sie das Gefühl hatten, weniger Kontrolle über Ihr Leben zu haben?
19. Sie sich Sorgen machten?
20. Sie Schwierigkeiten hatten, sich zu konzentrieren oder sich an etwas zu erinnern?
21. Sie sich deprimiert fühlten?“

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-Teilscore berechnet.

Zur Bewertung der klinischen Relevanz der beobachteten Effekte wurden zusätzlich *post hoc*

Responderanalysen durchgeführt. Responsekriterien waren eine Verbesserung des LPH-Gesamtscores um mindestens sieben Punkte und Verbesserungen der emotionalen oder physischen Domäne des LPH-Fragebogens um mindestens drei Punkte.

Endpunkt „Absolute Veränderung des pulmonal vaskulären Widerstands (PVR) nach 12 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert“

Der PVR wurde innerhalb eines Zeitfensters von 8 Wochen vor Behandlungsbeginn (Ausgangswert) und nach 12 Wochen (Visite 6) bestimmt. Eine Senkung des PVR entspricht einer Verbesserung.

Die hämodynamischen Parameter systolischer pulmonal arterieller Druck (PAPsyst), diastolischer pulmonal arterieller Druck (PAPdiast) und pulmonal kapillärer Verschlussdruck (PCWP) wurden durch invasive Druckmessungen bei einer Rechtsherzkatheteruntersuchung in Rückenlage mit einem Swan-Ganz-Katheter standardisiert gemessen, und dabei das Herzzeitvolumen (CO) mit der Thermodilutionsmethode bestimmt.

Der PVR wurde nach folgender Formel berechnet:

$$\text{PVR} = 80 \cdot (\text{PAPm} - \text{PCWP}) / \text{CO} \text{ (dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}\text{)}, \text{ mit}$$

$$\text{PAPm} = (\text{PAPsyst} + (\text{PAPdiast} \cdot 2)) / 3 \text{ (mmHg)}$$

Endpunkt „Absolute Veränderung des Biomarkers NT-proBNP bis Woche 12 im Vergleich zum Ausgangswert“

Blutproben für die Bestimmung des N-terminalen Prohormons des natriuretischen Peptids Typ B (NT-proBNP) wurden im zweiwöchigen Turnus, d.h. bei jeder Visite zeitgleich mit den Proben zur Bestimmung der sicherheitsrelevanten Laborwerte genommen. Eine Senkung der NT-proBNP-Serumkonzentration entspricht einer Verbesserung. Die Proben wurden in einem Zentrallabor analysiert.

Um die Verblindung aufrecht zu erhalten, wurden den Prüfarzten erst nach dem Schließen der Studiendatenbank die Ergebnisse der NT-proBNP-Bestimmung mitgeteilt.

Endpunkt „Art und Häufigkeit unerwünschter Ereignisse und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse“

Die Erhebung unerwünschter Ereignisse (UE) und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE) erfolgte gemäß des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 15.0) unter Verwendung der Systemorganklasse (SOC) und dem Preferred Term (PT). Explizit wurden dabei auch UE von besonderem Interesse (Synkopen, Hypotonie), UE, die zu einer Unterbrechung der Behandlung mit der Studienmedikation führten, sowie alle Todesfälle erfasst. Es wurden alle (S)UE im eCRF dokumentiert, die im Zeitraum zwischen der Einwilligungserklärung und 30 Tagen nach letztmaliger Verabreichung der Studienmedikation beobachtet wurden. Da nur solche Ereignisse als therapiebedingt in Betracht kamen, die im Zeitraum von der erstmaligen Verabreichung der Studienmedikation bis zwei Tage nach ihrer letztmaligen Verabreichung auftraten, wurden nur diese Ereignisse eingehend analysiert. Patienten, bei denen ein Ereignis mehrmals vorkam, oder bei denen ein Ereignis kontinuierlich auftrat, wurden nur einmal gezählt. Nur der jeweils höchste Schweregrad eines Ereignisses wurde erfasst. Der Prüfarzt beurteilte, ob eine UE einen kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation aufwies und dann als mit der Studienmedikation assoziierte UE einzustufen war.

Der Schweregrad einer UE wurde vom Prüfarzt wie folgt klassifiziert: leicht – meist vorübergehender Natur und grundsätzlich ohne Beeinträchtigung gewöhnlicher Aktivitäten; mittelschwer – unangenehm genug, um gewöhnliche Aktivitäten zu beeinträchtigen; schwer – verhindert gewöhnliche Aktivitäten.

Quelle: CSR Abschn. 7.4.3 Efficacy variables; Abschn. 7.4.4 Safety variables (2)

4.4.2.2.1.5 Zusammenfassende Bewertung des Verzerrungspotentials

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte der Studie PATENT-1 wird in Tabelle 4-33 dargestellt, die die Angaben aus Tabelle 4-46 zusammenfasst.

Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte der Studie PATENT-1

Endpunkt	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
6MWD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
WHO FC	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
TTCW	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Borg	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
EQ-5D	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
LPH	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
PVR	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
NT-proBNP	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
UE/SUE	niedrig	ja	ja	ja	ja	Niedrig
<p>6MWD: Absolute Veränderung der 6MWD bis Woche 12 im Vergleich zum Ausgangswert WHO FC: Änderung der WHO-Funktionsklasse bis Woche 12 im Vergleich zum Ausgangswert TTCW: Zeit bis zur klinischen Verschlechterung in Studientagen Borg: Veränderung der Dyspnoe und des Ermüdungsempfindens gemäß Borg-Skala bis Woche 12 im Vergleich zum Ausgangswert EQ-5D: Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EQ-5D nach 12 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert LPH: Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß LPH-Fragebogen nach 12 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert PVR: Absolute Veränderung des PVR nach 12 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert NT-proBNP: Absolute Veränderung des Biomarkers NT-proBNP bis Woche 12 im Vergleich zum Ausgangswert UE/SUE: Art und Häufigkeit unerwünschter Ereignisse und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse Quelle: CSR Abschn. 7.3.3 Treatment assignment; Abschn. 7.3.5 Blinding (2)</p>						

Für den primären Endpunkt 6MWD und die sekundären Endpunkte WHO FC, TTCW, Borg, EQ-5D, LPH und UE/SUE wurde das ITT-Prinzip umgesetzt. Laut Studienbericht wurden die Analysen in Übereinstimmung mit der ICH-Guideline E9 (22) 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, traf auf die Analyse der oben genannten Endpunkte (6MWD, WHO FC, TTCW, Borg, EQ-5D, LPH und UE/SUE) zu und ist Guideline-konform. In der

Placebo-Gruppe traf dies auf einen von 127 Patienten (0,8%) und in der Riociguat-1,0-1,5 mg-Gruppe auf einen von 64 Patienten (1,6%) zu (Randomisierungsfehler). In der Riociguat-1,0-2,5 mg-Gruppe wurden ausnahmslos alle randomisierten Patienten eingeschlossen. Das „Full Analysis Set“ umfasste damit in der Riociguat-1,0-2,5 mg-Gruppe 254 Patienten, in der Placebo-Gruppe 126 Patienten und in der Riociguat-1,0-1,5 mg-Gruppe 63 Patienten.

Die Analyse des primären Endpunktes „Absolute Veränderung der 6MWD bis Woche 12 im Vergleich zum Ausgangswert“ wurde in der ITT-Population durchgeführt. Alle Daten, die zum Studienende (Woche 12) vorlagen, wurden verwendet. Fehlende Daten wurden adäquat durch Imputation ersetzt. Lagen wegen eines Todesfalls oder der Beendigung der Studie wegen klinischer Verschlechterung keine Daten vor, so wurde die 6MWD auf den schlechtestmöglichen Wert, d.h. „0 m“, gesetzt. Im Falle von Studienabbrüchen aus anderen Gründen ohne eine weitere Messung nach Bestimmung des Ausgangswertes, wurde der Ausgangswert eingesetzt (Baseline Observation Carried Forward, BOCF). Falls ein Patient die Studie wie geplant beendete, aber es keine Messung am Ende der Studie gab, wurde der letzte, nach Bestimmung des Ausgangswertes gemessene Wert verwendet (Last Observation Carried Forward, LOCF).

Die Analyse des sekundären Endpunktes „Änderung der WHO-Funktionsklasse bis Woche 12 im Vergleich zum Ausgangswert“ umfasste in der Riociguat-1,0-2,5 mg-Gruppe 254/254 (100%), in der Placebo-Gruppe 125/126 (99,2%) (fehlende WHO FC bei Einschluss) und in der Riociguat-1,0-1,5 mg-Gruppe 63/63 (100%) der Patienten der ITT-Population. Eine Abweichung von < 5% von der ITT-Population wird als adäquat angesehen. Fehlende Daten wurden adäquat ersetzt. Daten, die zum Studienende (Woche 12) vorlagen, wurden verwendet. Im Falle einer vorzeitigen Beendigung der Studienmedikation wurden die Daten der Abschlussvisite oder der letzten Post-Ausgangsvisite verwendet. Lagen zum Studienende keine Daten vor, wurde der schlechtestmögliche Wert, d.h. „IV“ bei Beendigung der Studie wegen klinischer Verschlechterung oder „V“ wegen eines Todesfalls, eingesetzt. Im Falle von Studienabbrüchen aus anderen Gründen ohne eine weitere Messung nach Bestimmung des Ausgangswertes, wurde der Ausgangswert eingesetzt (BOCF). Falls ein Patient die Studie wie geplant beendete, aber es keine Messung am Ende der Studie gab, wurde der letzte, nach Bestimmung des Ausgangswertes gemessene Wert verwendet (LOCF).

Die Analyse der sekundären Endpunkte „Zeit bis zur klinischen Verschlechterung“ (TTCW) und „Veränderung der Dyspnoe und des Ermüdungsempfindens gemäß Borg-Skala bis Woche 12 im Vergleich zum Ausgangswert“ (Borg) wurde in der ITT-Population durchgeführt. Fehlende Daten wurden adäquat durch die Time-to-Event-Analyse mittels Logrank-Tests (TTCW) einbezogen, indem Todesfälle und die Beendigung der Studie wegen klinischer Verschlechterung als Ereignis gezählt wurden, oder Imputation (Borg), indem der schlechtestmögliche Wert, d.h. „10“, eingesetzt wurde. Im Falle einer vorzeitigen Beendigung der Studienmedikation wurden die Daten der Abschlussvisite oder der letzten Post-Ausgangsvisite verwendet. Im Falle von Studienabbrüchen aus anderen Gründen ohne eine weitere Messung nach Bestimmung des Ausgangswertes, wurde der Ausgangswert eingesetzt (BOCF). Falls ein Patient die Studie wie geplant beendete, aber es keine Messung am Ende

der Studie gab, wurde der letzte, nach Bestimmung des Ausgangswertes gemessene Wert verwendet (LOCF).

Die Analyse des sekundären Endpunktes „Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EQ-5D nach 12 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert“ wurde für den EQ-5D-Index in der ITT-Population durchgeführt, die für die Riociguat-1,0-2,5 mg-Gruppe 253/254 Patienten (99,6%) (fehlende EQ-5D-Messung bei Einschluss) der ITT-Population umfasste, für die Placebo-Gruppe 124/126 (98,4%) (fehlende EQ-5D-Messungen bei Einschluss) und für die Riociguat-1,0-1,5 mg-Gruppe 62/63 (98,4%) (fehlende EQ-5D-Messung bei Einschluss). Damit lag die Abweichung von der ITT-Population < 5% und wird als adäquat angesehen. Fehlende Daten wurden adäquat durch Imputation ersetzt, indem der schlechtestmögliche EQ-5D-Wert, d.h. -0,594, eingesetzt wurde. Lagen zum Studienende wegen eines Todesfalls oder der Beendigung der Studie wegen klinischer Verschlechterung keine Daten vor, wurde der schlechtestmögliche EQ-5D-Wert eingesetzt. Im Falle von Studienabbrüchen aus anderen Gründen ohne eine weitere Messung nach Bestimmung des Ausgangswertes, wurde der Ausgangswert eingesetzt (BOCF). Falls ein Patient die Studie wie geplant beendete, aber es keine Messung am Ende der Studie gab, wurde der letzte, nach Bestimmung des Ausgangswertes gemessene Wert verwendet (LOCF).

Die Analyse des sekundären Endpunktes „Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß Living with Pulmonary Hypertension (LPH)-Fragebogen nach 12 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert“ wurde in der ITT-Population durchgeführt, die für die Riociguat-1,0-2,5 mg-Gruppe 247/254 Patienten (97,2%) (fehlende LPH-Messungen bei Einschluss) und für die Placebo-Gruppe 122/126 (96,8%) (fehlende LPH-Messungen bei Einschluss) der ITT-Population umfasste, sowie für die Riociguat-1,0-1,5 mg-Gruppe 62/63 (98,4%) (fehlende LPH-Messung bei Einschluss). Damit lag die Abweichung von der ITT-Population < 5% und wird als adäquat angesehen. Fehlende Daten wurden adäquat durch Imputation ersetzt, indem der schlechtestmögliche LPH-Wert, d.h. 105, eingesetzt wurde. Im Falle einer vorzeitigen Beendigung der Studienmedikation wurden die Daten der Abschlussvisite oder der letzten Post-Ausgangsvisite verwendet. Lagen zum Studienende wegen eines Todesfalls oder der Beendigung der Studie wegen klinischer Verschlechterung keine Daten vor, wurde der schlechtestmögliche LPH-Wert eingesetzt. Im Falle von Studienabbrüchen aus anderen Gründen ohne eine weitere Messung nach Bestimmung des Ausgangswertes, wurde der Ausgangswert eingesetzt (BOCF). Falls ein Patient die Studie wie geplant beendete, aber es keine Messung am Ende der Studie gab, wurde der letzte, nach Bestimmung des Ausgangswertes gemessene Wert verwendet (LOCF).

Die Analyse des supportiven, sekundären Endpunktes „Absolute Veränderung des pulmonal vaskulären Widerstands (PVR) nach 12 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert“ wurde in einer mITT-Population durchgeführt, die für die Riociguat-1,0-2,5 mg-Gruppe 232/254 Patienten (91,3%), für die Placebo-Gruppe 107/126 (84,9%) und für die Riociguat-1,0-1,5 mg-Gruppe 58/63 Patienten (92,1%) der ITT-Population umfasste.

Die Analyse des supportiven, sekundären Endpunktes „Absolute Veränderung des Biomarkers NT-proBNP bis Woche 12 im Vergleich zum Ausgangswert“ wurde in einer

mITT-Population durchgeführt, die für die Riociguat-1,0-2,5 mg-Gruppe 228/254 Patienten (89,7%), für die Placebo-Gruppe 106/126 (84,1%) der ITT-Population, und für die Riociguat 1,0-1,5 mg-Gruppe 54/63 Patienten (85,7%) umfasste.

Fehlende Daten wurden für die beiden supportiven, sekundären Endpunkte im Fall von Tod oder fehlenden Post-Ausgangswerten nicht durch Imputation ergänzt. Im Falle einer vorzeitigen Beendigung der Studienmedikation wurden die Daten der Abschlussvisite oder der letzten Post-Ausgangsvisite verwendet. Es wurden keine weiterführenden Sensitivitätsanalysen zur Untersuchung des Effektes der fehlenden Daten durchgeführt. Aufgrund dieser Abweichung wird das Verzerrungspotential für diese zwei Endpunkte als hoch eingestuft.

Die Analyse des Sicherheitsendpunktes „Art und Häufigkeit unerwünschter Ereignisse und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse“ wurde in der Safety-Population durchgeführt, die mit der ITT-Population übereinstimmte.

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotential vor (Tabelle 4-29). Auf Endpunktebene lagen für alle Endpunkte eine Verblindung des Endpunkterhebers und eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vor. Der klinische Studienbericht bildet die prospektiv geplanten Analysen jeweils vollständig ab. Für die patientenrelevanten Endpunkte 6MWD, WHO FC, TTCW, Borg, EQ-5D, LPH und UE/SUE zeigen sich keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diese Endpunkte durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für alle patientenrelevanten Endpunkte, d.h. 6MWD, WHO FC, TTCW, Borg, EQ-5D, LPH und UE/SUE, als niedrig eingestuft.

4.4.2.3 Ergebnisse der Zulassungsstudie PATENT-1

4.4.2.3.1 Belege für und Hinweise auf Subgruppeneffekte

Die Wirksamkeits- (Tabellen 4-35 und 4-36) und Sicherheitsanalysen (Tabelle 4-39) anhand patientenrelevanter Endpunkte und Sicherheitsparameter lieferten Belege für und Hinweise auf Effektmodifikationen (Tabelle 4-34) durch Merkmale mit präspezifizierten Subgruppen (Tabelle 4-28). Aufgrund ihres gemischt kategorialen Charakters waren Interaktionstests für die patientenrelevanten Endpunkte WHO FC und TTCW nicht möglich. Die Endpunkte PVR und NTproBNP werden aufgrund der fraglichen Patientenrelevanz nicht dargestellt.

Tabelle 4-34: In PATENT-1 beobachtete Effektmodifikationen

Endpunkt / Parameter	6MWD Primäranalyse	6MWD Responderanalyse	Borg	Borg Responderanalyse	EQ-5D	LPH	LPH - emotional Responderanalyse	LPH - physisch Responderanalyse	UE	SUE	Unterbrechung Studienmedik. wg. UE	UE von bes. Interesse - Hypotonie	UE von bes. Interesse - Hämorrhagie	UE von bes. Interesse - Synkope	Tod
Vorbehandlungsstatus (VS)		H													
Vorbehandlungsmedikation	H	H			H										
Ätiologie		H									H				
WHO FC-Ausgangswert	B	B			B	H									
Kombination VS & WHO FC	B	B			B										
6MWD 320	H				B	B									
6MWD 380	H		B		H	H		H	H		H				
Geschlecht									H						
Alter	H										H				
Ethnizität		H									H				
Region		H													
<p>B: Beleg für eine Effektmodifikation (Interaktionstest P-Wert $< 0,05$) H: Hinweis auf eine Effektmodifikation (Interaktionstest $0,05 \leq P$-Wert $< 0,2$) □: Weder Beleg für noch Hinweis auf eine Effektmodifikation (Interaktionstest P-Wert $\geq 0,2$) 6MWD 320: 6MWD-Ausgangswert - Schwellenwert 320 m 6MWD 380: 6MWD-Ausgangswert - Schwellenwert 380 m Quelle: CSR-ASA</p>															

Der Vorbehandlungsstatus war kein Effektmodifikator. Die beobachteten Effekte waren weitestgehend unabhängig davon, ob die Patienten Therapie-naiv oder mit ERA, bzw. Prostanoiden vorbehandelt waren. Dieser Befund ist von besonderer Bedeutung, da PATENT-1 auch darauf angelegt war, potentielle Subgruppeneffekte durch den Vorbehandlungsstatus zu ermitteln.

Die Hinweise auf eine Effektmodifikation durch die Vorbehandlungsmedikation lassen sich durch die geringe Fallzahl der mit Prostanoiden vorbehandelten Patienten, d.h. sieben in der Placebo-Gruppe und 20 in der Riociguat-1,0-2,5 mg-Gruppe, nicht sinnvoll interpretieren.

Ebenso wenig erwiesen sich die vereinzelt Hinweise für eine Effektmodifikation durch die Merkmale Ätiologie, Geschlecht, Alter, Ethnizität und Region als relevant für die Identifikation von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.

Daher werden im Folgenden die jeweiligen Subgruppenergebnisse für die Merkmale Vorbehandlungsstatus, Vorbehandlungsmedikation, Ätiologie, Geschlecht, Alter, Ethnizität und Region nicht diskutiert, sondern nur in den Tabellen 4-36, 4-38 und 4-40 wiedergegeben.

Tabelle 4-34 zeigt eine offensichtliche Häufung von Signalen für eine Effektmodifikation durch die Merkmale WHO-Funktionsklasse-Ausgangswert, Kombination Vorbehandlungsstatus und WHO-Funktionsklasse-Ausgangswert, 6MWD-Ausgangswert mit dem Schwellenwert 320 m sowie 6MWD-Ausgangswert mit dem Schwellenwert 380 m. Diese Merkmale ermöglichen eine Differenzierung der Patienten aufgrund ihrer Beeinträchtigung durch die Erkrankung. Für alle diese Merkmale wurde konsistent dasselbe Effektmuster beobachtet: Überall dort, wo es ein Signal für einen Subgruppeneffekt gab, profitierten die stärker beeinträchtigten Patienten noch mehr von Riociguat 1,0-2,5 mg als die weniger stark beeinträchtigten Patienten.

Das Merkmal mit den meisten Signalen für eine Effektmodifikation war der 6MWD-Ausgangswert mit dem Schwellenwert 380 m (Tabelle 4-34). Es war auch das einzige Merkmal, das in den Endpunktkategorien Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen gleichermaßen Signale für eine Effektmodifikation lieferte.

Insofern erscheint es sinnvoll und geboten, bei der Bewertung des Zusatznutzens von Riociguat speziell auch auf die Effekte der beiden Subgruppen „Patienten mit einem 6MWD-Ausgangswert < 380 m“ und „Patienten mit einem 6MWD-Ausgangswert \geq 380 m“ einzugehen.

4.4.2.3.2 Ergebnisse der Wirksamkeitsanalysen

Die Studie erreichte ihr Ziel, die Überlegenheit von Riociguat 1,0-2,5 mg gegenüber Placebo in der Behandlung erwachsener Patienten mit PAH für den primären Endpunkt 6MWD nachzuweisen. Konsistent mit den Ergebnissen für den primären Endpunkt 6MWD hatte die Behandlung mit Riociguat auch gleichgerichtete, positive Effekte auf alle prädefinierten sekundären Endpunkte. Statistisch signifikant waren dabei die Effekte von Riociguat 1,0-2,5 mg auf die sekundären Endpunkte WHO-Funktionsklasse, Zeit bis zur klinischen Verschlechterung, Borg, LPH, PVR und NT-proBNP. Für den Endpunkt EQ-5D wurde für

die ITT-Population ein numerischer, nicht statistisch signifikanter Vorteil von Riociguat 1,0-2,5 mg gegenüber Placebo ermittelt (Tabelle 4-35).

Tabelle 4-35: Ergebnisse der Wirksamkeitsanalysen PATENT-1: Zusammenfassung

Endpunkt	Population	Riociguat 1,0-2,5 mg vs. Placebo LS MW-Differenz [95%-KI]	P-Wert	Positiver Effekt von Riociguat
Primärer Endpunkt				
6MWD	ITT	35,78 m [20,06; 51,51 m]	<0,0001 ^W	ja
Sekundäre patientenrelevante Wirksamkeitsendpunkte				
WHO FC	ITT	*	0,0033 ^W	ja
TTCW	ITT	*	0,0046 ^L	ja
Borg	ITT	-0,53 [-0,89; -0,17]	0,0022 ^W	ja
EQ-5D	ITT	0,062 [0,010; 0,114]	0,0663 ^W	ja
LPH	ITT	-6,17 [-9,79; -2,54]	0,0019 ^W	ja
Sekundäre, supportive Wirksamkeitsendpunkte				
PVR	mITT	-225,7 dyn·s·cm ⁻⁵ [-281,4; -170,1 dyn·s·cm ⁻⁵]	<0,0001 ^W	ja
NT-proBNP	mITT	-431,8 pg/mL [-781,5; -82,1 pg/mL]	<0,0001 ^W	Ja
<p>6MWD: Absolute Veränderung der 6MWD bis Woche 12 im Vergleich zum Ausgangswert WHO FC: Änderung der WHO-Funktionsklasse bis Woche 12 im Vergleich zum Ausgangswert TTCW: Zeit bis zur klinischen Verschlechterung in Studientagen Borg: Veränderung der Dyspnoe und des Ermüdungsempfindens gemäß Borg-Skala bis Woche 12 im Vergleich zum Ausgangswert EQ-5D: Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EQ-5D nach 12 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert LPH: Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß LPH-Fragebogen nach 12 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert PVR: Absolute Veränderung des PVR nach 12 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert NT-proBNP: Absolute Veränderung des Biomarkers NT-proBNP bis Woche 12 im Vergleich zum Ausgangswert mITT: Modifizierte ITT-Population LS MW: Least Squares Mittelwert KI: Konfidenzintervall, berechnet auf Grundlage des nachfolgend beschriebenen ANCOVA-Modells Berechnung der P-Werte für die Unterschiede zwischen Riociguat und Placebo nach 16 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert: ANCOVA-Modell mit dem Ausgangswert als Kovariate und dem Behandlungsarm sowie der Region (d.h. Nordamerika, Südamerika, Europa, China, und Asien/Pazifikregion) und dem Stratum als feste Effekte. Bei Signifikanz des ggf. nachfolgenden Shapiro-Wilk-Tests der Residuen auf Normalverteilung Durchführung eines stratifizierten Wilcoxon-Tests (s. W) zur formalen Bestimmung der statistischen Signifikanz. L: Stratifizierter Logrank-Test mit Kaplan-Meier-Schätzern der Anteile der Patienten mit dem entsprechenden Ereignis W: Stratifizierter Wilcoxon-Test nach Region und Stratum</p>				

* Gemischter kategorialer Endpunkt, für den keine Konfidenzintervalle berechnet werden können
Quelle: CSR 6MWD Tab. 9-2; WHO Tab. 9-10; TTCW Tab. 9-11; Borg Tab. 9-12; EQ-5D Tab. 9-13; LPH Tab. 9-15; PVR Tab. 9-7; NTproBNP Tab. 9-9 (2); 95%-KI-Werte finden sich im CSR-ASA (23)

Im Detail sind die Ergebnisse der prädefinierten Primär- und Sekundäranalysen für die Riociguat-1,0-2,5 mg-Gruppe und die Placebo-Gruppe in Tabelle 4-36 dargestellt. Es sind Ergebnisse nur für diejenigen prädefinierten Subgruppen zusammengestellt, für die es nach Maßgabe eines Interaktionstests einen Beleg (P -Wert $< 0,05$) oder einen Hinweis ($0,05 \leq P$ -Wert $< 0,2$) auf einen Subgruppeneffekt gibt (12).

Tabelle 4-36: Ergebnisse der Wirksamkeitsanalysen der Studie PATENT-1: Primär- und Sekundäranalysen für die Riociguat 1,0-2,5 mg-Gruppe und die Placebo-Gruppe

Population	Placebo				Riociguat				Riociguat vs. Plc	
Endpunkt "Absolute Veränderung der 6MWD [m] bis Woche 12 im Vergleich zum Ausgangswert"										
	N	Ausgangswert MW (SD)	Letzte Visite MW (SD)	LS MW Absolute Veränderung	N	Ausgangswert MW (SD)	Letzte Visite MW (SD)	LS MW Absolute Veränderung	LS MW- Differenz [95%-KI]	P-Wert
ITT	126	367,8 (74,6)	362,2 (122,4)	-4,45	254	361,4 (67,7)	391,0 (93,1)	31,34	35,78 [20,06; 51,51]	<0,0001 ^A <0,0001 ^W
Endpunkt "Absolute Veränderung der 6MWD [m] bis Woche 12 im Vergleich zum Ausgangswert" – Subgruppenergebnisse										
Subgruppen	N	Ausgangswert MW (SD)	Letzte Visite MW (SD)	MW Absolute Veränderung	N	Ausgangswert MW (SD)	Letzte Visite MW (SD)	MW Absolute Veränderung	LS MW- Differenz [95%-KI]	
WHO-Funktionsklasse-Ausgangswert (P-Wert Interaktionstest = 0,0049)										
WHO FC I/II	64	393,7 (59,2)	411,2 (87,7)	17,5	113	390,8 (51,2)	420,7 (78,0)	30,0	12,1 [-8,1; 32,4]	
WHO FC III/IV	61	340,7 (80,4)	310,5 (133,6)	-30,2	141	337,9 (70,2)	367,2 (97,5)	29,3	59,7 [36,4; 83,0]	
Kombination Vorbehandlungsstatus und WHO-Funktionsklasse-Ausgangswert (P-Wert Interaktionstest = 0,0347)										
Vorbehandelt und WHO FC I/II	25	406,2 (42,0)	426,8 (85,9)	20,6	45	386,5 (58,7)	415,5 (79,2)	29,0	8,4 [-23,0; 39,8]	
Vorbehandelt und WHO FC III/IV	34	354,9 (76,3)	329,8 (129,9)	-25,1	86	335,4 (67,6)	361,6 (93,7)	26,2	54,2 [26,7; 81,6]	
Therapie-naiv und WHO FC I/II	39	385,7 (67,3)	401,2 (88,5)	15,5	68	393,6 (45,9)	424,1 (77,6)	30,6	16,4 [-10,9; 43,8]	
Therapie-naiv und WHO FC III/IV	27	322,8 (83,3)	286,1 (136,7)	-36,7	55	341,7 (74,6)	375,9 (103,4)	34,1	71,7 [29,8; 113,6]	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Population	Placebo				Riociguat				Riociguat vs. Plc
Endpunkt "Absolute Veränderung der 6MWD [m] bis Woche 12 im Vergleich zum Ausgangswert" – Subgruppenergebnisse (Forts.)									
Subgruppen	N	Ausgangswert MW (SD)	Letzte Visite MW (SD)	MW Absolute Veränderung	N	Ausgangswert MW (SD)	Letzte Visite MW (SD)	MW Absolute Veränderung	LS MW- Differenz [95%-KI]
Vorbehandlungsmedikation (<i>P</i> -Wert Interaktionstest = 0,0835)									
Vorbehandelt mit ERA	54	378,9 (63,7)	378,5 (116,6)	-0,4	113	355,5 (69,0)	378,1 (87,5)	22,6	25,9 [5,3; 46,5]
Vorbehandelt mit Prostanoiden	7	355,0 (95,0)	314,9 (143,6)	-40,1	20	334,3 (65,6)	390,0 (115,5)	55,7	101,3 [26,5; 176,0]
6MWD-Ausgangswert - Schwellenwert 320 m (<i>P</i> -Wert Interaktionstest = 0,1473)									
6MWD < 320 m	27	246,4 (52,7)	218,7 (119,9)	-27,7	67	269,7 (41,6)	299,4 (76,4)	29,8	57,3 [20,5; 94,2]
6MWD ≥ 320 m	99	400,8 (34,7)	401,3 (89,9)	0,5	187	394,3 (38,8)	423,8 (74,9)	29,5	29,1 [11,7; 46,6]
6MWD-Ausgangswert - Schwellenwert 380 m (<i>P</i> -Wert Interaktionstest = 0,1081)									
6MWD < 380 m	53	299,4 (67,4)	279,0 (122,4)	-20,5	139	312,8 (52,2)	342,1 (82,8)	29,3	49,5 [25,2; 73,8]
6MWD ≥ 380 m	73	417,4 (21,5)	422,6 (80,0)	5,2	115	420,1 (22,9)	450,1 (67,1)	29,9	25,0 [4,4; 45,6]
Alter (<i>P</i> -Wert Interaktionstest = 0,1164)									
Alter < 65 Jahre	94	388,1 (55,0)	394,2 (101,7)	6,0	188	373,1 (62,0)	407,4 (90,9)	34,3	27,3 [8,1; 46,4]
Alter ≥ 65 Jahre	32	307,9 (91,9)	268,3 (131,1)	-39,7	66	328,0 (72,5)	344,3 (83,4)	16,2	54,8 [30,2; 79,4]

Population	Placebo			Riociguat			Riociguat vs. Plc		
Endpunkt "Änderung der WHO-Funktionsklasse bis Woche 12 im Vergleich zum Ausgangswert"									
	Ausgangswert Pat. mit FC	Letzte Visite Pat. mit FC	Pat. mit Δ FC -2 FC	Ausgangswert Pat. mit FC	Letzte Visite Pat. mit FC	Pat. mit Δ FC -2 FC	*	P-Wert	
	I	I	-1 FC	I	I	-1 FC			
	II	II	±0 FC	II	II	±0 FC			
N	III	III	+1 FC	III	III	+1 FC			
	IV	IV	+2 FC	IV	IV	+2 FC			
	N (%)	V (Tod) N (%)	+3 FC N (%)	N (%)	V (Tod) N (%)	+3 FC N (%)			
ITT	125	4 (3,2%) 60 (48,0%) 58 (46,4%) 3 (2,4%)	5 (4,0%) 62 (49,6%) 51 (40,8%) 4 (3,2%) 3 (2,4%)	0 (0,0%) 18 (14,4%) 89 (71,2%) 15 (12,0%) 3 (2,4%) 0 (0,0%)	254	5 (2,0%) 108 (42,5%) 140 (55,1%) 1 (0,4%)	11 (4,3%) 142 (55,9%) 98 (38,6%) 1 (0,4%) 2 (0,8%)	1 (0,4%) 52 (20,5%) 192 (75,6%) 7 (2,8%) 1 (0,4%) 1 (0,4%)	0,0033 ^W
Endpunkt: "Zeit bis zur klinischen Verschlechterung in Studientagen"									
	Patienten mit ... A0. mindestens einem relevanten Ereignis A1. Krankenhauseinweisung wegen der PH A2. neuer/geänderter PH-spezifischer Therapie A3. Anhaltende Verringerung der 6MWD wegen der PH A4. Anhaltende Verschlechterung der FC wegen der PH A5. Tod N (%) [Zeit bis zum relevanten Ereignis in Studientagen]			Patienten mit ... A0. mindestens einem relevanten Ereignis A1. Krankenhauseinweisung wegen der PH A2. neuer/geänderter PH-spezifischer Therapie A3. Anhaltende Verringerung der 6MWD wegen der PH A4. Anhaltende Verschlechterung der FC wegen der PH A5. Tod N (%) [Zeit bis zum relevanten Ereignis in Studientagen]			*	P-Wert	
ITT	126	A0. 8 (6,3%) A1. 4 (3,2%) [5, 28, 45, 46] A2. 5 (4,0%) [5, 44, 49, 53, 57] A3. 2 (1,6%) [27, 43] A4. 1 (0,8%) [43] A5. 3 (2,4%) [5, 8, 63]	254	A0. 3 (1,2%) A1. 1 (0,4%) [45] A2. 1 (0,4%) [51] A3. 1 (0,4%) [28] A4. 0 (0,0%) A5. 2 (0,8%) [8, 55]	0,0046 ^L 0,0285 ^M				
*Für die gemischten kategorialen Endpunkte „Änderung der WHO-Funktionsklasse“ und „Zeit bis zur klinischen Verschlechterung“ sind keine LS MW-Differenzen berechenbar.									

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Population	Placebo				Riociguat				Riociguat vs. Plc	
Endpunkt „Veränderung der Dyspnoe und des Ermüdungsempfindens gemäß Borg-Skala bis Woche 12 im Vergleich zum Ausgangswert“										
	N	Ausgangswert MW (SD)	Letzte Visite MW (SD)	MW Absolute Veränderung	N	Ausgangswert MW (SD)	Letzte Visite MW (SD)	MW Absolute Veränderung	LS MW- Differenz [95%-KI]	P-Wert
ITT	126	3,94 (2,45)	4,04 (2,62)	0,09	254	3,94 (2,24)	3,50 (2,16)	-0,44	-0,53 [-0,89; -0,17]	0,0022 ^w
Endpunkt „Veränderung der Dyspnoe und des Ermüdungsempfindens gemäß Borg-Skala bis Woche 12 im Vergleich zum Ausgangswert“ – Subgruppenergebnisse										
Subgruppen	N	Ausgangswert MW (SD)	Letzte Visite MW (SD)	MW Absolute Veränderung	N	Ausgangswert MW (SD)	Letzte Visite MW (SD)	MW Absolute Veränderung	LS MW- Differenz [95%-KI]	
6MWD-Ausgangswert - Schwellenwert 380 m (P-Wert Interaktionstest = 0,0283)										
6MWD < 380 m	53	4,65 (2,83)	5,08 (2,96)	0,42	139	4,43 (2,20)	3,95 (2,30)	-0,49	-0,99 [-1,61; -0,37]	
6MWD ≥ 380 m	73	3,43 (2,00)	3,28 (2,06)	-0,15	115	3,34 (2,15)	2,97 (1,86)	-0,37	-0,26 [-0,65; 0,14]	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Population	Placebo				Riociguat				Riociguat vs. Plc	
Endpunkt „Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EQ-5D-Index nach 12 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert“										
	N	Ausgangswert MW (SD)	Letzte Visite MW (SD)	LS MW Absolute Veränderung	N	Ausgangswert MW (SD)	Letzte Visite MW (SD)	LS MW Absolute Veränderung	LS MW- Differenz [95%-KI]	P-Wert
ITT	124	0,684 (0,244)	0,652 (0,334)	-0,032	253	0,678 (0,239)	0,711 (0,253)	0,033	0,062 [0,010; 0,114]	0,0197 ^A 0,0663 ^W
Endpunkt „Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EQ-5D-Index nach 12 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert“ – Subgruppenergebnisse										
Subgruppen	N	Ausgangswert MW (SD)	Letzte Visite MW (SD)	MW Absolute Veränderung	N	Ausgangswert MW (SD)	Letzte Visite MW (SD)	MW Absolute Veränderung	LS MW- Differenz [95%-KI]	
WHO-Funktionsklasse-Ausgangswert (P-Wert Interaktionstest = 0,0075)										
WHO FC I/II	63	0,749 (0,188)	0,771 (0,176)	0,022	113	0,741 (0,201)	0,759 (0,234)	0,019	-0,006 [-0,064; 0,051]	
WHO FC III/IV	60	0,610 (0,273)	0,522 (0,407)	-0,088	140	0,627 (0,256)	0,671 (0,261)	0,044	0,140 [0,056; 0,224]	
Kombination Vorbehandlungsstatus und WHO-Funktionsklasse-Ausgangswert (P-Wert Interaktionstest = 0,0168)										
Vorbehandelt und WHO FC I/II	25	0,763 (0,184)	0,748 (0,172)	-0,015	45	0,756 (0,177)	0,800 (0,150)	0,044	0,054 [-0,021; 0,129]	
Vorbehandelt und WHO FC III/IV	34	0,682 (0,236)	0,605 (0,410)	-0,077	85	0,612 (0,262)	0,669 (0,249)	0,057	0,111 [0,010; 0,212]	
Therapie-naiv und WHO FC I/II	38	0,740 (0,192)	0,785 (0,179)	0,046	68	0,730 (0,217)	0,732 (0,274)	0,002	-0,046 [-0,126; 0,033]	
Therapie-naiv und WHO FC III/IV	26	0,517 (0,295)	0,413 (0,385)	-0,103	55	0,651 (0,247)	0,675 (0,281)	0,024	0,215 [0,066; 0,364]	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Population	Placebo			Riociguat			Riociguat vs. Plc		
Endpunkt „Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EQ-5D-Index nach 12 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert“ – Subgruppenergebnisse (Forts.)									
Subgruppen	N	Ausgangswert MW (SD)	Letzte Visite MW (SD)	MW Absolute Veränderung	N	Ausgangswert MW (SD)	Letzte Visite MW (SD)	MW Absolute Veränderung	LS MW- Differenz [95%-KI]
6MWD-Ausgangswert - Schwellenwert 320 m (P-Wert Interaktionstest = 0,0004)									
6MWD < 320 m	27	0,493 (0,341)	0,362 (0,492)	-0,131	66	0,602 (0,250)	0,661 (0,225)	0,058	0,246 [0,109; 0,384]
6MWD ≥ 320 m	97	0,737 (0,177)	0,733 (0,218)	-0,004	187	0,704 (0,230)	0,728 (0,260)	0,024	0,014 [-0,038; 0,067]
Vorbehandlungsmedikation (P-Wert Interaktionstest = 0,1141)									
Vorbehandelt mit ERA	54	0,730 (0,206)	0,696 (0,283)	-0,035	112	0,680 (0,231)	0,716 (0,222)	0,036	0,049 [-0,020; 0,117]
Vorbehandelt mit Prostanoiden	7	0,668 (0,306)	0,530 (0,625)	-0,138	20	0,582 (0,307)	0,721 (0,266)	0,139	0,263 [-0,002; 0,529]
6MWD-Ausgangswert - Schwellenwert 380 m (P-Wert Interaktionstest = 0,0554)									
6MWD < 380 m	52	0,591 (0,316)	0,529 (0,425)	-0,061	138	0,652 (0,231)	0,691 (0,261)	0,040	0,130 [0,038; 0,222]
6MWD ≥ 380 m	72	0,751 (0,141)	0,741 (0,211)	-0,010	115	0,709 (0,247)	0,734 (0,242)	0,025	0,020 [-0,035; 0,075]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Population	Placebo				Riociguat				Riociguat vs. Plc	
Endpunkt „Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß LPH-Fragebogen nach 12 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert“										
	N	Ausgangswert MW (SD)	Letzte Visite MW (SD)	LS MW Absolute Veränderung	N	Ausgangswert MW (SD)	Letzte Visite MW (SD)	LS MW Absolute Veränderung	LS MW- Differenz [95%-KI]	P-Wert
ITT	122	41,64 (23,16)	42,00 (25,87)	0,55	247	42,43 (22,08)	36,44 (21,24)	-5,62	-6,17 [-9,79; -2,54]	0,0009 ^A 0,0019 ^W
Endpunkt „Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß LPH-Fragebogen nach 12 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert“ – Subgruppenergebnis										
Subgruppen	N	Ausgangswert MW (SD)	Letzte Visite MW (SD)	MW Absolute Veränderung	N	Ausgangswert MW (SD)	Letzte Visite MW (SD)	MW Absolute Veränderung	LS MW- Differenz [95%-KI]	
6MWD-Ausgangswert - Schwellenwert 320 m (P-Wert Interaktionstest = 0,0483)										
6MWD < 320 m	26	49,50 (23,84)	55,25 (28,01)	5,75	64	48,04 (22,58)	40,60 (21,30)	-7,44	-13,64 [-21,63; -5,65]	
6MWD ≥ 320 m	96	39,51 (22,63)	38,41 (24,18)	-1,10	183	40,47 (21,62)	34,99 (21,08)	-5,49	-4,08 [-8,12; -0,05]	
WHO-Funktionsklasse-Ausgangswert (P-Wert Interaktionstest = 0,1432)										
WHO FC I/II	62	35,56 (23,78)	34,31 (22,33)	-1,24	110	36,80 (23,17)	32,13 (20,09)	-4,68	-2,98 [-7,60; 1,64]	
WHO FC III/IV	59	47,79 (21,04)	49,53 (27,07)	1,74	137	46,95 (20,12)	39,90 (21,57)	-7,05	-9,01 [-14,52; -3,50]	
6MWD-Ausgangswert - Schwellenwert 380 m (P-Wert Interaktionstest = 0,0652)										
6MWD < 380 m	52	46,94 (23,20)	51,05 (26,71)	4,11	132	46,52 (21,42)	40,21 (21,41)	-6,31	-10,56 [-16,35; -4,77]	
6MWD ≥ 380 m	70	37,70 (22,49)	35,27 (23,20)	-2,43	115	37,74 (21,98)	32,11 (20,28)	-5,63	-3,19 [-7,62; 1,24]	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Population	Placebo				Riociguat				Riociguat vs. Plc	
Endpunkt „Absolute Veränderung des PVR [dyn·s·cm ⁻⁵] nach 12 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert“										
	N	Ausgangswert MW (SD)	Letzte Visite MW (SD)	LS MW Absolute Veränderung	N	Ausgangswert MW (SD)	Letzte Visite MW (SD)	LS MW Absolute Veränderung	LS MW- Differenz [95%-KI]	P-Wert
mITT	107	834,1 (476,7)	825,2 (512,0)	10,4	232	791,0 (452,6)	567,7 (339,9)	-215,3	-225,7 [-281,4; -170,1]	<0,0001 ^A <0,0001 ^W
Endpunkt „Absolute Veränderung des PVR [dyn·s·cm ⁻⁵] nach 12 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert“ – Subgruppenergebnisse										
Subgruppen	N	Ausgangswert MW (SD)	Letzte Visite MW (SD)	MW Absolute Veränderung	N	Ausgangswert MW (SD)	Letzte Visite MW (SD)	MW Absolute Veränderung	LS MW- Differenz [95%-KI]	
Ethnizität (P-Wert Interaktionstest = 0,0001)										
Kaukasier	63	699,8 (440,8)	653,4 (427,9)	-46,3	148	665,2 (354,1)	493,6 (291,8)	-171,6	-135,0 [-193,5; -76,5]	
Nicht-Kaukasier	44	1026,3 (464,6)	1071,1 (526,5)	44,7	84	1012,6 (519,7)	698,2 (379,1)	-314,3	-363,9 [-470,9; -257,0]	
Region (P-Wert Interaktionstest = 0,0005)										
Nordamerika	8	617,4 (302,3)	556,6 (305,5)	-60,8	21	580,2 (307,6)	440,4 (226,0)	-139,9	-90,3 [-201,1; 20,5]	
Südamerika	13	897,6 (484,1)	809,5 (377,3)	-88,1	21	873,1 (336,5)	722,6 (335,1)	-150,5	-72,7 [-266,6; 121,1]	
Europa	48	697,6 (454,9)	658,3 (453,4)	-39,3	107	657,6 (363,1)	466,9 (277,9)	-190,7	-162,6 [-228,2; -97,0]	
China	21	1154,2 (511,2)	1237,4 (598,4)	83,2	41	1231,6 (541,6)	852,7 (418,2)	-378,9	-435,0 [-620,2; -249,9]	
Asien-Pazifik	17	877,3 (369,1)	925,4 (429,3)	48,1	42	765,0 (397,8)	532,4 (267,3)	-232,6	-326,3 [-456,8; -195,9]	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Population	Placebo				Riociguat				Riociguat vs. Plc	
Endpunkt „Absolute Veränderung des PVR [dyn·s·cm⁻⁵] nach 12 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert“ – Subgruppenergebnisse (Forts.)										
Subgruppen	N	Ausgangswert MW (SD)	Letzte Visite MW (SD)	MW Absolute Veränderung	N	Ausgangswert MW (SD)	Letzte Visite MW (SD)	MW Absolute Veränderung	LS MW- Differenz [95%-KI]	
Alter (<i>P</i> -Wert Interaktionstest = 0,1704)										
Alter < 65 Jahre	83	893,1 (502,4)	876,0 (531,5)	-17,2	172	863,1 (493,0)	608,4 (365,8)	-254,7	-246,9 [-314,3; -179,4]	
Alter ≥ 65 Jahre	24	629,7 (302,3)	649,5 (399,4)	19,8	60	584,3 (197,5)	451,0 (214,1)	-133,4	-158,4 [-250,1; -66,6]	
Endpunkt „Absolute Veränderung des Biomarkers NT-proBNP [pg/mL] bis Woche 12 im Vergleich zum Ausgangswert“										
	N	Ausgangswert MW (SD)	Letzte Visite MW (SD)	LS MW Absolute Veränderung	N	Ausgangswert MW (SD)	Letzte Visite MW (SD)	LS MW Absolute Veränderung	LS MW- Differenz [95%-KI]	<i>P</i> -Wert
mITT	10 6	1228,1 (1774,9)	1460,5 (2242,3)	94,6	228	1026,7 (1799,2)	828,8 (2492,7)	-337,3	-431,8 [-781,5; -82,1]	0,0157 ^A <0,0001 ^W
<p>Berechnung der 95%-KI auf Grundlage des nachfolgend beschriebenen ANCOVA-Modells</p> <p>Berechnung der <i>P</i>-Werte für die Unterschiede zwischen Riociguat und Placebo nach 12 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert:</p> <p>A: ANCOVA-Modell mit dem Ausgangswert als Kovariate und dem Behandlungsarm sowie der Region (d.h. Nordamerika, Südamerika, Europa, China, und Asien-Pazifik) und dem Stratum als feste Effekte. Bei Signifikanz des ggf. nachfolgenden Shapiro-Wilk-Tests der Residuen auf Normalverteilung Durchführung eines stratifizierten Wilcoxon-Tests (s. W) zur formalen Bestimmung der statistischen Signifikanz.</p> <p>L: Stratifizierter Logrank-Test mit Kaplan-Meier-Schätzern der Anteile der Patienten mit dem entsprechenden Ereignis</p> <p>M: Stratifizierter Mantel-Haenszel-Test nach Region und Stratum</p> <p>W: Stratifizierter Wilcoxon-Test nach Region und Stratum</p> <p>Für Subgruppen wurden keine <i>P</i>-Werte berechnet.</p> <p>Plc: Placebo</p> <p>Quellen: 6MWD: CSR Tab. 9-2; 14.2.2/1; 14.2.2/2; 14.2.5/2 (2); CSR-ASA Tab. 17/1; Fig. 17/1 (23) // WHO: CSR Tab. 9-10; 14.2.3/25 // TTCW: CSR Tab. 9-11; 14.2.3/30; Borg: CSR Tab. 9-12; 14.2.3/35; 14.2.5/7 (2); CSR-ASA Tab. 17/4; Fig. 17/4 (23) // EQ-5D: CSR Tab. 9-13; 9-14; 14.2.3/43; 14.2.3/46; 14.2.4/61; 14.2.5/8 (2); CSR-ASA Tab. 17/6; Fig. 17/6 (23) // LPH: CSR Tab. 9-15; 14.2.3/55; 14.2.5/9 (2); CSR-ASA Tab. 17/7; Fig. 17/7 (23) // PVR: CSR Tab. 9-7; Tab. 14.2.3/1; 14.2.3/2; Tab. 14.2.5/3 (2); CSR-ASA Tab. 17/3; Fig. 17/3 (23) // NTproBNP: CSR Tab. 9-9; 14.2.3/13; 14.2.3/14 (2)</p>										

4.4.2.3.2.1 Primärer Endpunkt 6MWD

Bis Woche 12 zeigte sich für die 6MWD in der Riociguat-1,0-2,5 mg-Gruppe eine Verbesserung von durchschnittlich 31,34 m (Least Squares, LS) gegenüber einer Verschlechterung in der Placebo-Gruppe von -4,45 m (LS) im Vergleich zum Ausgangswert. Der geschätzte Behandlungsunterschied zwischen diesen Gruppen war statistisch signifikant ($P < 0,0001$) und betrug 35,78 m (LS MW-Differenz, 95%-KI 20,06; 51,51 m) (Tabelle 4-36). Somit lag die Mittelwertdifferenz über der durch eine Kombination von verteilungs- und ankerbasierten Methoden speziell für PAH-Patienten berechneten Minimal Important Difference (MID) von 33 m (24) und war damit klinisch relevant. Die Patienten unter Riociguat erfuhren also eine „spürbare Linderung der Erkrankung“, was als deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne des 5. Kapitel § 3 Absatz 1 Verfo G-BA gewertet wird.

Nach Maßgabe der Interaktionstests gab es Belege für eine Effektmodifikation durch die Merkmale WHO-Funktionsklasse-Ausgangswert (P -Wert Interaktionstest = 0,0049) und die Kombination Vorbehandlungsstatus und WHO-Funktionsklasse-Ausgangswert (P -Wert Interaktionstest = 0,0347). Mit einem geschätzten, statistisch signifikanten Behandlungsvorteil gegenüber Placebo von 59,7 m (LS MW-Differenz, 95%-KI 36,4; 83,0 m) profitierten Patienten der WHO FC III oder IV deutlich mehr von Riociguat als Patienten der WHO FC I oder II, für die ein geschätzter, numerischer Vorteil von 12,1 m (LS MW-Differenz, 95%-KI -8,1; 32,4 m) gegenüber Placebo ermittelt wurde. Dieser Effekt war unabhängig vom Vorbehandlungsstatus der Patienten, da sowohl vorbehandelte als auch Therapie-naive Patienten der WHO FC III oder IV deutlich mehr von Riociguat profitierten (LS MW-Differenz 54,2 m, 95%-KI 26,7; 81,6 m, bzw. 71,7 m, 95%-KI 29,8; 113,6 m) als vorbehandelte und Therapie-naive Patienten der WHO FC I oder II (LS MW-Differenz 8,4 m, 95%-KI -23,0; 39,8 m, bzw. 16,4 m, 95%-KI -10,9; 43,8 m). Zudem ergab der Interaktionstest für das Merkmal Vorbehandlungsstatus keinen Hinweis auf einen Subgruppeneffekt (P -Wert Interaktionstest = 0,8036).

Hinweise auf einen Subgruppeneffekt gab es für die Subgruppen 6MWD-Ausgangswert < 320 m / 6MWD-Ausgangswert ≥ 320 m (P -Wert Interaktionstest = 0,1473) und 6MWD-Ausgangswert < 380 m / 6MWD-Ausgangswert ≥ 380 m (P -Wert Interaktionstest = 0,1081). Konsistent mit den Subgruppenergebnissen der nach WHO-Funktionsklasse stratifizierten Patienten profitierten Patienten mit einer geringeren körperlichen Belastungsfähigkeit, d.h. mit einem 6MWD-Ausgangswert < 320 m, bzw. < 380 m, mehr von Riociguat (LS MW-Differenz 57,3 m, 95%-KI 20,5; 94,2 m, bzw. 49,5 m, 95%-KI 25,2; 73,8 m) als stärker belastbare Patienten (LS MW-Differenz 29,1 m, 95%-KI 11,7; 46,6 m, bzw. 25,0 m, 95%-KI 4,4; 45,6 m).

Unterstützt wird dieser Befund durch den Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter (P -Wert Interaktionstest = 0,1164). Der für mindestens 65 Jahre alte Patienten ermittelte größere Effekt (LS MW-Differenz 54,8 m, 95%-KI 30,2; 79,4 m vs. 27,3 m, 95%-KI 8,1; 46,4 m) ist konsistent mit den Ergebnissen für Patienten mit geringerer körperlicher Belastungsfähigkeit, da die älteren Patienten niedrigere 6MWD-Ausgangswerte

hatten als die jüngeren (Alter < 65 Jahre: Riociguat-1,0-2,5 mg-Gruppe 373,1 m, Placebo-Gruppe 388,1 m; Alter ≥ 65 Jahre: Riociguat-1,0-2,5 mg-Gruppe 328,0 m, Placebo-Gruppe 307,9 m).

Zur Bewertung des Einflusses fehlender Daten und der Robustheit der primären Analyse wurden nach Maßgabe aktueller Empfehlungen der EMA (25) Sensitivitätsanalysen unter Anwendung weiterer Verfahren für den Umgang mit fehlenden Daten durchgeführt. Dazu zählten ein Mixed-Effect Models for Repeated Measures (MMRM)-Ansatz unter Zuhilfenahme diverser Varianz-Kovarianzmatrizen sowie multiple Imputationen, bei denen mit festen oder zunehmenden Abzügen vom Gruppendurchschnitt der Erkenntnis beim „Blinded Review“ Rechnung getragen wurde, dass Studienabbrecher tendenziell schlechtere Ergebnisse erzielten als Patienten, die die Studie planmäßig beendeten. Zur adäquaten Behandlung von Ausreißern wurde zudem eine robuste ANCOVA mit Huber-Schätzung durchgeführt. (Tabelle 4-37)

Tabelle 4-37: Sensitivitätsanalysen zur absoluten Veränderung der 6MWD [m] bis Woche 12 im Vergleich zum Ausgangswert

Analyse	Geschätzter Behandlungsunterschied [m] Riociguat 1,0-2,5 mg - Placebo	95%-KI [m]
Mixed-Effect Models for Repeated Measures (MMRM)	30,02	[16,11; 43,94]
Multiple Imputation – Fester Abzug: Riociguat 1,0-2,5 mg –60 m und Placebo –60 m	33,10	[18,49; 47,71]
Multiple Imputation – Zunehmender Abzug: Riociguat 1,0-2,5 mg –20 m und Placebo –20 m pro Visite	35,03	[20,49; 49,57]
Multiple Imputation – Fester Abzug: Riociguat 1,0-2,5 mg –60 m und Placebo –0 m	26,31	[12,32; 40,30]
Multiple Imputation – Zunehmender Abzug: Riociguat 1,0-2,5 mg –20 m und Placebo –0 m pro Visite	27,16	[13,36; 40,96]
Robuste ANCOVA mit Huber-Schätzung	30,00	[18,91; 41,10]
Quelle: CSR Tab. 9-4 (2)		

Alle Sensitivitätsberechnungen bestätigen die Ergebnisse der primären Analysen, so dass eine mögliche Verzerrung des Effektes unwahrscheinlich ist. Die unteren Limits der 95%-KI lagen immer deutlich über 0 m, was als Beleg für einen methodenunabhängigen Behandlungseffekt zu werten ist.

Multiple Imputationen mit festen oder zunehmenden Abzügen in gleicher Höhe für beide Behandlungsgruppen ergaben geschätzte Behandlungsunterschiede von 33,10 m (95%-

KI 18,49; 47,71 m, fester Abzug), bzw. 35,03 m (95%-KI 20,49; 49,57 m, zunehmender Abzug) zugunsten von Riociguat 1,0-2,5 mg. Diese Ergebnisse waren nahezu identisch mit den Ergebnissen der Primäranalyse (LS MW-Differenz 35,78 m, 95%-KI 20,06; 51,51). Selbst mit sehr konservativen Modellen, in denen es lediglich für die Riociguat-1,0-2,5 mg-Gruppe Abzüge gab, wurden deutlich positive Effekte für Riociguat 1,0-2,5 mg berechnet (26,31 m, 95%-KI 12,32; 40,30 m, fester Abzug, bzw. 27,16 m, 95%-KI 13,36; 40,96 m, zunehmender Abzug).

Nach dem MMRM-Ansatz und der robusten ANCOVA mit Huber-Schätzung ergaben sich im Vergleich mit der primären Analyse etwas geringere Behandlungseffekte von 30,02 m (95%-KI 16,11; 43,94 m) und 30,00 m (95%-KI 18,91; 41,10 m). Dieser Befund ist dadurch zu erklären, dass bei diesen beiden Verfahren das Ausscheiden von Patienten mit erheblicher Verschlechterung oder *worst case* Imputationen nicht so sehr ins Gewicht fällt wie bei den anderen Verfahren. Der Anteil von Patienten, die die Studie nicht planmäßig beendeten, war in der Placebo-Gruppe (12,6%) größer als in der Riociguat-1,0-2,5 mg-Gruppe (6,7%), zudem war die zuletzt gemessene 6MWD bei Studienabbruchern aus der Placebo-Gruppe kleiner als bei Studienabbruchern aus der Riociguat-1,0-2,5 mg-Gruppe.

Ergebnisse von *a priori* definierten Responderanalysen bestätigten die klinische Relevanz der beobachteten Effekte. Prädefiniertes Responsekriterium war eine Verbesserung der 6MWD um mindestens 40 m gegenüber dem Ausgangswert. Dieser Wert ist nahezu identisch mit der lediglich verteilungsbasiert für PAH-Patienten ermittelten klinisch relevanten Änderung (MID) (26) von 41 m und deutlich höher als die durch eine Kombination von verteilungs- und ankerbasierten Methoden für PAH-Patienten berechnete MID von 33 m (24), so dass das Responsekriterium dem aktuellen Stand der Wissenschaft entspricht. In Tabelle 4-38 sind nur Ergebnisse für diejenigen Subgruppen zusammengestellt, für die es nach Maßgabe des Interaktionstests einen Beleg (P -Wert $\leq 0,05$) für einen Subgruppeneffekt gibt.

Die Analysen für die ITT-Population ergaben, dass in der Riociguat-1,0-2,5 mg-Gruppe statistisch signifikant ($P = 0,0001$) mehr Responder waren (42,9%) als in der Placebo-Gruppe (23,0%; OR 2,514, 95%-KI 1,550; 4,078; RR 1,865, 95%-KI 1,315; 2,644; ARR 0,199, 95%-KI 0,104; 0,294) (Tabelle 4-38). Die Responderanalysen bestätigen somit die „für die Patienten und Patientinnen spürbare Linderung der Erkrankung“.

Konsistent mit den oben beschriebenen Ergebnissen der Primäranalysen lieferten Interaktionstests wiederum Belege für eine Effektmodifikation durch die Merkmale WHO-Funktionsklasse-Ausgangswert (P -Wert Interaktionstest = 0,0402) und die Kombination Vorbehandlungsstatus und WHO-Funktionsklasse-Ausgangswert (P -Wert Interaktionstest = 0,0326).

In der Subgruppe WHO FC III oder IV gab es statistisch signifikant (P -Wert $< 0,0001$) mehr Responder als in der Placebo-Gruppe (44,0% vs. 14,8%, OR 4,534, 95%-KI 2,075; 9,909). Der gleichgerichtete Unterschied zwischen der Subgruppe WHO FC I oder II und Placebo war nicht statistisch signifikant. In Übereinstimmung mit den in Tabelle 4-36 dargestellten Ergebnissen der Subgruppenanalysen profitierten Patienten der WHO FC III oder IV deutlich

mehr von Riociguat (Vorbehandelt: 39,5% vs. 17,6%, OR 3,051, 95%-KI 1,143; 8,146; Therapie-naiv: 50,9% vs. 11,1%, OR 8,296, 95%-KI 2,235; 30,793) als Patienten der WHO FC I oder II. Therapie-naive Patienten der WHO FC I oder II hatten dabei unter Riociguat einen statistisch signifikanten ($P < 0,0266$) Vorteil gegenüber den Patienten unter Placebo (47,1% vs. 25,6%, OR 2,578, 95%-KI 1,088; 6,105), wohingegen vorbehandelte Patienten der WHO FC I oder II unter Riociguat keinen Vorteil gegenüber den Patienten unter Placebo hatten.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-38: Ergebnisse der Wirksamkeitsanalysen: Responderanalysen

Population Subgruppe	Placebo		Riociguat		Riociguat vs. Placebo			
	Total N	Verbessert N (%)	Total N	Verbessert N (%)	RR [95%-KI]	ARR [95%-KI]	OR [95%-KI]	OR P-Wert
Patienten mit einer Verbesserung der 6MWD um mindestens 40 m im Vergleich von Ausgangswert zu letzter Visite								
ITT	126	29 (23,0%)	254	109 (42,9%)	1,865 [1,315; 2,644]	0,199 [0,104; 0,294]	2,514 [1,550; 4,078]	0,0001
Patienten mit einer Verbesserung der 6MWD um mindestens 40 m im Vergleich von Ausgangswert zu letzter Visite – Subgruppenergebnisse								
WHO-Funktionsklasse-Ausgangswert (<i>P</i> -Wert Interaktionstest = 0,0402)								
WHO FC I/II	64	20 (31,3%)	113	47 (41,6%)			1,567 [0,820; 2,994]	0,1701
WHO FC III/IV	61	9 (14,8%)	141	62 (44,0%)			4,534 [2,075; 9,909]	< 0,0001
Kombination Vorbehandlungsstatus und WHO-Funktionsklasse-Ausgangswert (<i>P</i> -Wert Interaktionstest = 0,0326)								
Vorbehandelt und WHO FC I/II	25	10 (40,0%)	45	15 (33,3%)			0,750 [0,273; 2,064]	0,5783
Vorbehandelt und WHO FC III/IV	34	6 (17,6%)	86	34 (39,5%)			3,051 [1,143; 8,146]	0,0175
Therapie-naiv und WHO FC I/II	39	10 (25,6%)	68	32 (47,1%)			2,578 [1,088; 6,105]	0,0266
Therapie-naiv und WHO FC III/IV	27	3 (11,1%)	55	28 (50,9%)			8,296 [2,235; 30,793]	0,0002

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Population Subgruppe	Placebo		Riociguat		Riociguat vs. Placebo			
	Total N	Verbessert N (%)	Total N	Verbessert N (%)	RR [95%-KI]	ARR [95%-KI]	OR [95%-KI]	OR P-Wert
Patienten mit einer Verbesserung um mindestens eine Einheit auf der Borg-Skala im Vergleich von Ausgangswert zu letzter Visite								
ITT	126	35 (27,8%)	254	111 (43,7%)	1,573 [1,149; 2,154]	0,159 [0,060; 0,258]	2,018 [1,271; 3,202]	0,0023
Patienten mit einer Verbesserung des LPH-Summscores um mindestens 7 Punkte und einer Verbesserung des LPH-Teilscores für die emotionale Domäne des LPH-Fragebogens um mindestens 3 Punkte im Vergleich von Ausgangswert zu letzter Visite								
ITT	122	25 (20,5%)	246	75 (30,5%)	1,488 [1,000; 2,213]	0,100 [0,008; 0,192]	1,701 [1,015; 2,852]	0,0392
Patienten mit einer Verbesserung des LPH-Summscores um mindestens 7 Punkte und einer Verbesserung des LPH-Teilscores für die physische Domäne des LPH-Fragebogens um mindestens 3 Punkte im Vergleich von Ausgangswert zu letzter Visite								
ITT	122	28 (23,0%)	247	91 (36,8%)	1,605 [1,116; 2,310]	0,139 [0,043; 0,235]	1,958 [1,194; 3,212]	0,0063
Rel. Ereignis: Relevantes Ereignis, OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko, ARR: Absolute Risikoreduktion Dargestellt sind nur Ergebnisse für diejenigen Subgruppen, für die es nach Maßgabe des Interaktionstests einen Beleg für (P-Wert < 0,05) oder einen Hinweis (0,05 ≤ P-Wert < 0,2) auf einen Subgruppeneffekt gibt. RR und ARR wurden für Subgruppen nicht berechnet. Quelle: CSR-ASA Tab. 17/2, Tab. 17/5, Tab. 17/8, Tab. 17/9; Fig 1.1/1-Fig. 17/2 (23)								

4.4.2.3.2.2 Sekundäre Endpunkte

Konsistent mit den Ergebnissen für den primären Endpunkt 6MWD zeigte die Behandlung mit Riociguat 1,0-2,5 mg auch positive Effekte in Bezug auf alle prädefinierten sekundären Endpunkte. In der ITT-Population wurde für die patientenrelevanten Endpunkte WHO-Funktionsklasse, Zeit bis zur klinischen Verschlechterung, Borg und LPH ein statistisch signifikanter Unterschied zu Placebo zugunsten von Riociguat ermittelt (Tabelle 4-35). In Bezug auf den Endpunkt EQ-5D hatten Patienten unter Riociguat 1,0-2,5 mg einen numerischen Vorteil gegenüber Patienten unter Placebo. Auch anhand der supportiven, sekundären Endpunkte PVR und NT-proBNP konnten statistisch signifikante Vorteile von Riociguat 1,0-2,5 mg, wenngleich in einer mITT-Population, demonstriert werden (Tabelle 4-35).

WHO-Funktionsklasse

Für die WHO-Funktionsklasse wurde ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied ($P = 0,0033$) zwischen der Riociguat-1,0-2,5 mg-Gruppe und der Placebo-Gruppe zugunsten von Riociguat ermittelt (Tabelle 4-36).

Zu Behandlungsbeginn wurde für mehr als 90% der Patienten der ITT-Population in jedem Studienarm die WHO-Funktionsklasse II oder III zugeordnet, wobei in der Riociguat-1,0-2,5 mg-Gruppe mehr Patienten der Funktionsklasse III (55,1%) waren als in der Placebo-Gruppe (46,4%). Insgesamt zeigte die Analyse, dass in der Riociguat-1,0-2,5 mg-Gruppe deutlich mehr Patienten eine klinisch relevante Verbesserung ihrer Funktionsklasse erfuhren (20,9%) als eine Verschlechterung (3,6%). Dieses Verhältnis unterschied sich deutlich von demjenigen in der Placebo-Gruppe: Hier waren die Anteile an Patienten mit einer Verbesserung und mit einer Verschlechterung der Funktionsklasse gleich groß (jeweils 14,4%). Da jede Änderung der WHO-Funktionsklasse ein klinisch relevanter Effekt ist, der mit einer „für die Patientinnen und Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung“ einhergeht, wird dieser Befund als deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne des 5. Kapitel § 3 Absatz 1 VerfO G-BA gewertet.

Zeit bis zur klinischen Verschlechterung

Auch in Bezug auf die Zeit bis zur klinischen Verschlechterung gab es einen statistisch signifikanten Behandlungsvorteil ($P = 0,0046$) von Riociguat 1,0-2,5 mg (Tabelle 4-36). Statistisch signifikant ($P = 0,0285$) war der Effekt auch dann, wenn nur die Inzidenz der relevanten Ereignisse verglichen wurde. Aufgrund der Patientenrelevanz der einzelnen Komponenten dieses kombinierten Endpunktes (Abschnitt 4.4.2.2.1.2) ist dieser Unterschied klinisch relevant. In Anbetracht der unterschiedlichen Relevanz und Schwere der einzelnen Endpunktkomponenten wird dieser Effekt als eine „Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen der Erkrankung“, also als eine moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne des 5. Kapitel § 3 Absatz 1 VerfO G-BA gewertet.

Der Anteil an Patienten mit mindestens einem relevanten Ereignis war mit drei von 254 Patienten (1,2%) in der Riociguat-1,0-2,5 mg-Gruppe deutlich niedriger als in der

Placebo-Gruppe mit acht von 126 Patienten (6,3%). Hierbei traten die Ereignisse Herztransplantation, Lungentransplantation und Atriioseptostomie in keiner Behandlungsgruppe auf. Da für alle anderen relevanten, d.h. PH-bedingten Ereignisse Anzahl und Anteil der betroffenen Patienten in der Placebo-Gruppe stets höher waren als in der Riociguat-1,0-2,5 mg-Gruppe, fallen die Unterschiede in Relevanz und Schwere der Endpunktkomponenten bei der Bewertung der Ergebnisse zu diesem Endpunkt nicht ins Gewicht. Aufgrund der Studiendauer von 12 Wochen war nicht zu erwarten, dass relevante Unterschiede in Bezug auf die Gesamtmortalität zwischen der Riociguat-1,0-2,5 mg-Gruppe und der Placebo-Gruppe hätten aufgezeigt werden können (4). Gleichwohl gab es in der Placebo-Gruppe drei Todesfälle (2,4%) im Vergleich zu zwei Todesfällen (0,8%) in der Riociguat-1,0-2,5 mg-Gruppe.

Borg

Bis Woche 12 zeigte sich für den Borg-Wert ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen der Riociguat-1,0-2,5 mg-Gruppe und der Placebo-Gruppe ($P = 0,0022$, LS MW-Differenz $-0,53$, 95%-KI $-0,89$; $-0,17$) zugunsten von Riociguat (Tabelle 4-36).

Eine MID für die Veränderung des Borg-Skalenwertes wurde bisher nicht spezifisch für die PAH, wohl aber für die COPD ermittelt (27). Danach kann eine Änderung um eine Borg-Skaleneinheit als klinisch relevant angesehen werden. Da die statistisch signifikante Mittelwertdifferenz kleiner als eine Borg-Skaleneinheit war, wurde dieser Schwellenwert zur Überprüfung der klinischen Relevanz dieses Effekts in einer *post hoc* Responderanalyse als Responsekriterium verwendet.

Die Analyse ergab, dass es in der Riociguat-1,0-2,5 mg-Gruppe statistisch signifikant ($P = 0,0023$) mehr Responder gab (43,7%) als in der Placebo-Gruppe (27,8%; OR 2,018, 95%-KI 1,271; 3,202; RR 1,573, 95%-KI 1,149; 2,154; ARR 0,159, 95%-KI 0,060; 0,258) (Tabelle 4-38).

Da es in den Responderanalysen keinen Beleg für eine Effektmodifikation durch eines der prädefinierten Subgruppenmerkmale gab (Tabelle 4-34), waren die Ergebnisse der Gesamtpopulation ausschlaggebend. Dadurch war die klinische Relevanz des Effekts von Riociguat belegt und wird als deutliche Verbesserung des therapierlevanten Nutzens im Sinne des 5. Kapitel § 3 Absatz 1 VerfO G-BA gewertet, da er vom Patienten als „spürbare Linderung der Erkrankung“ wahrgenommen wird.

EQ-5D

Für den EQ-5D-Index zeigte sich in der ITT-Population bis Woche 12 bei Rücklaufquoten von 92,1% für die Riociguat-1,0-2,5 mg-Gruppe und 90,3% für die Placebo-Gruppe kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen der Riociguat-1,0-2,5 mg-Gruppe und der Placebo-Gruppe ($P = 0,0663$), Patienten unter Riociguat hatten jedoch einen numerischen Vorteil gegenüber Patienten unter Placebo (Tabelle 4-36).

Die Ausgangswerte waren weitgehend ähnlich. Bis Woche 12 stieg der EQ-5D-Index in der Riociguat-1,0-2,5 mg-Gruppe durchschnittlich um 0,033 an und sank dagegen in der Placebo-Gruppe um durchschnittlich 0,032 im Vergleich zum Ausgangswert, das entsprach einer LS MW-Differenz von 0,062 (95%-KI 0,010; 0,114).

Es gab einen Hinweis auf einen Subgruppeneffekt an der Schwelle zum Beleg für das Merkmal 6MWD-Ausgangswert – Schwellenwert 380 m (P -Wert Interaktionstest = 0,0554). Patienten mit einem 6MWD-Ausgangswert < 380 m, profitierten statistisch signifikant von Riociguat (LS MW-Differenz 0,130, 95%-KI 0,038; 0,222) im Vergleich zu Placebo. als Patienten mit einem 6MWD-Ausgangswert \geq 380 m (LS MW-Differenz 0,020, 95%-KI -0,035; 0,075).

Für den EQ-5D wurde noch keine PAH-spezifische MID publiziert. Jedoch wurde durch Sekundäranalyse von acht longitudinalen Studien mit elf verschiedenen Patientengruppen, u.a. COPD-Patienten, eine mittlere MID von 0,074 für den EQ-5D berechnet (28). Dieses Kriterium wurde in der Riociguat-1,0-2,5 mg-Gruppe knapp verfehlt, in der Subgruppe der Patienten unter Riociguat mit einem 6MWD-Ausgangswert < 380 m hingegen sehr deutlich erfüllt. Dies wird als deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne des 5. Kapitel § 3 Absatz 1 Verfo G-BA durch eine „Abschwächung schwerwiegender Symptome“ für Patienten mit einem 6MWD-Ausgangswert < 380 m angesehen.

LPH

Das PH-spezifische Lebensqualitätsinstrument LPH zeigte in der ITT-Population bis Woche 12 bei Rücklaufquoten von 94,7% für die Riociguat-1,0-2,5 mg-Gruppe und 91,8% für die Placebo-Gruppe einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen der Riociguat-1,0-2,5 mg-Gruppe und der Placebo-Gruppe zugunsten von Riociguat (P -Wert = 0,0019) auf (Tabelle 4-36). Bei sehr ähnlichen Ausgangswerten sank der LPH-Wert in der Riociguat-1,0-2,5 mg-Gruppe bis Woche 12 um durchschnittlich 5,62 (LS MW), was eine statistisch signifikante Verbesserung der Lebensqualität der Patienten unter Riociguat bedeutete. Der Wert in der Placebo-Gruppe stieg im selben Zeitraum um durchschnittlich 0,55 an (LS MW-Differenz -6,17, 95%-KI -9,79; -2,54).

Für den LPH wurden eine MID von sieben für den LPH-Gesamtscore und von jeweils drei für die emotionalen und physischen Domänen des LPH-Fragebogens bestimmt (13). Diese Schwellenwerte wurden als Responsekriterien in *post hoc* Responderanalysen der ITT-Gesamtpopulation und der prädefinierten Subgruppen eingesetzt, um die klinische Relevanz der statistisch signifikanten Mittelwertdifferenz zu überprüfen (Tabelle 4-38). In Bezug auf beide Responderkriterien gab es einen statistisch signifikanten Vorteil von Riociguat 1,0-2,5 mg gegenüber Placebo, wobei der Effekt nach Maßgabe der physischen Domäne größer war (36,8% Responder Riociguat vs. 23,0% Responder Placebo, P = 0,0063, OR 1,958, 95%-KI 1,194; 3,212) als nach der emotionalen Domäne (30,5% vs. 20,5%, P = 0,0392, OR 1,701, 95%-KI 1,015; 2,852) (Tabelle 4-38).

Da es in den Responderanalysen keinen Beleg für eine Effektmodifikation durch eines der prädefinierten Subgruppenmerkmale gab (Tabelle 4-34), waren die Ergebnisse der

Gesamtpopulation ausschlaggebend. Damit wird für Patienten unter Riociguat eine deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne des 5. Kapitel § 3 Absatz 1 Verfo G-BA durch eine „Abschwächung schwerwiegender Symptome“ konstatiert.

PVR

Auch für den supportiven, sekundären Endpunkt PVR wurde bis Woche 12, hier jedoch in einer mITT-Population, ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied ($P < 0.0001$) zwischen der Riociguat-1,0-2,5 mg-Gruppe und der Placebo-Gruppe zugunsten von Riociguat beobachtet (Tabelle 4-36).

Bei vergleichbaren Ausgangswerten nahm der PVR-Wert bis Woche 12 in der Riociguat-1,0-2,5 mg-Gruppe deutlich um $-215,3 \text{ dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ ab (LS MW), wohingegen er in der Placebo-Gruppe fast konstant ($10,4 \text{ dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$, LS MW) blieb. Das entspricht einer LS MW-Differenz von $-225,7 \text{ dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ (95%-KI $-281,4$; $-170,1 \text{ dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$).

Da die Patientenrelevanz der PVR zumindest fraglich und er zudem mit einem hohen Verzerrungspotential behaftet ist (Tabelle 4-33), werden seine Ergebnisse im Folgenden nicht weiter diskutiert.

NT-proBNP

Der zweite supportive, sekundäre Endpunkt NT-proBNP fiel bis Woche 12 ebenfalls statistisch signifikant ($P < 0.0001$) zugunsten von Riociguat aus. In dieser Zeit sank die Serumkonzentration des NT-proBNP in der Riociguat-1,0-2,5 mg-Gruppe um durchschnittlich $337,3 \text{ pg/mL}$ und stieg dagegen in der Placebo-Gruppe um $94,6 \text{ pg/mL}$ (jeweils LS MW). Dies entspricht einer LS MW-Differenz von $-431,8 \text{ pg/mL}$ (95%-KI $-781,5$; $-82,1 \text{ pg/mL}$) (Tabelle 4-36).

Da die Patientenrelevanz des NT-proBNP zumindest fraglich, und er zudem mit einem hohen Verzerrungspotential behaftet ist (Tabelle 4-33), werden auch seine Ergebnisse im Folgenden nicht weiter diskutiert.

4.4.2.3.3 Ergebnisse der Sicherheitsanalysen

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Riociguat-1,0-1,5 mg-Gruppe in der Regel nicht dargestellt, weil die Dosierung nicht der Zulassung entspricht. Tabelle 4-39 fasst die Inzidenz der Todesfälle und anderer unerwünschter und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zusammen.

Tabelle 4-39: Zusammenfassung unerwünschter Ereignisse und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse in PATENT-1

PATENT-1 (Safety-Population)				
Patienten mit ...	Placebo		Riociguat 1,0-2,5 mg	
	N=126	(100%)	N=254	(100%)
mindestens 1 unerwünschtem Ereignis (UE)	108	(85,7%)	227	(89,4%)
mindestens 1 mit der Studienmedikation assoziierten UE	66	(52,4%)	162	(63,8%)
mindestens 1 schweren UE	19	(15,1%)	28	(11,0%)
mindestens 1 mit der Studienmedikation assoziierten schweren UE	5	(4,0%)	15	(5,9%)
mindestens 1 schwerwiegenden UE (SUE)	23	(18,3%)	29	(11,4%)
mindestens 1 mit der Studienmedikation assoziierten SUE	5	(4,0%)	8	(3,1%)
zu einer Unterbrechung der Behandlung mit der Studienmedikation führendem UE	7 ^a	(5,6%)	8	(3,1%)
mit der Studienmedikation assoziiertem, zu einer Unterbrechung der Behandlung mit der Studienmedikation führendem UE	5	(4,0%)	6	(2,4%)
zum Tode führendem UE	3	(2,4%)	2	(0,8%)
^a exklusive zweier Patienten, die PATENT-1 abgeschlossen hatten, PATENT-2 jedoch aufgrund eines bereits in PATENT-1 aufgetretenen UE vorzeitig abbrechen				
Quelle: CSR Tab. 10-4 (2)				

Zur Überprüfung, ob es analog zu den Wirksamkeitsendpunkten auch in Bezug auf die Sicherheitsparameter statistisch signifikante und klinische relevante Unterschiede zwischen der Riociguat-1,0-2,5 mg-Gruppe und der Placebo-Gruppe gibt, wurden *post hoc* auch für die Sicherheitsparameter statistische Gruppenvergleiche durchgeführt (Tabelle 4-40).

Tabelle 4-40: Ergebnisse der Sicherheitsanalysen: Statistische Gruppenvergleiche

Population	Placebo		Riociguat		Riociguat vs. Placebo					
	Total N	Rel. Ereignis N (%)	Total N	Rel. Ereignis N (%)	RR [95%-KI]	ARR [95%-KI]	OR [95%-KI]	OR P-Wert		
Patienten mit unerwünschtem Ereignis										
Safety	126	108 (85,7%)	254	227 (89,4%)	1,043 [0,960; 1,133]	0,037 [-0,035; 0,108]	1,401 [0,740; 2,655]	0,3054		
Patienten mit unerwünschtem Ereignis - Subgruppenergebnisse										
6MWD-Ausgangswert – Schwellenwert 380 m (<i>P</i> -Wert Interaktionstest = 0,1777)										
6MWD < 380 m	53	48 (90,6%)	139	123 (88,5%)					0,801 [0,278; 2,307]	0,6761
6MWD ≥ 380 m	73	60 (82,2%)	115	104 (90,4%)					2,048 [0,864; 4,858]	0,1032
Geschlecht (<i>P</i> -Wert Interaktionstest = 0,1911)										
Männlich	28	24 (85,7%)	51	41 (80,4%)					0,683 [0,193; 2,419]	0,5481
Weiblich	98	84 (85,7%)	203	186 (91,6%)	1,824 [0,859; 3,871]	0,1223				
Patienten mit schwerwiegendem unerwünschtem Ereignis										
Safety	126	23 (18,3%)	254	29 (11,4%)	0,625 [0,378; 1,035]	-0,068 [-0,146; 0,010]	0,577 [0,318; 1,046]	0,0732		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Population	Placebo		Riociguat		Riociguat vs. Placebo			
	Total N	Rel. Ereignis N (%)	Total N	Rel. Ereignis N (%)	RR [95%-KI]	ARR [95%-KI]	OR [95%-KI]	OR P-Wert
Patienten mit einer Unterbrechung der Behandlung mit der Studienmedikation wegen unerwünschtem Ereignis								
Safety	126	7 (5,6%)	254	8 (3,1%)	0,567 [0,210; 1,528]	-0,024 [-0,069; 0,021]	0,553 [0,196; 1,561]	0,2688
Patienten mit einer Unterbrechung der Behandlung mit der Studienmedikation wegen unerwünschtem Ereignis – Subgruppenergebnisse								
Ätiologie (<i>P</i> -Wert Interaktionstest = 0,1892)								
Idiopathische/ Hereditäre PAH	85	3 (3,5%)	156	5 (3,2%)	0,905 [0,211; 3,883] 0,8937			
PAH mit Binde- gewebserkrankungen	25	4 (16,0%)	71	1 (1,4%)	0,075 [0,008; 0,708] 0,0092			
Assoziierte PAH (andere)	16	0 (0,0%)	27	2 (7,4%)				
6MWD-Ausgangswert – Schwellenwert 380 m (<i>P</i> -Wert Interaktionstest = 0,0655)								
6MWD < 380 m	53	6 (11,3%)	139	4 (2,9%)	0,232 [0,063; 0,858] 0,0274			
6MWD ≥ 380 m	73	1 (1,4%)	115	4 (3,5%)	2,594 [0,284; 23,678] 0,3593			
Alter (<i>P</i> -Wert Interaktionstest = 0,1870)								
Alter < 65 Jahre	94	4 (4,3%)	188	7 (3,7%)	0,870 [0,248; 3,050] 0,8290			
Alter ≥ 65 Jahre	32	3 (9,4%)	66	1 (1,5%)	0,149 [0,015; 1,491] 0,0760			
Ethnizität (<i>P</i> -Wert Interaktionstest = 0,1405)								
Kaukasier	78	6 (7,7%)	161	4 (2,5%)	0,306 [0,084; 1,117] 0,0698			
Nicht-Kaukasier	48	1 (2,1%)	93	4 (4,3%)	2,112 [0,230; 19,441] 0,4811			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Population	Placebo		Riociguat		Riociguat vs. Placebo			
	Total N	Rel. Ereignis N (%)	Total N	Rel. Ereignis N (%)	RR [95%-KI]	ARR [95%-KI]	OR [95%-KI]	OR P-Wert
Patienten mit Hypotonie oder Blutdrucksenkung								
Safety	126	4 (3,2%)	254	26 (10,2%)	3,224 [1,150; 9,039]	0,071 [0,022; 0,119]	3,478 [1,187; 10,195]	0,0098
Patienten mit Hämorrhagie								
Safety	126	13 (10,3%)	254	31 (12,2%)	1,183 [0,642; 2,180]	0,019 [-0,048; 0,086]	1,208 [0,608; 2,400]	0,5851
Patienten mit Bewusstlosigkeit, Präsynkope oder Synkope								
Safety	126	8 (6,3%)	254	9 (3,5%)	0,558 [0,221; 1,412]	-0,028 [-0,076; 0,020]	0,542 [0,204; 1,440]	0,2246
Patienten mit Tod (Gesamtmortalität)								
Safety	126	3 (2,4%)	254	2 (0,8%)	0,331 [0,056; 1,954]	-0,016 [-0,045; 0,013]	0,325 [0,054; 1,972]	0,2167
<p>Rel. Ereignis: Relevantes Ereignis, OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko, ARR: Absolute Risikoreduktion; RR und ARR wurden für Subgruppen nicht berechnet Dargestellt sind nur Ergebnisse für diejenigen Subgruppen, für die es nach Maßgabe des Interaktionstests einen Beleg für (P-Wert $< 0,05$) oder einen Hinweis ($0,05 \leq P$-Wert $< 0,2$) auf einen Subgruppeneffekt gibt. Quelle: CSR-ASA Tab. 17/10-Tab. 17/16; Fig. 17.10-Fig. 17/16 (23)</p>								

Mortalität

In der Riociguat-1,0-2,5 mg-Gruppe traten weniger Todesfälle auf (2/254, 0,8%) als in der Placebo-Gruppe (3/126, 2,4%) (Tabelle 4-39). Die zwei Todesfälle in der Riociguat-1,0-2,5 mg-Gruppe waren auf eine Sepsis, bzw. eine Hämoptyse, die drei Fälle in der Placebo-Gruppe auf die PAH, Angstzustände, bzw. eine respiratorische Insuffizienz in Verbindung mit einem Kreislaufversagen zurückzuführen. In der Riociguat-1,0-1,5 mg-Gruppe verstarb ein Patient an Rechtsherzversagen in Verbindung mit seiner PAH. Keiner der Todesfälle war nach Einschätzung der Prüfarzte mit der Studienmedikation assoziiert.

Für die Gesamtmortalität nach 12 Wochen wurden eine statistisch nicht signifikante OR von 0,325 (95%-KI 0,054; 1,972, $P = 0,2167$), ein RR von 0,331 (95%-KI 0,056; 1,954) und eine ARR von -0,016 (95%-KI -0,045; 0,013) zugunsten von Riociguat 1,0-2,5 mg ermittelt (Tabelle 4-40). Es ließ sich keine Aussage zum Zusatznutzen von Riociguat ableiten.

Unerwünschte Ereignisse

Mindestens ein UE trat bei 89,4% der Patienten in der Riociguat-1,0-2,5 mg-Gruppe auf, in der Placebo-Gruppe waren es mit 85,7% geringfügig weniger Patienten. Dieser Unterschied zu Placebo war statistisch nicht signifikant (OR 1,401, 95%-KI 0,740; 2,655, $P = 0,3054$, RR 1,043, 95%-KI 0,960; 1,133, ARR 0,037, 95%-KI -0,035; 0,108). Interaktionstests ergaben Hinweise auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal 6MWD-Ausgangswert – Schwellenwert 380 m (P -Wert Interaktionstest = 0,1777). Bemerkenswert war, dass im Unterschied zu den Patienten mit einem 6MWD-Ausgangswert ≥ 380 m (OR 2,048, 95%-KI 0,864; 4,858) Patienten mit einem 6MWD-Ausgangswert < 380 m anteilig weniger Patienten unter Riociguat eine UE hatten als Patienten unter Placebo (OR 0,801, 95%-KI 0,278; 2,307) (Tabelle 4-40). Es wurde kein geringerer oder größerer Schaden von Riociguat gefunden, der den Zusatznutzen verringert.

Tabelle 4-41 zeigt die Inzidenz aller unerwünschten Ereignisse in PATENT-1 nach Systemorganklasse und Preferred Term mit einer Inzidenz $\geq 5\%$ bezogen auf die Systemorganklasse. Die häufigsten UE waren demnach „gastrointestinale Erkrankungen“, wovon in der Riociguat-1,0-2,5 mg-Gruppe mehr Patienten (55,1%) betroffen waren als in der Placebo-Gruppe (37,3%). Ebenfalls häufiger in der Riociguat-1,0-2,5 mg-Gruppe (41,7%) als in der Placebo-Gruppe (34,9%) wurden „Erkrankungen des Nervensystems“ beobachtet. Für mehr als ein Drittel der Patienten in beiden Gruppen wurden „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ berichtet (Riociguat-1,0-2,5 mg-Gruppe 37,0%, Placebo-Gruppe 38,1% der Patienten). Häufig traten auch „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ sowie „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums“ auf, in der Riociguat-1,0-2,5 mg-Gruppe jeweils seltener (30,7% und 28,3% der Patienten) als in der Placebo-Gruppe (34,9% und 34,1% der Patienten).

Tabelle 4-41: Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE nach Systemorganklasse und Preferred Term in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel mit einer Inzidenz $\geq 5\%$

Studie PATENT-1 (Safety-Population)				
Systemorganklasse Preferred Term	Placebo		Riociguat 1,0-2,5 mg	
MedDRA, Version 15.0	N=126	(100%)	N=254	(100%)
Gesamtanzahl Patienten mit irgendeinem UE	108	(85,7%)	227	(89,4%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	7	(5,6%)	28	(11,0%)
Anämie	3	(2,4%)	21	(8,3%)
Herzerkrankungen	16	(12,7%)	45	(17,7%)
Palpitationen	6	(4,8%)	20	(7,9%)
Tachykardie	7	(5,6%)	9	(3,5%)
Gastrointestinale Erkrankungen	47	(37,3%)	140	(55,1%)
Diarrhöe	13	(10,3%)	35	(13,8%)
Dyspepsie	10	(7,9%)	48	(18,9%)
Gastritis	0	(0,0%)	4	(1,6%)
Gastroösophageale Refluxkrankheit	4	(3,2%)	14	(5,5%)
Nausea	16	(12,7%)	40	(15,7%)
Erbrechen	11	(8,7%)	26	(10,2%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	48	(38,1%)	94	(37,0%)
Brustbeschwerden	11	(8,7%)	6	(2,4%)
Brustschmerzen	11	(8,7%)	18	(7,1%)
Müdigkeit	8	(6,3%)	7	(2,8%)
Peripheres Ödem	14	(11,1%)	44	(17,3%)
Pyrexie	4	(3,2%)	8	(3,1%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	44	(34,9%)	78	(30,7%)
Nasopharyngitis	14	(11,1%)	26	(10,2%)
Erkrankungen des Nervensystems	44	(34,9%)	106	(41,7%)
Schwindel	15	(11,9%)	40	(15,7%)
Kopfschmerzen	25	(19,8%)	69	(27,2%)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	43	(34,1%)	72	(28,3%)
Husten	13	(10,3%)	12	(4,7%)
Dyspnoe	14	(11,1%)	16	(6,3%)
Nasale Obstruktion	3	(2,4%)	11	(4,3%)
Gefäßerkrankungen	18	(14,3%)	37	(14,6%)
Erröten	7	(5,6%)	5	(2,0%)
Hypotonie	3	(2,4%)	25	(9,8%)

Quelle: CSR Tab. 10-7 (2)

Das häufigste, einzelne Symptom (Preferred Term) in beiden Gruppen waren Kopfschmerzen (Riociguat-1,0-2,5 mg-Gruppe 27,2%, Placebo-Gruppe 19,8% der Patienten). In der Riociguat-1,0-2,5 mg-Gruppe folgten Dyspepsie (18,9%) und periphere Ödeme (17,3%), in der Placebo-Gruppe Nausea (12,7%) und Schwindel (11,9%).

Schwerwiegende UE (SUE) traten in der Riociguat-1,0-2,5 mg-Gruppe (11,4% der Patienten) seltener auf als in der Placebo-Gruppe (18,3% der Patienten) (Tabelle 4-42), wobei dieser Unterschied statistisch nicht signifikant war (OR 0,577, 95%-KI 0,318; 1,046, $P = 0,0732$, RR

0,625, 95%-KI 0,378; 1,035, ARR -0,068, 95%-KI -0,146; 0,010) (Tabelle 4-40). Es wurde kein geringerer oder größerer Schaden von Riociguat gefunden, der den Zusatznutzen verringert.

Tabelle 4-42: SUE nach Systemorganklasse und Preferred Term in PATENT-1

Studie PATENT-1 (Safety-Population)				
Systemorganklasse Preferred Term	Placebo		Riociguat 1,0-2,5 mg	
MedDRA, Version 15.0	N=126	(100%)	N=254	(100%)
Gesamtanzahl Patienten mit irgendeinem SUE	23	(18,3%)	29	(11,4%)
Herzerkrankungen	2	(1,6%)	5	(2,0%)
Rechtsherzversagen	1	(0,8%)	2	(0,8%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2	(1,6%)	4	(1,6%)
Brustschmerzen	1	(0,8%)	2	(0,8%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	4	(3,2%)	6	(2,4%)
Pneumonie	0	(0,0%)	2	(0,8%)
Erkrankungen des Nervensystems	7	(5,6%)	5	(2,0%)
Synkope	5	(4,0%)	3	(1,2%)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0	(0,0%)	2	(0,8%)
Akutes Nierenversagen	0	(0,0%)	2	(0,8%)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	6	(4,8%)	7	(2,8%)
Hämoptyse	0	(0,0%)	2	(0,8%)
Pulmonal arterielle Hypertonie	2	(1,6%)	1	(0,4%)

Dargestellt sind nur diejenigen Preferred Terms, die mindestens zweimal in irgendeinem Behandlungsarm zu finden sind.

Quelle: CSR Tab. 10-12. (2)

Bis Woche 12 unterbrachen in der Riociguat-1,0-2,5 mg-Gruppe 8 von 254 Patienten (3,1%), in der Placebo-Gruppe 7 von 126 Patienten (5,6%) die Behandlung mit der Studienmedikation wegen eines unerwünschten Ereignisses. Dieser numerische Vorteil von Riociguat 1,0-2,5 mg war in der Safety-Gesamtpopulation statistisch nicht signifikant (Tabelle 4-40). Es gab jedoch einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal 6MWD-Ausgangswert – Schwellenwert 380 m (P -Wert Interaktionstest = 0,0655). Im Unterschied zu den Patienten mit einem 6MWD-Ausgangswert ≥ 380 m (OR 2,594, 95%-KI 0,284; 23,678, $P = 0,3593$) hatten Patienten mit einem 6MWD-Ausgangswert < 380 m statistisch signifikant seltener eine UE, die zu einer Unterbrechung der Behandlung mit der Studienmedikation führte, als Patienten unter Placebo (OR 0,232, 95%-KI 0,063; 0,858, $P = 0,0274$) (Tabelle 4-40). Somit wurde für die Gruppe der Patienten mit einem 6MWD-Ausgangswert < 380 m durch die Behandlung mit Riociguat eine „relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen“ erreicht, die eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne des 5. Kapitel § 3 Absatz 1 Verfo G-BA darstellt.

Wie aufgrund der gefäßerweiternden Wirkung von Riociguat zu erwarten war, trat Hypotonie unter Riociguat 1,0-2,5 mg deutlich häufiger auf (10,2% der Patienten) als unter Placebo

(3,2%) (Tabelle 4-40). Dieser Unterschied war statistisch signifikant (OR 3,478, 95%-KI 1,187; 10,195, $P = 0,0098$), RR 3,224, 95%-KI 1,150; 9,039, ARR 0,071, 95%-KI 0,022; 0,119), wobei für beide Gruppen jeweils das zusätzliche UE „Blutdrucksenkung“ in die Berechnung einging (Tabelle 4-40). Mit nur einer Ausnahme wurden diese UE unter Riociguat jedoch von den Prüfern als leicht oder mittelschwer bewertet, weshalb von diesem Befund keine Aussage zum Zusatznutzen von Riociguat abgeleitet wurde.

Neben einer höheren Inzidenz von Herzerkrankungen in der Riociguat-1,0-2,5 mg-Gruppe (17,7% der Patienten unter Riociguat vs. 12,7% unter Placebo) war ein Unterschied in der Häufigkeit von Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems festzustellen (11,0% der Patienten unter Riociguat vs. 5,6% unter Placebo). Er war in erster Linie bedingt durch den höheren Anteil an Patienten in der Riociguat-1,0-2,5 mg-Gruppe (8,3% vs. 2,4% der Patienten unter Placebo), für die eine Anämie gemeldet wurde (Tabelle 4-41). Um als mögliche Ursache ein erhöhtes Blutungsrisiko unter Riociguat bewerten zu können, wurde retrospektiv in der klinischen Datenbank gezielt nach Hämorrhagien gesucht und die Suchergebnisse einem statistischen Gruppenvergleich unterzogen. Mit einem Anteil von 12,2% der Patienten war die Inzidenz von Hämorrhagien in der Riociguat-1,0-2,5 mg-Gruppe geringfügig höher als in der Placebo-Gruppe (10,3%), jedoch nicht statistisch signifikant (OR 1,208, 95%-KI 0,608; 2,400, $P = 0,5851$, RR 1,183, 95%-KI 0,642; 2,180, ARR 0,019, 95%-KI -0,048; 0,086) (Tabelle 4-40). Das ausschließliche Auftreten schwerwiegender Hämoptysen in der Riociguat-1,0-2,5 mg-Gruppe (2 Patienten, 0,8%, Tabelle 4-42) könnte ein Hinweis auf eine Erhöhung des Blutungsrisikos durch Riociguat sein. Weitere Aussagen zum Zusatznutzen von Riociguat waren nicht ableitbar.

Synkopen, die von den Prüfern als SUE eingestuft wurden, wurden häufiger in der Placebo-Gruppe (4,0%) als in der Riociguat-1,0-2,5 mg-Gruppe (1,2%) beobachtet (Tabelle 4-42). Wurden auch die nicht als SUE eingestuften Synkopen sowie Präsynkopen und Bewusstlosigkeiten in den Gruppenvergleich einbezogen, erhöhte sich der Anteil der betroffenen Patienten in der Placebo-Gruppe auf 6,3%, in der Riociguat-1,0-2,5 mg-Gruppe auf 3,5%. Dieser numerische Vorteil von Riociguat 1,0-2,5 mg war statistisch nicht signifikant (Tabelle 4-40). Aussagen zum Zusatznutzen von Riociguat waren nicht ableitbar.

Tabelle 4-43: Anzahl der Patienten mit mindestens einem mit der Studienmedikation assoziierten UE nach Systemorganklasse und Preferred Term in PATENT-1

Studie PATENT-1 (Safety-Population)				
Systemorganklasse Preferred Term	Placebo		Riociguat 1,0-2,5 mg	
MedDRA, Version 15.0	N=126	(100%)	N=254	(100%)
Gesamtanzahl Patienten mit irgendeinem mit der Studienmedikation assoziierten UE	66	(52,4%)	162	(63,8%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	2	(1,6%)	5	(2,0%)
Anämie	1	(0,8%)	3	(1,2%)
Eisenmangelanämie	1	(0,8%)	0	(0,0%)
Thrombozytopenie	0	(0,0%)	2	(0,8%)
Herzerkrankungen	5	(4,0%)	18	(7,1%)
Atrioventrikulärer Block 1. Grades	1	(0,8%)	0	(0,0%)
Rechtsschenkelblock	0	(0,0%)	1	(0,4%)
Herzversagen	0	(0,0%)	1	(0,4%)
Palpitationen	3	(2,4%)	13	(5,1%)
Rechtsherzversagen	0	(0,0%)	1	(0,4%)
Supraventrikuläre Extrasystolen	0	(0,0%)	1	(0,4%)
Supraventrikuläre Tachykardie	0	(0,0%)	1	(0,4%)
Tachykardie	1	(0,8%)	0	(0,0%)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	0	(0,0%)	2	(0,8%)
Ohrenbeschwerden	0	(0,0%)	1	(0,4%)
Ohrenschmerzen	0	(0,0%)	1	(0,4%)
Mittelohrerguss	0	(0,0%)	1	(0,4%)
Augenerkrankungen	5	(4,0%)	6	(2,4%)
Konjunktivale Hämorrhagie	1	(0,8%)	0	(0,0%)
Konjunktivale Hyperämie	2	(1,6%)	0	(0,0%)
Konjunktivitis	0	(0,0%)	1	(0,4%)
Diplopie	0	(0,0%)	1	(0,4%)
Augenschmerzen	0	(0,0%)	1	(0,4%)
Lidödeme	0	(0,0%)	1	(0,4%)
Okuläre Hyperämie	2	(1,6%)	0	(0,0%)
Nebelsehen	0	(0,0%)	2	(0,8%)
Visusminderung	1	(0,8%)	0	(0,0%)
Gastrointestinale Erkrankungen	24	(19,0%)	86	(33,9%)
Abdominelle Beschwerden	1	(0,8%)	2	(0,8%)
Abdominelle Blähung	0	(0,0%)	4	(1,6%)
Abdominalschmerzen	1	(0,8%)	1	(0,4%)
Abdominalschmerzen (untere)	0	(0,0%)	1	(0,4%)
Abdominalschmerzen (obere)	2	(1,6%)	6	(2,4%)
Konstipation	1	(0,8%)	3	(1,2%)
Diarrhöe	8	(6,3%)	10	(3,9%)
Mundtrockenheit	1	(0,8%)	1	(0,4%)
Dyspepsie	9	(7,1%)	42	(16,5%)
Dysphagie	0	(0,0%)	3	(1,2%)
Aufstoßen	0	(0,0%)	1	(0,4%)
Häufiger Stuhlgang	0	(0,0%)	1	(0,4%)
Gastritis	0	(0,0%)	1	(0,4%)
Gastroösophageale Refluxkrankheit	3	(2,4%)	11	(4,3%)
Zahnfleischbluten	0	(0,0%)	1	(0,4%)
Nausea	8	(6,3%)	21	(8,3%)
Ösophageale Beschwerden	0	(0,0%)	1	(0,4%)
Ösophageale Ödeme	0	(0,0%)	1	(0,4%)

Ösophageale Schmerzen	0	(0,0%)	3	(1,2%)
Oromukosales Exanthem	1	(0,8%)	0	(0,0%)
Erbrechen	2	(1,6%)	8	(3,1%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	13	(10,3%)	23	(9,1%)
Asthenie	1	(0,8%)	2	(0,8%)
Achselschmerzen	1	(0,8%)	0	(0,0%)
Brustbeschwerden	3	(2,4%)	0	(0,0%)
Brustschmerzen	1	(0,8%)	1	(0,4%)
Medikamentenunverträglichkeit	0	(0,0%)	1	(0,4%)
Gesichtsödem	1	(0,8%)	2	(0,8%)
Müdigkeit	0	(0,0%)	4	(1,6%)
Kältegefühl	1	(0,8%)	1	(0,4%)
Hitzegefühl	3	(2,4%)	2	(0,8%)
Generalisiertes Ödem	0	(0,0%)	2	(0,8%)
Unwohlsein	0	(0,0%)	1	(0,4%)
Ödem	0	(0,0%)	1	(0,4%)
Peripheres Ödem	4	(3,2%)	10	(3,9%)
Affektionen der Leber und Gallenblase	0	(0,0%)	1	(0,4%)
Abnormale Leberfunktion	0	(0,0%)	1	(0,4%)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0	(0,0%)	1	(0,4%)
Unfall	0	(0,0%)	1	(0,4%)
Untersuchungen	5	(4,0%)	9	(3,5%)
Erhöhung der Creatin-Phosphokinase	0	(0,0%)	1	(0,4%)
Erhöhung des Kreatininspiegels	0	(0,0%)	1	(0,4%)
Niedriger Blutdruck	1	(0,8%)	1	(0,4%)
Erhöhter Harnstoffwert	1	(0,8%)	0	(0,0%)
Erhöhte Körpertemperatur	0	(0,0%)	1	(0,4%)
Erhöhter Gebrauch von Herzmedikamenten	0	(0,0%)	1	(0,4%)
Erhöhung der Leberenzyme	1	(0,8%)	1	(0,4%)
Erhöhte International Normalized Ratio	0	(0,0%)	1	(0,4%)
Erhöhter Lipase-Wert	0	(0,0%)	1	(0,4%)
Abnahme der Neutrophilen	0	(0,0%)	1	(0,4%)
Verminderte Sauerstoffsättigung	1	(0,8%)	0	(0,0%)
Abnahme der Thrombozyten	1	(0,8%)	0	(0,0%)
Gewichtsverlust	0	(0,0%)	1	(0,4%)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	3	(2,4%)	4	(1,6%)
Verringerter Appetit	1	(0,8%)	2	(0,8%)
Flüssigkeitsretention	0	(0,0%)	1	(0,4%)
Hypokaliämie	0	(0,0%)	1	(0,4%)
Gesteigerter Appetit	1	(0,8%)	0	(0,0%)
Eisenmangel	1	(0,8%)	0	(0,0%)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	4	(3,2%)	6	(2,4%)
Arthritis	0	(0,0%)	1	(0,4%)
Rückenschmerzen	1	(0,8%)	1	(0,4%)
Gelenksteifigkeit	1	(0,8%)	0	(0,0%)
Gelenkschwellung	0	(0,0%)	1	(0,4%)
Muskelkrämpfe	0	(0,0%)	1	(0,4%)
Muskuloskeletale Schmerzen	1	(0,8%)	0	(0,0%)
Nackenschmerzen	0	(0,0%)	1	(0,4%)
Extremitätenschmerzen	2	(1,6%)	2	(0,8%)
Kieferschmerzen	0	(0,0%)	1	(0,4%)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Erkrankungen des Nervensystems	32	(25,4%)	79	(31,1%)
Schwindel	12	(9,5%)	26	(10,2%)
Orthostatischer Schwindel	1	(0,8%)	1	(0,4%)
Kopfschmerzen	19	(15,1%)	51	(20,1%)
Hypästhesie	0	(0,0%)	1	(0,4%)
Lethargie	0	(0,0%)	2	(0,8%)
Migräne	1	(0,8%)	0	(0,0%)
Präsynkope	1	(0,8%)	3	(1,2%)
Synkope	1	(0,8%)	3	(1,2%)
Tremor	0	(0,0%)	1	(0,4%)
Gesichtsfelddefekt	1	(0,8%)	0	(0,0%)
Psychiatrische Erkrankungen	1	(0,8%)	2	(0,8%)
Angst	1	(0,8%)	0	(0,0%)
Insomnie	1	(0,8%)	1	(0,4%)
Nervosität	0	(0,0%)	1	(0,4%)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0	(0,0%)	2	(0,8%)
Pollakisurie	0	(0,0%)	1	(0,4%)
Akutes Nierenversagen	0	(0,0%)	1	(0,4%)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	1	(0,8%)	3	(1,2%)
Brustbeschwerden	0	(0,0%)	2	(0,8%)
Menorrhagie	1	(0,8%)	0	(0,0%)
Brustwarzenschmerz	0	(0,0%)	1	(0,4%)
Vaginale Hämorrhagie	0	(0,0%)	1	(0,4%)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	11	(8,7%)	20	(7,9%)
Erstickungsgefühl	0	(0,0%)	1	(0,4%)
Husten	1	(0,8%)	2	(0,8%)
Dyspnoe	4	(3,2%)	3	(1,2%)
Belastungsdyspnoe	1	(0,8%)	0	(0,0%)
Epistaxis	0	(0,0%)	1	(0,4%)
Hämoptyse	1	(0,8%)	0	(0,0%)
Schluckauf	0	(0,0%)	1	(0,4%)
Hypoxie	2	(1,6%)	0	(0,0%)
Nasale Obstruktion	2	(1,6%)	8	(3,1%)
Oropharyngeale Beschwerden	0	(0,0%)	2	(0,8%)
Pleuritis	1	(0,8%)	0	(0,0%)
Pulmonal-arterielle Hypertonie	1	(0,8%)	0	(0,0%)
Rhinorrhöe	1	(0,8%)	1	(0,4%)
Halsreizung	0	(0,0%)	1	(0,4%)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	3	(2,4%)	10	(3,9%)
Alopezie	1	(0,8%)	1	(0,4%)
Erythem	0	(0,0%)	1	(0,4%)
Hyperhidrose	1	(0,8%)	2	(0,8%)
Nächtliches Schwitzen	0	(0,0%)	1	(0,4%)
Pruritus	0	(0,0%)	3	(1,2%)
Generalisierter Pruritus	0	(0,0%)	1	(0,4%)
Hautausschlag	1	(0,8%)	1	(0,4%)
Telangiektasie	0	(0,0%)	1	(0,4%)
Gefäßerkrankungen	13	(10,3%)	28	(11,0%)
Erröten	7	(5,6%)	5	(2,0%)
Hitzewallung	5	(4,0%)	1	(0,4%)
Hypotonie	2	(1,6%)	22	(8,7%)
Quelle: CSR Tab. 14.3.1/10 (2)				

Ein Vergleich aller, nach Meinung des Prüfarztes mit der Studienmedikation assoziierten, unerwünschten Ereignisse (Tabelle 4-43) unter Riociguat 1,0-2,5 mg und Placebo weist Riociguat als Arzneimittel mit einem sehr guten Nebenwirkungsprofil aus, das außer den erwartbaren, in der Regel nicht schweren Hypotonien und Dyspepsien keine auffälligen Unterschiede zu Placebo aufweist. Damit ist für Riociguat 1,0-2,5 mg kein Schaden festzustellen, der das Ausmaß des Zusatznutzens mindert.

4.4.2.4 Ergebnisse der Interimsanalyse der unkontrollierten Folgestudie PATENT-2

Von den 405 Patienten, die die Behandlung in PATENT-1 abgeschlossen hatten (Abbildung 4-3), traten 396 (97,8%) in PATENT-2 ein. Für Patienten aus der ehemaligen Placebo-Gruppe von PATENT-1 wurde in einer analog zu PATENT-1 durchgeführten (Tabelle 4-26) Titrationsphase die Riociguat-Erhaltungsdosis für PATENT-2 bestimmt. Das gleiche galt für diejenigen Patienten aus der ehemaligen Riociguat-1,0-1,5 mg-Gruppe, für die in PATENT-1 eine Riociguat-Erhaltungsdosis von 1,5 mg tid ermittelt worden war. Patienten aus der ehemaligen Riociguat-1,0-1,5 mg-Gruppe mit einer PATENT-1-Riociguat-Erhaltungsdosis von 1,0 mg oder 0,5 mg tid sowie alle Patienten aus der ehemaligen Riociguat-1,0-2,5 mg-Gruppe erhielten weiterhin ihre in PATENT-1 ermittelte Riociguat-Erhaltungsdosis, wobei zur Aufrechterhaltung der Verblindung bei diesen Patienten eine Scheintitration durchgeführt wurde. Nach der 8-wöchigen Titrationsphase wurde die Studie entblindet, und die Studienärzte konnten jeden Patienten individuell auf eine bedarfsgerechte Erhaltungsdosis von 0,5 – 2,5 mg Riociguat tid einstellen.

Es wurde eine explorative, deskriptive Interimsanalyse zur Wirksamkeit und Sicherheit von Riociguat 1,0-2,5 mg in den ersten 12 Wochen nach Studienbeginn von PATENT-2 durchgeführt (29). Sie umfasste Daten von 363 Patienten, von denen 215 Patienten ehemals in der PATENT-1-Riociguat-1,0-2,5 mg-Gruppe, 96 Patienten ehemals in der PATENT-1-Placebo-Gruppe und 52 Patienten ehemals in der PATENT-1-Riociguat-1,0-1,5 mg-Gruppe waren.

Im Vergleich zum PATENT-1-Ausgangswert verbesserte sich die 6MWD in der ehemaligen PATENT-1-Riociguat-1,0-2,5 mg-Gruppe um durchschnittlich 52,5 m (SD 61,8 m), ein Wert, der wiederum höher lag als die Verbesserung dieser Gruppe von durchschnittlich 36,4 m (SD 53,4 m) bei Abschlussvisite von PATENT-1 im Vergleich zum Ausgangswert. Analog dazu war die Entwicklung in der ehemaligen PATENT-1-Riociguat-1,0-1,5 mg-Gruppe mit einer Verbesserung der 6MWD um durchschnittlich 54,2 m (SD 62,1 m) größer, als die Verbesserung dieser Gruppe von durchschnittlich 47,4 m (SD 51,9 m) bei Abschlussvisite im Vergleich zum Ausgangswert. In der ehemaligen PATENT-1-Placebo-Gruppe ergab sich eine Verbesserung um durchschnittlich 42,3 m (SD 75,7 m) gegenüber dem PATENT-1-Ausgangswert und lag somit höher als die Verbesserung dieser Gruppe von durchschnittlich 8,8 m (SD 57,8 m) bei Abschlussvisite von PATENT-1 im Vergleich zum Ausgangswert.

Konsistente Ergebnisse in Bezug auf die Wirksamkeitsparameter WHO-Funktionsklasse, Borg, EQ-5D und LPH deuten an, dass der positive Behandlungseffekt von Riociguat 1,0-

2,5 mg bei Patienten aus der PATENT-1-Riociguat-1,0-2,5 mg-Gruppe und der PATENT-1-Riociguat-1,0-1,5 mg-Gruppe erhalten bleibt, und Patienten aus der PATENT-1-Placebo-Gruppe von Riociguat 1,0-2,5 mg profitieren.

In PATENT-2 traten 18 (5,0%) Todesfälle im Vergleich zu 2 (0,8%) Todesfällen in der PATENT-1-Riociguat-1,0-2,5 mg-Gruppe (Tabelle 4-39) und 1 (1,6%) Todesfall in der PATENT-1-Riociguat-1,0-1,5 mg-Gruppe auf (2). Dabei gehörten 9 der in PATENT-2 verstorbenen Patienten der ehemaligen PATENT-1-Riociguat-1,0-2,5 mg-Gruppe an (4,2%), 2 der ehemaligen PATENT-1-Riociguat-1,0-1,5 mg-Gruppe (3,8%) und 7 der ehemaligen PATENT-1-Placebo-Gruppe (7,3%). 2 Todesfälle in der ehemaligen PATENT-1-Riociguat-1,0-2,5 mg-Gruppe wurden vom Prüfarzt als mit der Studienmedikation assoziiert klassifiziert. In PATENT-2 hatten 28 (7,7%) Patienten ein UE, das zu einer Unterbrechung der Behandlung mit der Studienmedikation führte, im Vergleich zu 8 (3,1%) Patienten in der PATENT-1-Riociguat-1,0-2,5 mg-Gruppe und 1 (1,6%) in der PATENT-1-Riociguat-1,0-1,5 mg-Gruppe. Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem mit der Studienmedikation assoziierten SUE waren in PATENT-2 mit 17 Fällen (4,7%) vergleichbar mit denen der PATENT-1-Riociguat-1,0-2,5 mg-Gruppe mit 8 Fällen (3,1%) und der PATENT-1-Riociguat-1,0-1,5 mg-Gruppe mit 2 Fällen (3,2%). Ebenso waren Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem UE in PATENT-2 mit 334 Fällen (92,0%) etwa gleich hoch wie in der PATENT-1-Riociguat-1,0-2,5 mg-Gruppe mit 227 Fällen (89,4%) und der PATENT-1-Riociguat-1,0-1,5 mg-Gruppe mit 58 Fällen (92,1%). Insgesamt deuten die Ergebnisse dieser Sicherheitsanalyse an, dass Riociguat 1,0-2,5 mg auch bei längerer Gabe sicher und gut verträglich ist.

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 0 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.

4.4.3.1 Mortalität

In PATENT-1 wurden insgesamt 6 Todesfälle beobachtet, davon 3 (2,4%) in der Placebo-Gruppe, 2 (0,8%) in der Riociguat-1,0-2,5 mg-Gruppe und 1 (1,6%) in der Riociguat-1,0-1,5 mg-Gruppe. Keiner der Todesfälle war nach Einschätzung der Prüfarzte mit der Studienmedikation assoziiert. Ein Signal für eine Effektmodifikation gab es nicht. Es lässt sich keine Aussage zum Zusatznutzen von Riociguat ableiten.

4.4.3.2 Morbidität

Für den primären Endpunkt 6MWD lag ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Mittelwertdifferenzen in Höhe der MID (Tabelle 4-36) und bezüglich der Anteile an Respondern zwischen der Riociguat-1,0-2,5 mg-Gruppe und der Placebo-Gruppe zugunsten der Patienten unter Riociguat vor (Tabelle 4-38), wodurch der Nachweis für einen klinisch relevanten Effekt von Riociguat erbracht wurde. Damit erfuhren Patienten unter Riociguat eine „spürbare Linderung der Erkrankung“, was als deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne des 5. Kapitel § 3 Absatz 1 VerfO G-BA gewertet wird. Die Ergebnisse einer Interimsanalyse der unkontrollierten Folgestudie PATENT-2 deuten auf einen positiven Langzeiteffekt von Riociguat 1,0-2,5 mg hin.

Für die WHO-Funktionsklasse wurde ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen der Riociguat-1,0-2,5 mg-Gruppe und der Placebo-Gruppe zugunsten von Riociguat ermittelt (Tabelle 4-36). Die WHO-Funktionsklassen bilden die Fähigkeit des Patienten ab, seine körperlichen Aktivitäten wahrnehmen zu können, was im Rahmen von Nutzenbewertungen als patientenrelevant zu verstehen ist. Daher war jede Änderung der WHO-Funktionsklasse ein klinisch relevanter Effekt, der wiederum als „für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung“, mithin als deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne des 5. Kapitel § 3 Absatz 1 VerfO G-BA gewertet wird.

In Bezug auf die Zeit bis zur klinischen Verschlechterung gab es einen statistisch signifikanten Behandlungseffekt von Riociguat 1,0-2,5 mg (Tabelle 4-36). Statistisch signifikant war der Effekt auch hinsichtlich der zeitunabhängigen Inzidenz der relevanten Ereignisse. Aufgrund der Patientenrelevanz der einzelnen Komponenten (Tod; Herz- oder Lungentransplantation; Atrioseptostomie; Krankenhauseinweisung wegen anhaltender

Verschlechterung der PH; Beginn einer neuen PH-spezifischen Therapie; anhaltende Verringerung der 6MWD; anhaltende Verschlechterung der WHO-Funktionsklasse wegen Verschlechterung der PH) dieses kombinierten Endpunktes ist dieser Unterschied als klinisch relevant zu werten. Um den unterschiedlichen Qualitäten der einzelnen Komponenten Rechnung zu tragen, wird dieser Effekt als eine „Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen der Erkrankung“, also als eine moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne des 5. Kapitel § 3 Absatz 1 Verfo G-BA gewertet.

Für den Borg-Wert lag ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Mittelwertdifferenz (Tabelle 4-36) und der Anteile an Respondern mit der MID als Responsekriterium zwischen der Riociguat-1,0-2,5 mg-Gruppe und der Placebo-Gruppe zugunsten der Patienten unter Riociguat vor (Tabelle 4-38), wodurch der Nachweis für einen klinisch relevanten Effekt von Riociguat erbracht wurde. Damit erfuhren Patienten unter Riociguat eine „spürbare Linderung der Erkrankung“, was als deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne des 5. Kapitel § 3 Absatz 1 Verfo G-BA gewertet wird.

4.4.3.3 Lebensqualität

Für den generischen EQ-5D-Index zeigte sich ein numerischer Vorteil für die Patienten in der Riociguat-1,0-2,5 mg-Gruppe gegenüber den Patienten in der Placebo-Gruppe (Tabelle 4-36). Es gab einen Hinweis an der Schwelle zum Beleg (P -Wert Interaktionstest = 0,0554) auf einen Subgruppeneffekt. Patienten unter Riociguat mit einem 6MWD-Ausgangswert ≥ 380 m hatten nur einen numerischen Vorteil gegenüber Placebo. Patienten mit einem 6MWD-Ausgangswert < 380 m zeigten dagegen unter Riociguat einen statistisch signifikanten Effekt fast in doppelter Höhe einer für vergleichbare Patienten ermittelten MID. Dieser Effekt wird daher als klinisch relevant angesehen und als deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch eine „Abschwächung schwerwiegender Symptome“ im Sinne des 5. Kapitel § 3 Absatz 1 Verfo G-BA angesehen.

Mit dem PH-spezifischen Lebensqualitätsinstrument LPH wurde ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen der Riociguat-1,0-2,5 mg-Gruppe und der Placebo-Gruppe zugunsten von Riociguat ermittelt (Tabelle 4-36) und die klinische Relevanz dieses Effekts durch statistisch signifikante Ergebnisse einer Responderanalyse zugunsten von Riociguat bestätigt (Tabelle 4-38). Dieser Effekt wird ebenfalls als deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne des 5. Kapitel § 3 Absatz 1 Verfo G-BA durch eine „Abschwächung schwerwiegender Symptome“ gewertet.

Somit hatte die Behandlung mit Riociguat 1,0-2,5 mg konsistent und ausnahmslos gleichgerichtete, positive Effekte auf den primären Endpunkt 6MWD als auch auf alle prädefinierten sekundären Endpunkte.

4.4.3.4 Nebenwirkungen (Unerwünschte Ereignisse)

Mindestens eine UE trat bei 89,4% der Patienten in der Riociguat-1,0-2,5 mg-Gruppe auf, in der Placebo-Gruppe waren es mit 85,7% geringfügig weniger Patienten (Tabelle 4-39). Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant (OR 95%-KI 0,740; 2,655) (Tabelle 4-40). Aussagen zum Zusatznutzen waren nicht ableitbar.

Schwerwiegende UE gab es dagegen häufiger in der Placebo-Gruppe (18,3%) als in der Riociguat-1,0-2,5 mg-Gruppe (11,4%) (Tabelle 4-42). Auch dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant (OR 95%-KI 0,318; 1,046) (Tabelle 4-40). Aussagen zum Zusatznutzen waren nicht ableitbar.

Es gab einen numerischen Unterschied zwischen dem Anteil der Patienten mit einer Unterbrechung der Behandlung mit der Studienmedikation wegen UE in der Riociguat-1,0-2,5 mg-Gruppe (3,1%) und der Placebo-Gruppe (5,6%) (OR 95%-KI 0,196; 1,561) (Tabelle 4-40). Es gab einen Hinweis an der Schwelle zum Beleg (P -Wert Interaktionstest = 0,0655) auf einen Subgruppeneffekt. Patienten mit einem 6MWD-Ausgangswert Patienten ≥ 380 m hatten in Bezug auf diesen Sicherheitsparameter einen statistisch nicht signifikanten Nachteil gegenüber Placebo (OR 95%-KI 0,284; 23,678). Patienten mit einem 6MWD-Ausgangswert < 380 m in der Riociguat-1,0-2,5 mg-Gruppe hatten dagegen einen statistisch signifikanten Vorteil hinsichtlich dieses Sicherheitsparameters gegenüber Placebo (OR 95%-KI 0,063; 0,858). Damit handelt es sich für Patienten mit einem 6MWD-Ausgangswert < 380 m um eine deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne des 5. Kapitel § 3 Absatz 1 Verfo G-BA wegen einer „relevanten Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen“.

In der Riociguat-1,0-2,5 mg-Gruppe wurden erwartungsgemäß statistisch signifikant mehr Hypotonien und Blutdrucksenkungen beobachtet als in der Placebo-Gruppe (OR 95%-KI 1,187; 10,195) (Tabelle 4-40). Mit nur einer Ausnahme wurden diese UE unter Riociguat jedoch von den Prüfarzten als leicht oder mittelschwer bewertet, weshalb von diesem Befund keine Aussage zum Zusatznutzen von Riociguat abgeleitet wurde.

Synkopen, die von den Prüfarzten als SUE eingestuft wurden, wurden häufiger in der Placebo-Gruppe (4,0%) als in der Riociguat-1,0-2,5 mg-Gruppe (1,2%) beobachtet. Bezog man auch die nicht als SUE eingestuften Synkopen sowie Präsynkopen und Bewusstlosigkeiten in den Gruppenvergleich ein, erhöhte sich der Anteil der betroffenen Patienten in der Placebo-Gruppe auf 6,3%, in der Riociguat-1,0-2,5 mg-Gruppe auf 3,5% (Tabelle 4-40). Auch dieser numerische Vorteil von Riociguat 1,0-2,5 mg war statistisch nicht signifikant (OR 95%-KI 0,204; 1,440). Aussagen zum Zusatznutzen waren nicht ableitbar.

Mit einem Anteil von 12,2% der Patienten war die Inzidenz von Hämorrhagien in der Riociguat-1,0-2,5 mg-Gruppe geringfügig höher als in der Placebo-Gruppe (10,3%), jedoch nicht statistisch signifikant (OR 1,208, 95%-KI 0,608; 2,400, $P = 0,5851$, RR 1,183, 95%-KI 0,642; 2,180, ARR 0,019, 95%-KI -0,048; 0,086) (Tabelle 4-40). Das ausschließliche Auftreten schwerwiegender Hämoptysen in der Riociguat-1,0-2,5 mg-Gruppe (2 Patienten, 0,8%, Tabelle 4-42) könnte jedoch ein Hinweis auf eine Erhöhung des Blutungsrisikos durch Riociguat sein. Weitere Aussagen zum Zusatznutzen von Riociguat waren nicht ableitbar.

Für Riociguat ist bei der Gesamtwürdigung aller Schadenaspekte weder für die Gesamtpopulation, noch für die Subgruppe der Patienten mit einem 6MWD-Ausgangswert < 380 m oder die Subgruppe der Patienten mit einem 6MWD-Ausgangswert \geq 380 m ein Schaden festzustellen, der das Ausmaß des Zusatznutzens mindert. Andererseits ist für die Subgruppe der Patienten mit einem 6MWD-Ausgangswert < 380 m ein klinisch relevanter Vorteil in Bezug auf den Sicherheitsparameter „Unterbrechungen der Behandlung mit der Studienmedikation wegen UE“ festgestellt worden, der als eine deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne des 5. Kapitel § 3 Absatz 1 VerfO G-BA wegen einer „relevanten Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen“ interpretiert wird.

4.4.3.5 Ergebnissicherheit

Mit der randomisierten Studie PATENT-1 wurde eine Datenlage mit der Evidenzstufe I b geschaffen. Die herangezogenen Endpunkte sowie die übrigen Studiencharakteristika entsprechen den Empfehlungen der EMA. Der hohe Anteil der nach Herkunft und Ethnizität der deutschen Bevölkerung entsprechenden Studienteilnehmer, die hohe Anzahl an deutschen Studienzentren, die hiesige Verfügbarkeit und Akzeptanz aller in PATENT-1 genutzten diagnostischen und therapeutischen Optionen sprechen für die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotential vor (Tabelle 4-29). Auf Endpunktebene lagen für alle Endpunkte eine Verblindung des Endpunkterhebers und eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vor. Der klinische Studienbericht bildet die prospektiv geplanten Analysen jeweils vollständig ab. Für die patientenrelevanten Endpunkte 6MWD, WHO-Funktionsklasse, Zeit bis zur klinischen Verschlechterung, Borg, EQ-5D, LPH und UE/SUE zeigen sich keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diese Endpunkte durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für alle patientenrelevanten Endpunkte, d.h. 6MWD, WHO-Funktionsklasse, Zeit bis zur klinischen Verschlechterung, Borg, EQ-5D, LPH und UE/SUE, als niedrig eingestuft.

Vor diesem Hintergrund wird die Ergebnissicherheit der Aussagen zum Zusatznutzen als hoch bewertet.

4.4.3.6 Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen und Ausmaß des Zusatznutzens

Für erwachsene Patienten der WHO Funktionsklassen II bis III mit einer PAH und einer 6MWD von < 380 m bei Therapiebeginn liegt ein beträchtlicher Zusatznutzen vor, da für alle vier patientenrelevanten Morbiditätsendpunkte 6MWD, WHO-Funktionsklasse, Zeit bis zur klinischen Verschlechterung und Borg sowie beide Lebensqualitätsendpunkte EQ-5D und LPH und den Sicherheitsparameter „Unterbrechungen der Behandlung mit der Studienmedikation wegen UE“ statistisch signifikante und klinisch relevante, positive Effekte von Riociguat 1,0-2,5 mg ohne einen das Ausmaß des Zusatznutzens mindernden Schaden

nachgewiesen wurden. Damit wurde eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten 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“.

Für erwachsene Patienten der WHO Funktionsklassen II bis III mit einer PAH und einer 6MWD von ≥ 380 m bei Therapiebeginn liegt ein beträchtlicher Zusatznutzen vor, da für alle vier patientenrelevanten Morbiditätsendpunkte 6MWD, WHO-Funktionsklasse, Zeit bis zur klinischen Verschlechterung und Borg sowie den Lebensqualitätsendpunkt LPH statistisch signifikante und klinisch relevante, positive Effekte von Riociguat 1,0-2,5 mg ohne einen das Ausmaß des Zusatznutzens mindernden Schaden nachgewiesen wurden. Damit wurde eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten 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“.

Die Quintessenz der bis hierhin getroffenen Aussagen unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung gibt Tabelle 4-44 wieder.

Tabelle 4-44: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten der WHO Funktionsklassen II bis III mit einer PAH und einer 6MWD von < 380 m bei Therapiebeginn	Beträchtlich
Erwachsene Patienten der WHO Funktionsklassen II bis III mit einer PAH und einer 6MWD von ≥ 380 m bei Therapiebeginn	Beträchtlich

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 auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (s. Abschnitt 4.2.1).

4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nichtrandomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) 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 auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (s. Abschnitt 4.2.1).

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 auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (s. Abschnitt 4.2.1).

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 2005¹³, Molenberghs 2010¹⁴). 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 2006¹⁵) 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 2006¹⁶) 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 auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (s. Abschnitt 4.2.1).

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).

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerfO (s. Abschnitt 4.2.1).

4.7 Referenzliste

1. Europäisches Parlament. Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden: Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften; 1999 [Zugriff am 10.02.2014]. URL:<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2000:018:0001:0005:de:PDF>.
2. 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]; 2012.
3. Ghofrani HA, Galiè N, Grimminger F, Grünig E, Humbert M, Jing ZC et al. Riociguat for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369(4):330–40.
4. EMA. Guideline on the clinical investigations of medicinal products for the treatment of Pulmonary Arterial Hypertension: COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE (CHMP); 2009 [Zugriff am 10.02.2014]. URL:http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/12/WC500016686.pdf.
5. Ghofrani HA, Distler O, Gerhardt F, Gorenflo M, Grünig E, Haefeli W et al. Therapie der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH). Empfehlungen der Kölner Konsensus-Konferenz 2010. *Dtsch med Wochenschr* 2010; 135(S 03):S87–S101.
6. Hoepfer MM, Ghofrani HA, Gorenflo M, Grünig E, Rosenkranz S, Schranz D. Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie. *Der Kardiologe* 2010; 4(3):189–207.
7. Bayer HealthCare AG. PATENT-1 - Statistical methods and database errata and notes to file; 2012.
8. 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.
9. Galiè N, Hoepfer MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *European Heart Journal* 2009; 30(20):2493–537.
10. 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 [Zugriff am

- 10.02.2014]. URL:http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1915/2012-03-15_AM-RL-XII_Pirfenidon_ZD.pdf.
11. Rosenkranz S. Pulmonale Hypertonie: In: Klinische Kardiologie. Erdmann E, Hrsg. Springer Medizin Verlag Heidelberg 2011:309–34.
 12. IQWiG. IQWiG - Methoden - Version 4.1; 2013 [Zugriff am 10.02.2014]. URL:https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-1.pdf.
 13. 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 and Quality of Life Outcomes* 2013, 11:1 2013; (11):116.
 14. G-BA. Anforderungen an ein Modul „Chronische Herzinsuffizienz“ für strukturierte Behandlungsprogramme für Koronare Herzkrankheit (KHK): Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses gemäß § 137f Abs. 2 SGB V für die Rechtsverordnung nach § 266 Abs. 7 SGB V; 2008 [Zugriff am 10.02.2014]. URL:http://www.g-ba.de/downloads/40-268-634/2008-06-20_DMP_KHK_Modul-HI.pdf.
 15. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166(1):111–7.
 16. 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 [Zugriff am 10.02.2014]. URL:http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1828/2011-12-15_AM-RL-XII_Ticagrelor_TrG.pdf.
 17. G-BA. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO, Wirkstoff: Ivacaftor; 2012 [Zugriff am 10.02.2014]. URL:http://www.g-ba.de/downloads/40-268-2263/2013-02-07_AM-RL-XII_Ivacaftor_ZD.pdf.
 18. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. ESC Pocket Guidelines: Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie [Kurzfassung der „Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension“ der European Society of Cardiology. *European Heart Journal* (2009) 30, 2493–2537]; 2009 [Zugriff am 10.02.2014]. URL:http://leitlinien.dgk.org/files/2010_Pocket-Leitlinien_Pulmonale_Hypertonie.pdf.
 19. Fijalkowska A, Kurzyna M, Torbicki A, Szewczyk G, Florczyk M, Pruszczyk P et al. Serum N-terminal brain natriuretic peptide as a prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2006; 129(5):1313–21.
 20. Ghofrani HA, Hoeper MM, Halank M, Meyer FJ, Staehler G, Behr J et al. Riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension: a phase II study. *European Respiratory Journal* 2010; 36(4):792–9.
 21. Chen H, Taichman DB, Doyle RL. Health-related Quality of Life and Patient-reported Outcomes in Pulmonary Arterial Hypertension. *Proceedings of the American Thoracic Society* 2008; 5(5):623–30.
 22. ICH. E9 Statistical Principles for Clinical Trials: Guidance for Industry [U.S. Department of Health and Human Services]; 1998 [Zugriff am 10.02.2014]. URL:http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E9/Step4/E9_Guideline.pdf.
 23. Bayer HealthCare AG. PATENT-1 Clinical Study Report - Additional Subgroup Analyses (CSR-ASA); 2013.

24. 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.
25. EMA. Guideline on Missing Data in Confirmatory Clinical Trials; 2010 [Zugriff am 10.02.2014].
URL:http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/09/WC500096793.pdf.
26. Gilbert C, Brown MCJ, Cappelleri JC et al. Estimating a Minimally Important Difference in Pulmonary Arterial Hypertension Following Treatment With Sildenafil. *Chest* 2009; 135(1):137.
27. 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.
28. Walters SJ, Brazier JE. Comparison of the minimally important difference for two health state utility measures: EQ-5D and SF-6D. *Qual Life Res* 2005; 14(6):1523–32.
29. Bayer HealthCare AG. 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.
30. ICH. E6 Good Clinical Practice: Consolidated Guidance: Guidance for Industry [U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)]; 1996 [Zugriff am 10.02.2014].
URL:<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm073122.pdf>.

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

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (s. Abschnitt 4.2.1).

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (s. Abschnitt 4.2.1).

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (s. Abschnitt 4.2.1).

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (s. Abschnitt 4.2.1).

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

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerFO (s. Abschnitt 4.2.1).

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerFO (s. Abschnitt 4.2.1).

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerFO (s. Abschnitt 4.2.1).

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerFO (s. Abschnitt 4.2.1).

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

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerFO (s. Abschnitt 4.2.1).

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerFO (s. Abschnitt 4.2.1).

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerFO (s. Abschnitt 4.2.1).

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerFO (s. Abschnitt 4.2.1).

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

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerFO (s. Abschnitt 4.2.1).

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerFO (s. Abschnitt 4.2.1).

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerFO (s. Abschnitt 4.2.1).

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerFO (s. Abschnitt 4.2.1).

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 4-45 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 4-45 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-45 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PATENT-1

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Ziel</p> <p>Das Ziel der vorliegenden Studie war es, die Wirksamkeit und Sicherheit einer 12-wöchigen Behandlung mit Riociguat, einem Stimulator der löslichen Guanylatcyclase, bei erwachsenen Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) nachzuweisen. Die Patienten waren entweder nicht vorbehandelt oder stabil vorbehandelt mit einem Endothelin-Rezeptor-Antagonisten oder einem Prostanoid.</p> <p>Fragestellung</p> <p>Ist die Behandlung von erwachsenen Patienten mit einer PAH mit Riociguat 1,0-2,5 mg für 12 Wochen einer Behandlung mit Placebo überlegen?</p> <p>Hypothese</p> <p>Nullhypothese: Änderung für den primären Endpunkt vom Ausgangswert ist für die Riociguat-Gruppe und die Placebo-Gruppe gleich.</p> <p>Alternativhypothese: Änderung für den primären Endpunkt vom Ausgangswert ist für die Riociguat-Gruppe größer als für die Placebo-Gruppe.</p> <p>Im Rahmen der Überlegenheitstestung kann die Nullhypothese abgelehnt werden, wenn das zweiseitige Signifikanzniveau gleich oder kleiner 0,05 ist.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Randomisierte, Placebo-kontrollierte, multizentrische, multinationale, doppelblinde, pivotale Parallelgruppen-Studie der Phase III</p> <p>Die an einer symptomatischen PAH leidenden Patienten wurden den folgenden drei Studienarmen im Verhältnis 4:2:1 zugeordnet:</p> <p>Studienarm 1 (aktive Behandlung mit Riociguat 1,0-2,5 mg) Orale Gabe von Riociguat 1,0-2,5 mg tid über einen Zeitraum von 12 Wochen</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Studienarm 2 (Placeboarm) Orale Gabe von Placebo tid über einen Zeitraum von 12 Wochen</p> <p>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</p> <p>Nach einer Vorbeobachtungsphase von zwei Wochen wurden die Patienten randomisiert. Die sich anschließende 12-wöchige Behandlungsphase bestand aus einer 8-wöchigen Titrationsphase und einer 4-wöchigen Erhaltungsphase. Patienten, die nicht in PATENT-2 (NCT00863681 bei ClinicalTrials.gov), einer unkontrollierten Folgestudie zur Langzeitbeobachtung, eintraten oder die die Studie vorzeitig verließen, wurden 30 Tage nachbeobachtet.</p> <p>Die Studie wurde in Übereinstimmung mit den ethischen Prinzipien der Deklaration von Helsinki und der ICH-Guideline E6 Good Clinical Practice (GCP) durchgeführt (30).</p> <p>Die Studie ist unter NCT00810693 bei ClinicalTrials.gov eingetragen.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Protokolländerungen</p> <p>Zum Originalstudienprotokoll vom 11.09.2008 gab es neun Änderungen, davon waren drei globale und sechs lokale Änderungen. Die Protokolländerungen 1 vom 01.10.2008, 2 vom 04.03.2009 und 7 vom 23.03.2010 trafen nur für Studienzentren in Japan, Protokolländerung 3 vom 20.03.2009 nur für Studienzentren in Spanien, Protokolländerung 5 vom 25.01.2010 nur für Studienzentren in Argentinien, Protokolländerung 9 vom 28.02.2011 nur für Studienzentren in Kanada und den USA zu. Diese sind nicht relevant für Deutschland und werden deshalb hier nicht beschrieben.</p> <p>Protokolländerung Nr. 4 vom 10.06.2009, für alle Studienzentren</p> <p>Die wichtigsten Änderungen waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klarstellungen in Bezug auf einige Einschluss- und Ausschlusskriterien • Ausweitung der Vorbeobachtungsphase von “bis zu Woche 1” auf “bis zu Woche 2” • Klarstellung von Spezifikationen des 6MWD-Tests • Austausch der modifizierten Borg Dyspnoe-Skala gegen die Borg CR10-Skala • Hinzufügen der Sammlung von Informationen zu 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 • Hinzufügen der detaillierten Aufgaben des Steuerungskomitees (SC; übergeordnete wissenschaftliche Verantwortung für die Studie) und des Datenkontrollkomitees (DMC; Verantwortung für die Sicherheit der Patienten)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Begründung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Umsetzung von Empfehlungen aus mehreren globalen Prüfarzte-Treffen <p>Protokolländerung Nr. 6 vom 22.03.2010, für alle Studienzentren</p> <p>Die wichtigsten Änderungen waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 <p>Begründung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Empfehlungen aus mehreren globalen Prüfarzte-Treffen und des SC <p>Protokolländerung Nr. 8 vom 15.02.2011, für alle Studienzentren</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die wichtigsten Änderungen waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinzufügen der Messung von Calcium 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 Calcium-Homöostase bei Patienten mit PAH im Vergleich zu Placebo vorhanden war • Änderung des Zeitraums, in dem unerwünschte Ereignisse als therapieabhängig erachtet wurden von 7 auf 2 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 <p>Begründung: Spezifizierung zusätzlicher Labormessungen für die Sicherheitsuntersuchungen, Modifikation der Definition des Behandlungsaustritts bei unerwünschten Ereignissen und Korrektur von Inkonsistenzen vorheriger Protokollversionen</p> <p>Änderungen und Ergänzungen des statistischen Analyseplans</p> <p>Update des statistischen Analyseplans, Version 3.0, 14.12.2010</p> <p>Die wichtigsten Änderungen waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Korrektur der Versionsnummer (vorherige Nummer 1.0, nicht 2.0) • Verweis auf Protokoll-Version 2.5 • Ergänzung der Per-Protocol-Validierungskriterien: <ul style="list-style-type: none"> ○ Validierungskriterium zur Behandlungs-Adhärenz in Übereinstimmung mit Protokollen 2.0 und 2.5, analog Studie 11348 zu CTEPH

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ 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: Therapie-naiv / vorbehandelt in Bezug auf die WHO-Funktionsklasse ● Aktualisierung der regionalen Gruppierung ● Aktualisierung spezifischer Begleitmedikations-Gruppen ● Hinzufügen des Raucherstatus und der Raucherhistorie zur Demographie ● Änderung der Imputationsregeln für die Borg-Skala ● Aktualisierung von Labormessungen und Vitalzeichen ● Hinzufügen eines Absatzes zur möglichen Entblindung nach Visite 5 wegen Open-Label Behandlung in PATENT-2 <p>Ergänzung des Statistikanalyseplans, Version 2.0, 15.03.2012 und Version 3.0, 29.05.2012</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Sensitivitätsanalyse der 6MWD (Handhabung fehlender Daten) • Robuste Regressionsanalyse der 6MWD • Hinzufügen von Analysen zur Darstellung der Beziehung zwischen Outcomes <p>Der Statistikanalyseplan spezifizierte auch die Analysen der Ressourcennutzung, sowie der explorativen Biomarker-Analyse und präziserte den Ansatz für die PK-Analyse.</p> <p>Update des Statistikanalyseplans, Version 4.0, 29.05.2012</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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-Demographie, da nicht länger von den internen Bayer-Standards unterstützt • Klarstellung der Bedingungen für das Ereignis klinische Verschlechterung • Ergänzung des Behandlungsunterschieds 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 <p>Ergänzung des Statistikanalyseplans, 30.05.2012</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beschreibung einer erweiterten QT/QTc-Analyse. <p>Sonstige Dokumenten-Änderungen</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien der Patienten</p> <ul style="list-style-type: none"> • 18 bis 80 Jahre bei Visite 1 (Berücksichtigung der altersbedingten Restriktionen in Hinblick auf PCWP, die untere Altersgrenze konnte 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 $>300 \text{ dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ und einem PAP_m $>25 \text{ mmHg}$, verursacht durch: <ul style="list-style-type: none"> ○ Idiopathische PAH oder ○ Familiäre PAH oder ○ PAH assoziiert mit: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bindegewebserkrankungen ▪ Portaler Hypertension bei Leberzirrhose ▪ Angeborenen Herzfehlern ▪ Anorexikum- oder Amphetamingebrauch • Therapie-naive Patienten (in Bezug auf PAH-spezifische Therapie) oder vorbehandelte Patienten (mindestens 90 Tage vor Visite 1 stabil eingestellt auf einen Endothelin-Rezeptor-Antagonisten <u>oder</u> ein Prostanoid (Ausschluss von i.v. Prostanoiden)) • Erlaubnis unspezifischer Behandlungen mit oralen Antikoagulantien, Diuretika, Digitalis, Kalziumkanalblockern oder Sauerstoffsupplementation, die auch für die Therapie der PH eingesetzt werden. Die Behandlung mit Antikoagulantien musste mindestens 30 Tage vor Visite 1 begonnen werden und die mit Diuretika mindestens 30 Tage vor Visite 1 stabil sein • Zusätzliche Langzeit-Sauerstofftherapie, wenn die Sauerstoffkonzentration mindestens 90 Tage vor Visite 1 konstant war • Ergebnisse der Rechtsherzkatheteruntersuchung nicht älter als sechs Wochen bei Visite 1 und in Zusammenarbeit mit dem teilnehmenden Zentrum unter Standardbedingungen gemessen. Andernfalls in der Vorbeobachtungsphase nach Unterzeichnung der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Einverständniserklärung oder bei Visite 1 vor der Randomisierung zu messen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Frauen, die eines der folgenden Kriterien erfüllen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Postmenopause seit mindestens zwei Jahren ○ Bilaterale Tubenligatur ○ Bilaterale Ovariectomie ○ Hysterektomie ○ Negativer serologischer Schwangerschaftstest und eine Kombination sicherer Verhütungsmethoden während der Studiendauer • Verstehen und Befolgen von Instruktionen und Teilnahme über die gesamte Laufzeit der Studie • Schriftliche Einverständniserklärung nach vorheriger Information und vor Beginn jeglicher Studien-spezifischer Prozeduren <p>Ausschlusskriterien der Patienten</p> <p>Genereller Ausschluss</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gleichzeitige Teilnahme an einer anderen klinischen Studie während dieser Studie oder innerhalb von 30 Tagen vor Visite 1 • Schwangere Frauen (d.h. positiver Serum β-hCG Test oder andere Anzeichen für eine Schwangerschaft), stillende oder gebärfähige Frauen, die keine Kombination sicherer Verhütungsmethoden anwendeten • Jegliche Erkrankungen oder Gesundheitszustände in der Patientenhistorie, die nach Meinung des Prüfarztes die Studienteilnahme oder -beendigung beeinträchtigen könnten • 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 metastasiertem Tumorgewebe) • Hypersensitivität gegenüber der Studienmedikation oder einem der Zusatzstoffe in der Medikamentenzusammensetzung • Unfähigkeit, einen validen 6MWD-Test durchzuführen (z.B. Patienten mit schwerer arterieller Verschluss-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>krankheit). Hinweis: Patienten mit Gehhilfe konnten durch den Prüfarzt eingeschlossen werden, wenn die Gehstrecke nicht beeinträchtigt wurde</p> <ul style="list-style-type: none"> • Relative Differenz (d.h. absolute Differenz/Mittelwert) von mehr als 15% zwischen dem 6MWD-Test zur Überprüfung der Studieneignung und dem 6MWD-Test zur Messung des 6MWD-Ausgangswertes <p>Medikations- oder behandlungsbedingte Ausschlüsse</p> <p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> • i.v. Prostanoiden (orale, inhalative oder subkutane Prostanoiden waren bei stabiler Vorbehandlung erlaubt) • Spezifische (z.B. Sildenafil oder Tadalafil) oder unspezifische (z.B. Dipyridamol, Theophyllin) Phosphodiesterase-Inhibitoren • NO-Donoren (z.B. Nitrate) <p>Ausschlüsse in Zusammenhang mit Lungenerkrankungen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle Typen von PH mit Ausnahme der Subtypen der Gruppe I der Venice Clinical Classification of PAH (s. Einschlusskriterien) • Moderate bis schwere obstruktive Lungenerkrankung (forciertes Expirations-Einsekundenvolumen [FEV₁] < 60% des prädiktiven Wertes) • Schwere restriktive Lungenerkrankung (totale Lungkapazität < 70% des prädiktiven Wertes) • Schwere angeborene Missbildungen von Lunge, Thorax und Zwerchfell <p>Ausschlüsse im Zusammenhang mit Blutgasanomalien (kapillär oder arteriell im Ruhezustand)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sauerstoff-Sättigung (SaO₂) < 88% bei Visite 0 trotz zusätzlicher Sauerstoff-Therapie • Arterieller Sauerstoff-Partialdruck

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(PaO₂) < 55 mmHg bei Visite 0 trotz zusätzlicher Sauerstoff-Therapie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Arterieller Partialdruck von CO₂ (PaCO₂) > 45 mmHg bei Visite 0 <p>Kardiovaskuläre Ausschlüsse</p> <ul style="list-style-type: none"> • Historie einer unkontrollierten arteriellen Hypertonie innerhalb der letzten 90 Tage vor Visite 1 und/oder <ul style="list-style-type: none"> ○ SBD > 180 mmHg und/oder DBD > 110 mmHg bei Visite 0 und/oder Visite 1 vor Randomisierung oder ○ SBD < 95 mmHg bei Visite 0 und/oder bei Visite 1 vor Randomisierung • Ruhepuls im Wachzustand < 50 Schläge pro Minute (BPM) oder > 105 BPM 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 PCWP-Ausgangswert > 15 mmHg (wenn Alter bei Visite 1 zwischen 18-75 Jahren) oder > 12 mmHg (wenn Alter > 75 Jahre bei Visite 1) • Hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie • Schwere nachgewiesene oder vermutete koronare Herzkrankheit (Patienten mit Klasse 2-4 nach der "Canadian Cardiovascular Society Angina Classification", und/oder Bedarf an Nitraten, und/oder Myokardinfarkt innerhalb der letzten 90 Tage vor Visite 1) • Klinische Evidenz einer symptomatischen atherosklerotischen Erkrankung (z.B. periphere arterielle Verschlusskrankheit mit reduzierter Gehstrecke, Historie eines Schlaganfalls mit persistierendem neurologischen Defizit etc.) • Angeborene oder erworbene Herzklappen- oder Herzmuskel-erkrankung, wenn klinisch signifikant abgesehen von Trikuspidal-klappeninsuffizienz aufgrund von PH

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Ausschlüsse in Zusammenhang mit Organfunktionsstörungen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinisch relevante hepatische Dysfunktion: <ul style="list-style-type: none"> ○ Bilirubin > 2-fache des oberen Normwertes bei Visite 0 und/oder ALT oder AST > 3-fache des oberen Normwertes bei Visite 0 und/oder ○ Zeichen einer schweren Leberinsuffizienz (z.B. eingeschränkte Albumin-Synthese mit Albumin < 32 g/L, Leberenzephalopathie > Grad 1) bei Visite 0 • Schwere Niereninsuffizienz mit glomerulärer Filtrationsrate < 30 mL/min bei Visite 0 <p>Gründe für den Ausschluss von Patienten aus der Studie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eigener Wunsch • Wunsch des Sponsors (z.B. bei neuen signifikanten Sicherheitsbedenken) • Auftreten von unerwünschten Ereignissen oder interkurrenter Erkrankungen, die nach Meinung des Prüfarztes eine Fortführung nicht erlaubten • Auftreten von mit der Studienmedikation assoziierten unerwünschten Ereignissen, die nach Meinung des Prüfarztes das Risiko-Nutzen-Verhältnis des Patienten negativ beeinflussten • Fortwährende Nicht-Adhärenz • Unterbrechung der Einnahme der Studienmedikation von mehr als drei Tagen in Folge (neun Dosen) • Schwangerschaft oder Stillen • Teilnahme an einer anderen Studie • Auftreten eines oder mehrerer Kriterien des Endpunktes Zeit bis zur klinischen Verschlechterung • Weitere Dosisreduktion nicht möglich und Patient tolerierte die niedrigste mögliche Dosis (0,5 mg tid) nicht

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Die Studie wurde in 124 Studienzentren in 30 Ländern weltweit durchgeführt (Anzahl Zentren je Land):</p> <p>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)</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Die Studie umfasste eine 2-wöchige Vorbeobachtungsphase und eine 12-wöchige Behandlungsphase, bestehend aus einer 8-wöchigen Titrationsphase und einer 4-wöchigen Erhaltungsphase. 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.</p> <p>2-wöchige Vorbeobachtungsphase</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einverständniserklärung • Erhebung der Patientenhistorie • Erhebung demographischer Basisdaten • Dokumentation des PAH-Subtyps • Visite 0 <p>12-wöchige Behandlungsphase</p> <ul style="list-style-type: none"> • 8-wöchige individuelle Titrationsphase (Visiten 1-5) • 4-wöchige Erhaltungsphase (Visiten 5-6) <p>8-wöchige Titrationsphase</p> <p>Riociguat-1,0-2,5 mg-Gruppe (geplant: 264 Patienten)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 <p>Placebo-Gruppe (geplant: 132 Patienten) Scheintitration analog Riociguat-1,0-2,5 mg-Gruppe</p> <p>Riociguat-1,0-1,5 mg-Gruppe (geplant: 66 Patienten)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • 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 • Scheintitration bei Erreichen der 1,5 mg Riociguat tid Dosis bis zum Ende der individuellen Titrationsphase <p>Für alle drei Studienarme galt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderungen der Dosierung durch den Prüfarzt über das IVRS durften $\pm 0,5$ mg nicht übersteigen • Dosissteigerungen waren nur zu den Visiten 2, 3 und 4 erlaubt • Dosisenkung im Fall von mit der Studienmedikation assoziierten Nebenwirkungen auf 0,5 mg tid waren erlaubt • Durchführen der (Schein-)Titration in Abhängigkeit von Hypotoniesymptomen und vom systolischen Blutdruck (SBD) am Ende des Dosierungsintervalls, der vor der Einnahme der morgendlichen Dosis peripher gemessen wurde: <ul style="list-style-type: none"> ○ SBD ≥ 95 mmHg: Erhöhung der Dosis um 0,5 mg 3x täglich ○ SBD 90 - 94 mmHg: Beibehaltung der Dosis ○ SBD < 90 mmHg ohne Hypotonie-Symptome: Senkung der Dosis 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 gesenkten Dosis neu beginnen <p>4-wöchige Erhaltungsphase</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beibehalten der Dosisstärke am Ende der Titrationsphase von Tag 56 bei Visite 5 • Dosisreduktionen aus Sicherheitsgründen erlaubt, nicht aber ein erneuter Dosisanstieg <p>Patienten, die nicht in PATENT-2, einer unkontrollierten Folgestudie zur Langzeitbeobachtung, eintraten oder die die Studie vorzeitig verließen, wurden 30 Tage nachbeobachtet.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
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	<p>Primärer Endpunkt</p> <p>Absolute Veränderung der 6-Minuten-Gehstrecke (6MWD) bis Woche 12 im Vergleich zum Ausgangswert</p> <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung der WHO-Funktionsklasse 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 <p>Supportive sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Absolute Veränderung des pulmonal vaskulären Widerstands (PVR) nach 12 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert • Absolute Veränderung des Biomarkers NT-proBNP bis Woche 12 im Vergleich zum Ausgangswert <p>Sicherheitsparameter</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Art und Häufigkeit unerwünschter Ereignisse und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse • Ereignisse von speziellem Interesse UE, vermutete Synkope oder vermutete Hypotonie • Standardlaborparameter • Vitalparameter • 12-Kanal Elektrokardiogramm • Blutgasanalyse <p>Zusätzlich Dokumentation von</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Schwangerschaften</p> <p>Sonstige Variablen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung zusätzlicher hämodynamischer Parameter nach 12 Wochen • Einsatz von Ressourcen für gesundheitsökonomische Kalkulationen nach 12 Wochen <ul style="list-style-type: none"> ○ Besuche bei Angehörigen der Gesundheitsberufe ○ Hospitalisierungen und Rehabilitation ○ Diagnostische und therapeutische Verfahren • Explorative Biomarker <ul style="list-style-type: none"> ○ Carboxyterminales vernetzendes Telozeptid des Knochenkollagens (CTX) ○ Osteopontin • Pharmakokinetik: Konzentration von Riociguat und seinem Hauptmetaboliten BAY 60-4552 im Plasma • Pharmakogenetik: Untersuchung möglicher Gene, die potentiell in CTEPH involviert sind, Medikamentenabsorption, Ansprechen auf die Behandlung, AEs <p>Training der Prüfarzte</p> <ul style="list-style-type: none"> • GCP-geschulte Prüfarzte • Prüfarzttreffen zur Vorbereitung auf die Studienteilnahme: <ul style="list-style-type: none"> ○ Schulung zur Substanz ○ Schulung zur Indikation ○ Initiierung der Zentren mit Besprechung offener und besonders kritischer Punkte <p>Validierung des LPH-Fragebogens</p> <ul style="list-style-type: none"> • Qualitative Validierung des Fragebogeninhalts in Zusammenarbeit mit 38 PH-Patienten aus USA, Frankreich und Deutschland • Psychometrische Validierung durch Verwendung doppelblinder Daten aus der 12-wöchigen klinischen Phase-III-Studie PATENT-1 (Studie 12934) bei Patienten mit PAH

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Ergebnis: Der LPH-Fragebogen ist ein valides, zuverlässiges und empfindliches Instrument zur Messung der Auswirkungen von PH auf Domänen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Änderung der Zielkriterien nach Studienbeginn
7	Fallzahl	<p>Von den eingeschlossenen 586 Patienten wurden insgesamt 445 Patienten randomisiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 254 Patienten in die Riociguat-1,0-2,5 mg-Gruppe • 127 Patienten in die Placebo-Gruppe • 64 Patienten in die Riociguat-1,0-1,5 mg-Gruppe
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Der primäre Endpunkt war die absolute Veränderung der 6MWD relativ zum Ausgangswert bis Woche 12. Unter der Annahme einer SD von 70 m wurde berechnet, dass 375 Patienten für die ITT-Auswertung benötigt wurden (250 in der Riociguat-1,0-2,5 mg-Gruppe, 125 in der Placebo-Gruppe), um eine Placebo-adjustierte Differenz von 25 m in der 6MWD zu erfassen (Power von 90% und zweiseitiges Signifikanzniveau von 5%). Für die explorative Riociguat-1,0-1,5 mg-Gruppe war die Hälfte der Placebo-Gruppengröße erforderlich, d.h. ungefähr 63 Patienten. Somit waren 438 Patienten für die ITT-Gruppe erforderlich. Unter Berücksichtigung einer Ungültigkeitsquote von 5% war die Randomisierung von insgesamt 462 Patienten erforderlich</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Die Studie wurde wie geplant abgeschlossen.</p> <p>Sicherheitsreviews durch das DMC</p> <ul style="list-style-type: none"> • Überprüfen akkumulierender, unverblindeter Studiendaten-zusammenfassungen auf sicherheitsrelevante Aspekte • Einbindung eines externen Statistik-Instituts zur Sicherstellung, dass entblindete Daten Dritten nicht zur Verfügung standen <p>Kriterien für einen vorzeitigen</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Studienabbruch <ul style="list-style-type: none"><li data-bbox="906 344 1385 465">• Empfehlung zum Studienabbruch durch das DMC bei unakzeptablem Sicherheitsprofil, finale Entscheidung durch SC und Sponsor<li data-bbox="906 472 1331 495">• Studienabbruch durch den Sponsor

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig durch eine zentrale, unabhängige Einheit (IVRS oder IWRS; Bracklet, London, UK). Die Zuteilungssequenz wurde mittels computergenerierter Zufalls-codes erzeugt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Die Patienten wurden bei der Visite 1 im Verhältnis 4:2:1 in Blöcken der Größe 7 randomisiert und entsprechend der vorangegangenen PAH-Behandlung stratifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Therapie-naive Patienten • Vorbehandelte Patienten: <ul style="list-style-type: none"> ○ Mit einem Endothelin-Rezeptor-Antagonisten oder ○ Mit einem Prostanoid <p>Für die Wirksamkeitsanalysen fand vor dem Schließen der Datenbank eine geographische 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 geographischen Regionen adjustiert und die Konsistenz der Behandlungseffekte überprüft.</p> <p>Für die Therapie-naiven und vorbehandelten Patienten wurden separate Blöcke innerhalb der Regionen verwendet.</p>
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	Die Zuteilung erfolgte durch eine zentrale, unabhängige Einheit (IVRS oder IWRS). Die Geheimhaltung war bis zur Zuteilung gewährleistet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierungsliste enthielt die Randomisierungscodes, Patientenidentifizierungsnummern und die zugeordneten Behandlungen. Die Patienten wurden von den Prüfarzten in die Studie aufgenommen und den Gruppen zugeteilt.
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?	Die Studie war doppelblind. <ul style="list-style-type: none"> a) Patienten waren verblindet b) Prüfarzte waren verblindet c) Personal von Auftragsinstituten und dem Sponsor waren verblindet

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Durchführung der Verblindung</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 Placebo-Gruppe ab Visite 1 • Zuweisung der verblindeten Placebo-Medikation stets durch IVRS • Durchführung des 6MWD-Tests, der Bewertung der Borg-Skala und der Evaluation der WHO-Funktionsklasse von einem zweiten, nicht in den Dosistitrationsprozess involvierten Arzt oder medizinischem Fachpersonal ab Visite 2 • Weiterleitung der Ergebnisse der NT-proBNP Bestimmungen an die Prüfarzte 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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	<p>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.</p> <p>Placebo Filmtabletten zur oralen Einnahme, die nicht von den Riociguat-Tabletten unterscheidbar waren.</p>
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Intention-to-treat(ITT)-Population</p> <p>Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.</p> <p>Laut Studienbericht wurden die Analysen in Übereinstimmung mit der ICH-Guideline E9 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 Endpunktes 6MWD zu und ist Guideline-konform. In der Riociguat-1,5mg-Gruppe hatte ein Patient (260034001) von 64 Patienten (1,6%) und in der Placebo-Gruppe ein Patient (200024003) von 127 Patienten (0,8%) eine Randomisierungsnummer, aber keine Medikation erhalten.</p> <p>Das „Full Analysis Set“ umfasste in der Riociguat-1,0-2,5 mg-Gruppe 254 Patienten, in der Placebo Gruppe 126 Patienten und in der Riociguat-1,0-1,5 mg-Gruppe 63 Patienten.</p> <p>Safety-Population</p> <p>Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.</p> <p>Per-Protocol(PP)-Population</p> <p>Alle Patienten,</p> <ul style="list-style-type: none"> • die für die Safety- / ITT-Population geeignet waren • die einen adäquaten 6MWD-Test zur Bestimmung des Ausgangswertes hatten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • 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: <ul style="list-style-type: none"> ○ PAH-Definition nicht erfüllt ○ 6MWD-Ausgangswert geringer als 150 oder größer als 450 m ○ PVR-Ausgangswert $\leq 300 \text{ dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ ○ PAP_m-Ausgangswert $\leq 25 \text{ mmHg}$ ○ PVR nicht innerhalb von 6 Wochen vor Visite 1 gemessen ○ Relative Differenz zwischen Eignungs- und Ausgangs-6MWD-Tests von mehr als 15% ○ Jünger als 18 Jahre oder älter als 80 Jahre bei Visite 1 ○ Administration der Studienmedikation nicht in Einklang mit den Vorgaben des Studienprotokolls ○ Einnahme nicht erlaubter Begleitmedikationen ab 90 Tage vor Visite 1 bis zur Woche 12 für i.v. Prostanoids, spezifische (z.B. Sildenafil oder Tadalafil) oder unspezifische Phosphodiesterase-Inhibitoren (z. B. Dipyridamol, Theophyllin), NO-Donoren ○ 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 ○ Gleichzeitige Einnahme eines Endothelin-Rezeptor-Antagonisten und eines Prostanoids im Studienverlauf <p>Statistischer Analyseplan</p> <p>Der statistische Analyseplan (SAP), Version 2.0, wurde am 30. Sep 2009 erstellt. Die letzte Version wurde vor Entblindung der Daten erstellt.</p> <p>Die Ergebnisse wurden für die drei Behandlungsgruppen zusammengefasst. Inferentielle statistische Analysen wurden für den Vergleich der Riociguat-1,0-2,5 mg-Gruppe und der Placebo-Gruppe durchgeführt. Die dritte Behandlungsgruppe</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(Riociguat 1,0-1,5 mg) zur Untersuchung der Wirksamkeit einer niedrigeren Dosis mit einer Stichprobengröße von der Hälfte der Placebo-Gruppe wurde nur deskriptiv analysiert. Sofern nicht anders angegeben, wurden alle statistischen Tests zweiseitig mit einem Fehler 1. Art von $\alpha = 5\%$ durchgeführt.</p> <p>Die statistischen Analysen wurden mit dem Softwarepaket SAS Version 9.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) durchgeführt.</p> <p>Primäre Wirksamkeitsanalyse</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 Placebo-Gruppe mittels Kovarianz-Analyse (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% Konfidenzintervalle (KI) für die Behandlungsunterschiede mittels Kovarianzanalyse (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 Placebo-Gruppe, wenn das zweiseitige Signifikanzniveau geringer oder gleich 0,05 war <p>Sekundäre Wirksamkeitsanalysen</p> <p>Durchführung der Analyse der sekundären Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • PVR • NT-proBNP • WHO-Funktionsklasse • Zeit bis zur klinischen Verschlechterung • Borg-Skala • EQ-5D • LPH

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>in der ITT-Population (sequentielles Testverfahren strikt in der oben aufgeführten Reihenfolge)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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-Funktionsklasse relativ zum Ausgangswert bis Woche 12 mittels eines Scores: <ul style="list-style-type: none"> ○ von -3 (Ausgangswert Klasse IV, Woche 12 Klasse I) bis ○ +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 <ul style="list-style-type: none"> ○ stratifiziertem Logrank-Test mit Kaplan-Meier Schätzungen für den Anteil der Patienten mit einem Ereignis ○ Mantel-Haenszel-Gewichtung stratifiziert nach Region und Stratum <p>Imputation fehlender Werte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verwendung der Daten, die bis zum Studienende (Woche 12) vorlagen • Verwendung der Werte der Abschluss-Visite 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 Abschluss-Visite: <ul style="list-style-type: none"> ○ 6MWD schlechtestmöglicher Wert, d.h. 0 m ○ Modifizierte Borg-Skala schlechtestmöglicher Wert, d.h. 10 ○ EQ-5D und LPH jeweils schlechtestmögliche Werte ○ WHO-Funktionsklasse schlechtestmöglicher Wert, d.h. IV bei fehlender Abschluss-Visite bzw. V bei Tod ○ PVR ohne Imputation

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none">○ NT-proBNP ohne Imputation• Verwendung der Ausgangswerte bei Studienabbrüchen aus anderen Gründen ohne eine weitere Messung nach Bestimmung des Ausgangswertes (BOCF)• Verwendung des letzten, nach Bestimmung des Ausgangswertes gemessenen Wertes bei regulärer Beendigung der Studie und fehlender Messung am Ende der Studie (LOCF)

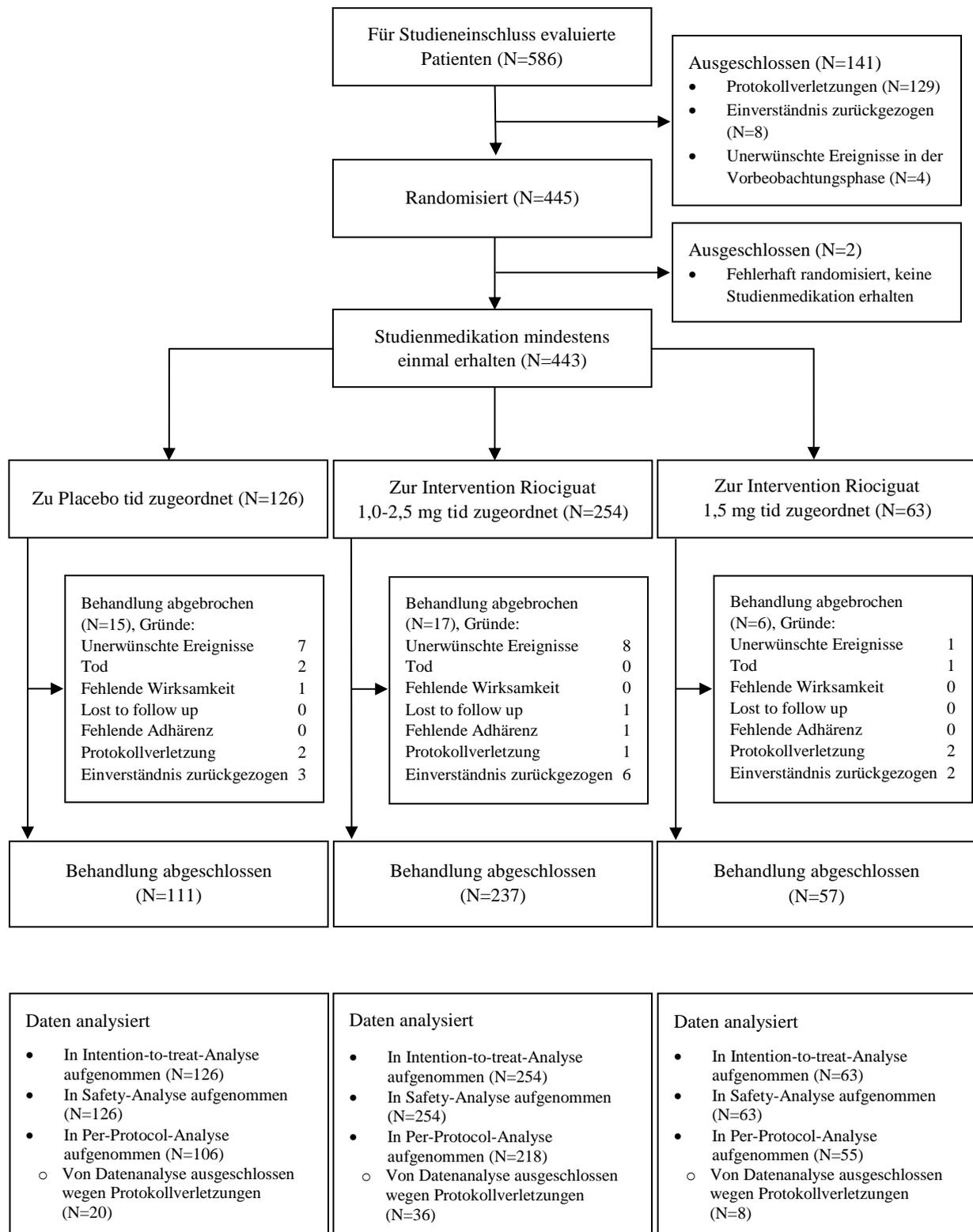
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Deskriptive Subgruppenanalysen Die primären und sekundären Endpunkte wurden in der Safety-/ITT-Population für die folgenden Subgruppen deskriptiv zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Therapie-naiv • Vorbehandelt • Vorbehandelt mit einem Endothelin-Rezeptor-Antagonisten • Vorbehandelt mit einem Prostanoid • Idiopathische/hereditäre PAH • PAH assoziiert mit einer Bindegewebserkrankung • Assoziierte (andere Formen) PAH • WHO Funktionsklasse I/II als Ausgangswert • WHO Funktionsklasse III/IV als Ausgangswert • Vorbehandelt und WHO-Funktionsklasse I/II als Ausgangswert • Vorbehandelt und WHO-Funktionsklasse III/IV als Ausgangswert • Therapie-naiv und WHO-Funktionsklasse I/II als Ausgangswert • Therapie-naiv und WHO-Funktionsklasse 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) • Asiaten (Nicht-Kaukasier) • Hispanics oder Latinos (Nicht-Kaukasier)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Gemischt (Nicht-Kaukasier) • Nordamerika • Südamerika • Europa • China • Asien-Pazifik Explorative Wirksamkeitsanalysen • Zusätzliche Analysen hämodynamischer Parameter • Zusätzliche Analysen der PRO EQ-5D und LPH • Kategoriale Analysen von Wirksamkeitsendpunkten • Sensitivitätsanalyse von Zeit bis zur klinischen Verschlechterung • Sensitivitätsanalyse der 6MWD (Handhabung fehlender Daten) • Robuste Regression der 6MWD Zusätzliche Analysen • Beziehung zwischen Outcomes • Ressourcenverbrauch Sicherheitsanalysen • Deskriptive Analyse der Mortalität • Tabellarische Darstellung <ul style="list-style-type: none"> ○ Von mit der Studienmedikation assoziierten unerwünschten Ereignissen (Definition: Start oder Verschlechterung bis zu 2 Tage nach Beendigung der Behandlung mit der Studienmedikation) ○ Von schweren und/oder mit der Studienmedikation assoziierten unerwünschten Ereignissen ○ Von unerwünschten Ereignissen, die in der Nachbeobachtungsphase auftraten Sonstige Variablen • Explorative Biomarker: <ul style="list-style-type: none"> ○ Analyse von Osteopontin und CTX wie NT-proBNP • Pharmakokinetik: <ul style="list-style-type: none"> ○ Bestimmung der Konzentration von Riociguat und seinem

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Hauptmetaboliten BAY 60-4552 im Plasma bei jeder Visite und Auswertung mittels deskriptiver Statistik
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	Insgesamt wurden in 124 Studienzentren 586 Patienten rekrutiert. a) Randomisierung Riociguat-1,0-2,5 mg-Gruppe: 254 Patienten Placebo-Gruppe: 127 Patienten Riociguat-1,0-1,5 mg-Gruppe: 64 Patienten b) Erhalt der Intervention Riociguat-1,0-2,5 mg-Gruppe: 254 Patienten Placebo-Gruppe: 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 Placebo-Gruppe: 126 Patienten Riociguat-1,0-1,5 mg-Gruppe: 63 Patienten
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	405 (91,0%) von 445 randomisierten Patienten beendeten die Behandlungsphase. Die verbleibenden 40 Patienten brachen die Studie vorzeitig ab (38 Patienten) oder erhielten keine Studienmedikation (2 Patienten). Der Anteil war in der Riociguat-1,0-2,5 mg-Gruppe mit 6,7% am niedrigsten (Placebo-Gruppe 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).
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Beginn der Studie: 17. Dezember 2008 (Erster Patient zur ersten Visite) Ende der Studie: 14. Mai 2012 (Letzter Patient zur letzten Visite)

Item^a	Charakteristikum	Studieninformation
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete planmäßig nach der letzten abgeschlossenen Visite am 14. Mai 2012.
a: nach CONSORT 2010.		

Abbildung 4-3: Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT, **PATENT-1**



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 4-46 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie PATENT-1

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Bayer HealthCare Studienbericht Nr. A62510, Studiennummer 12934, Version 1.0 “Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre, 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). PATENT-1 study”	A

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:

In der Studie wurden die Behandlungen den Patienten randomisiert zugeteilt.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz mittels computergenerierter Zufallscodes ist beschrieben und geeignet.

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:

Die Zuteilung erfolgte durch eine zentrale, unabhängige Einheit (IVRS oder IWRS).

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 neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten waren verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die behandelnden Personen waren bzgl. der Behandlung verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Darstellung von Ergebnissen ist nicht unterlassen worden oder auch nicht in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist daher unwahrscheinlich.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben 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 Studie wurde als qualitativ hochwertige randomisierte, kontrollierte, multizentrische, doppelblinde Phase-III-Studie durchgeführt. Die Studie wurde in 124 Studienzentren in 30 Ländern weltweit durchgeführt, von denen jedes zwischen 1-21 Patienten rekrutierte, so dass nicht ein Zentrum die Ergebnisse dominiert. Der klinische Studienbericht bildet die prospektiv geplanten Analysen vollständig ab. Es zeigen sich keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. Insgesamt wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**Endpunkt: Absolute Veränderung der 6-Minuten-Gehstrecke (6MWD) bis Woche 12 im Vergleich zum Ausgangswert (primärer Endpunkt)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

- Laut Studienbericht wurden die Analysen in Übereinstimmung mit der ICH-Guideline E9 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 Endpunktes 6MWD zu und ist Guideline-konform. In der Riociguat-1,0-1,5 mg-Gruppe traf dies auf einen Patienten (260034001) von 64 Patienten (1,6%) und in der Placebo-Gruppe auf einen Patienten (200024003) von 127 Patienten (0,8%) zu. Das „Full Analysis Set“ umfasste in der Riociguat-1,0-2,5 mg-Gruppe 254 Patienten, in der Placebo-Gruppe 126 Patienten und in der Riociguat-1,0-1,5 mg-Gruppe 63 Patienten.
- 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). Daten, die zum Studienende (Woche 12) vorlagen, wurden verwendet.
Im Falle einer vorzeitigen Beendigung der Studienmedikation wurden die Daten der Abschlussvisite oder der letzten Post-Ausgangsvisite verwendet.
Fehlende Daten wurden adäquat durch Imputation ersetzt.
Lagen wegen eines Todesfalls oder der Beendigung der Studie wegen klinischer Verschlechterung keine Daten vor, so wurde die 6MWD auf den schlechtestmöglichen Wert, d.h. 0 m, gesetzt. Im Falle von Studienabbrüchen aus anderen Gründen ohne eine weitere Messung nach Bestimmung des Ausgangswertes, wurde der Ausgangswert eingesetzt (BOCF).
Falls ein Patient die Studie wie geplant beendete, aber es keine Messung am Ende der Studie gab, wurde der letzte, nach Bestimmung des Ausgangswertes gemessene Wert verwendet (LOCF).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Darstellung von Ergebnissen zu dem primären Endpunkt ist nicht unterlassen worden oder auch nicht in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist daher unwahrscheinlich.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben 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:

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotential vor. Auf Endpunktebene lag eine Verblindung des Endpunkterhebers vor, das ITT-Prinzip wurde umgesetzt, wobei fehlende Daten adäquat durch Imputation ersetzt wurden und es lag eine ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunktes vor. Der klinische Studienbericht bildet die prospektiv geplanten Analysen vollständig ab. Es zeigen sich keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Änderung der WHO-Funktionsklasse bis Woche 12 im Vergleich zum Ausgangswert (sekundärer Endpunkt)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Patienten und Studienpersonal waren gegenüber der Intervention verblindet. Zusätzlich musste die WHO-Funktionsklasse ab Visite 2 von einem zweiten Arzt bestimmt werden, der nicht in die Dosisitration involviert war und dem der Blutdruck und die Herzfrequenz des Patienten nach Einnahme der Studienmedikation nicht bekannt waren. Dieser Arzt hat den Befund auf einem eigenen Arbeitsblatt dokumentiert, von dem eine dritte Person das Ergebnis in die Datenbank übertrug.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

- Die Analyse der WHO-Funktionsklasse umfasste in der Riociguat-1,0-2,5 mg-Gruppe 254/254 (100%), in der Placebo-Gruppe 125/126 (99,2%) und in der Riociguat-1,0-1,5 mg-Gruppe 63/63 (100%) der Patienten der ITT-Population. Eine Abweichung von <5% von der ITT-Population wird als adäquat angesehen.
- 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).
Fehlende Daten wurden adäquat ersetzt.
Daten, die zum Studienende (Woche 12) vorlagen, wurden verwendet.
Im Falle einer vorzeitigen Beendigung der Studienmedikation wurden die Daten der Abschlussvisite oder der letzten Post-Ausgangsvsiste verwendet.
Lagen zum Studienende keine Daten vor, wurde der schlechtestmögliche Wert, d.h. IV wegen Beendigung der Studie wegen klinischer Verschlechterung oder V wegen eines Todesfalls, eingesetzt.
Im Falle von Studienabbrüchen aus anderen Gründen ohne eine weitere Messung nach Bestimmung des Ausgangswertes, wurde der Ausgangswert eingesetzt (BOCF). Falls ein Patient die Studie wie geplant beendete, aber es keine Messung am Ende der Studie gab, wurde der letzte, nach Bestimmung des Ausgangswertes gemessene Wert verwendet (LOCF).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Darstellung von Ergebnissen zu dem sekundären Endpunkt ist nicht unterlassen worden oder auch nicht in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist daher unwahrscheinlich.

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:

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotential vor. Auf Endpunktebene lag eine Verblindung des Endpunkterhebers vor, das ITT-Prinzip wurde umgesetzt, wobei fehlende Daten adäquat durch Imputation ersetzt wurden und es lag eine ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunktes vor. Der klinische Studienbericht bildet die prospektiv geplanten Analysen vollständig ab. Es zeigen sich keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Zeit bis zur klinischen Verschlechterung in Studientagen (sekundärer Endpunkt)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

- Die Analyse des Endpunktes Zeit bis zur klinischen Verschlechterung wurde in der ITT-Population durchgeführt, mit 254/254 Patienten (100%) in der Riociguat-1,0-2,5 mg-Gruppe, 126/126 Patienten (100%) in der Placebo-Gruppe und 63/63 Patienten (100%) in der Riociguat-1,0-1,5 mg-Gruppe.
- 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). Fehlende Daten wurden adäquat durch die Time-to-Event Analyse mittels Logrank-Tests einbezogen. Todesfälle und die Beendigung der Studie wegen klinischer Verschlechterung wurden dabei als Ereignis gezählt.
Im Falle einer vorzeitigen Beendigung der Studienmedikation wurden die Daten der Abschlussvisite oder der letzten Post-Ausgangsvsiste verwendet.
Im Falle von Studienabbrüchen aus anderen Gründen ohne eine weitere Messung nach Bestimmung des Ausgangswertes, wurde der Ausgangswert eingesetzt (BOCF).
Falls ein Patient die Studie wie geplant beendete, aber es keine Messung am Ende der Studie gab, wurde der letzte, nach Bestimmung des Ausgangswertes gemessene Wert verwendet (LOCF).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Darstellung von Ergebnissen zu dem sekundären Endpunkt ist nicht unterlassen worden oder ist auch nicht in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist daher unwahrscheinlich.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben 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:

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotential vor. Auf Endpunktebene lag eine Verblindung des Endpunkterhebers vor, das ITT-Prinzip wurde umgesetzt, wobei fehlende Daten adäquat durch Imputation ersetzt wurden und es lag eine ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunktes vor. Der klinische Studienbericht bildet die prospektiv geplanten Analysen vollständig ab. Es zeigen sich keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Veränderung der Dyspnoe und des Ermüdungsempfindens gemäß Borg-Skala bis Woche 12 im Vergleich zum Ausgangswert (sekundärer Endpunkt)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

- Die Analyse des Endpunktes wurde in der ITT-Population durchgeführt, mit 254/254 Patienten (100%) in der Riociguat-1,0-2,5 mg-Gruppe, 126/126 (100%) in der Placebo-Gruppe und 63/63 (100%) in der Riociguat-1,0-1,5 mg-Gruppe.
- 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). Fehlende Daten wurden adäquat ersetzt.
Daten, die zum Studienende (Woche 12) vorlagen, wurden verwendet.
Im Falle einer vorzeitigen Beendigung der Studienmedikation wurden die Daten der Abschlussvisite oder der letzten Post-Ausgangsvisite verwendet.
Lagen zum Studienende wegen eines Todesfalls oder der Beendigung der Studie wegen klinischer Verschlechterung keine Daten vor, wurde der Borg-Wert auf den schlechtestmöglichen Wert, d.h. 10, gesetzt.
Im Falle von Studienabbrüchen aus anderen Gründen ohne eine weitere Messung nach Bestimmung des Ausgangswertes, wurde der Ausgangswert eingesetzt (BOCF).
Falls ein Patient die Studie wie geplant beendete, aber es keine Messung am Ende der Studie gab, wurde der letzte, nach Bestimmung des Ausgangswertes gemessene Wert verwendet (LOCF).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Darstellung von Ergebnissen zu dem sekundären Endpunkt ist nicht unterlassen worden oder auch nicht in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist daher unwahrscheinlich.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben 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:

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotential vor. Auf Endpunktebene lag eine Verblindung des Endpunkterhebers vor, das ITT-Prinzip wurde umgesetzt, wobei fehlende Daten adäquat durch Imputation ersetzt wurden und es lag eine ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunktes vor. Der klinische Studienbericht bildet die prospektiv geplanten Analysen vollständig ab. Es zeigen sich keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EQ-5D nach 12 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert (sekundärer Endpunkt)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

- Die Analyse des EQ-5D-Index wurde in einer mITT-Population durchgeführt, die für die Riociguat-1,0-2,5 mg-Gruppe 253/254 Patienten (99,6%) der ITT-Population umfasste, für die Placebo-Gruppe 124/126 (98,4%) und für die Riociguat-1,0-1,5 mg-Gruppe 62/63 (98,4%).
- Damit lag die Abweichung von der ITT-Population (254 Patienten) unter 5% und wird als adäquat angesehen.
- 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). Fehlende Daten wurden adäquat ersetzt.
Daten, die zum Studienende (Woche 12) vorlagen, wurden verwendet.
Im Falle einer vorzeitigen Beendigung der Studienmedikation wurden die Daten der Abschlussvisite oder der letzten Post-Ausgangsvisite verwendet.
Lagen zum Studienende wegen eines Todesfalls oder der Beendigung der Studie wegen klinischer Verschlechterung keine Daten vor, wurde der schlechtestmögliche EQ-5D-Wert eingesetzt.
Im Falle von Studienabbrüchen aus anderen Gründen ohne eine weitere Messung nach Bestimmung des Ausgangswertes, wurde der Ausgangswert eingesetzt (BOCF).
Falls ein Patient die Studie wie geplant beendete, aber es keine Messung am Ende der Studie gab, wurde der letzte, nach Bestimmung des Ausgangswertes gemessene Wert verwendet (LOCF).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Darstellung von Ergebnissen zu dem sekundären Endpunkt ist nicht unterlassen worden oder auch nicht in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist daher unwahrscheinlich.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben 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:

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotential vor. Auf Endpunktebene lag eine Verblindung des Endpunkterhebers vor, das ITT-Prinzip wurde umgesetzt, wobei fehlende Daten adäquat durch Imputation ersetzt wurden und es lag eine ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunktes vor. Der klinische Studienbericht bildet die prospektiv geplanten Analysen vollständig ab. Es zeigen sich keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß Living with Pulmonary Hypertension (LPH)-Fragebogen nach 12 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert (sekundärer Endpunkt)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

- Die Analyse des LPH wurde in der ITT-Population durchgeführt, die für die Riociguat-1,0-2,5 mg-Gruppe 247/254 Patienten (97,2%) der ITT-Population umfasste, für die Placebo-Gruppe 122/126 (96,8%) und für die Riociguat-1,0-1,5 mg-Gruppe 62/63 (98,4%). Damit lag die Abweichung von der ITT-Population (254 Patienten) unter 5% und wird als adäquat angesehen.
- 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). Fehlende Daten wurden adäquat ersetzt.
Daten, die zum Studienende (Woche 12) vorlagen, wurden verwendet.
Im Falle einer vorzeitigen Beendigung der Studienmedikation wurden die Daten der Abschlussvisite oder der letzten Post-Ausgangsvisite verwendet.
Lagen zum Studienende wegen eines Todesfalls oder der Beendigung der Studie wegen klinischer Verschlechterung keine Daten vor, wurde der schlechtestmögliche LPH-Wert eingesetzt.
Im Falle von Studienabbrüchen aus anderen Gründen ohne eine weitere Messung nach Bestimmung des Ausgangswertes, wurde der Ausgangswert eingesetzt (BOCF).
Falls ein Patient die Studie wie geplant beendete, aber es keine Messung am Ende der Studie gab, wurde der letzte, nach Bestimmung des Ausgangswertes gemessene Wert verwendet (LOCF).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Darstellung von Ergebnissen zu dem sekundären Endpunkt ist nicht unterlassen worden oder auch nicht in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist daher unwahrscheinlich.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben 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:

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotential vor. Auf Endpunktebene lag eine Verblindung des Endpunkterhebers vor, das ITT-Prinzip wurde umgesetzt, wobei fehlende Daten adäquat durch Imputation ersetzt wurden und es lag eine ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunktes vor. Der klinische Studienbericht bildet die prospektiv geplanten Analysen vollständig ab. Es zeigen sich keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Absolute Veränderung des pulmonal vaskulären Widerstands (PVR) nach 12 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert (supportiver sekundärer Endpunkt)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

- Die Analyse wurde in einer mITT-Population durchgeführt, die für die Riociguat-1,0-2,5 mg-Gruppe 232/254 Patienten (91,3%), für die Placebo-Gruppe 107/126 (84,9%) und für die Riociguat-1,0-1,5 mg-Gruppe 58/63 Patienten (92,1%) der ITT-Population umfasste. Fehlende Daten wurden im Fall von Tod oder fehlenden Post-Ausgangswerten nicht durch Imputation ergänzt.
Im Falle einer vorzeitigen Beendigung der Studienmedikation wurden die Daten der Abschlussvisite oder der letzten Post-Ausgangsvsiste verwendet.
Es wurden keine weiterführenden Sensitivitätsanalysen zur Untersuchung des Effektes der fehlenden Daten durchgeführt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Darstellung von Ergebnissen zu dem sekundären Endpunkt ist nicht unterlassen worden oder auch nicht in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist daher unwahrscheinlich.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben 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:

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotential vor. Auf Endpunktebene lag eine Verblindung des Endpunkterhebers vor, das ITT-Prinzip wurde nicht umgesetzt und stattdessen eine mITT-Population analysiert, die weniger als 95% der ITT-Population repräsentierte. Es lag eine ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunktes vor. Der klinische Studienbericht bildet die prospektiv geplanten

Analysen vollständig ab. Es zeigen sich keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.
Aufgrund der Abweichung von der ITT-Population wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

Endpunkt: Absolute Veränderung des Biomarkers NT-proBNP bis Woche 12 im Vergleich zum Ausgangswert (supportiver sekundärer Endpunkt)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse wurde in einer mITT-Population durchgeführt, die für Riociguat 1,0-2,5 mg 228/254 Patienten (89,7%) der ITT-Population, für Placebo 106/126 (84,1%) und für Riociguat 1,5 mg 54/63 Patienten (85,7%) umfasste.

Fehlende Daten wurden im Fall von Tod oder fehlenden Post-Ausgangswerten nicht durch Imputation ergänzt.

Im Falle einer vorzeitigen Beendigung der Studienmedikation wurden die Daten der Abschlussvisite oder der letzten Post-Ausgangswertvisite verwendet.

Es wurden keine weiterführenden Sensitivitätsanalysen zur Untersuchung des Effektes der fehlenden Daten durchgeführt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Darstellung von Ergebnissen zu dem sekundären Endpunkt ist nicht unterlassen worden oder auch nicht in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist daher unwahrscheinlich.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben 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:

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotential vor. Auf Endpunktebene lag eine Verblindung

des Endpunkterhebers vor, das ITT-Prinzip wurde nicht umgesetzt und stattdessen eine mITT-Population analysiert, die weniger als 95% der ITT-Population repräsentierte. Es lag eine ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunktes vor. Der klinische Studienbericht bildet die prospektiv geplanten Analysen vollständig ab. Es zeigen sich keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Aufgrund der Abweichung von der ITT-Population wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

Endpunkt: Art und Häufigkeit unerwünschter Ereignisse und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Safety-Population stimmt mit der ITT-Population überein.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Darstellung von Ergebnissen zu dem Endpunkt ist nicht unterlassen worden oder auch nicht in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist daher unwahrscheinlich.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben 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:

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotential vor. Auf Endpunktebene lag eine Verblindung des Endpunkterhebers vor, das ITT-Prinzip wurde umgesetzt und es lag eine ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunktes vor. Der klinische Studienbericht bildet die prospektiv geplanten Analysen vollständig ab. Es zeigen sich keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

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 Endpunkts, 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 Patientenzahlen 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:
