

Nutzenbewertung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

**von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach
§ 35a SGB V**

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden
nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m.
5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo**

Wirkstoff: Riociguat

Datum der Veröffentlichung: 1. August 2014

Inhaltverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
Hintergrund	6
1 Einführung	8
2 Nutzenbewertung.....	11
2.1 Fragestellung	11
2.2 Zulassungsbegründende Studien	11
2.3 Liste der verwendeten Quellen	12
2.4 Studiencharakteristika	13
2.5 Endpunkte und Erhebungsinstrumente.....	25
2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen	42
2.7 Einschätzung zum Ausmaß des Zusatznutzens durch den pU	65
3 Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen	67
3.1 Design und Methodik.....	67
3.2 Endpunkte zur Wirksamkeit.....	69
3.3 Sicherheit.....	76
4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	80
Zusammenfassung der Bewertung	81
Referenzen.....	83

Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1: Klinische Klassifikation der pulmonalen Hypertonie (hier nur pulmonal arterielle Hypertonie), überarbeitete WHO-Klassifikation
- Tabelle 2: Funktionelle Klassifikation der pulmonalen Hypertonie modifiziert nach der funktionellen NYHA-Klassifikation entsprechend der WHO 1998
- Tabelle 3: Charakterisierung der Studie CHEST-1 (Anwendungsgebiet CTEPH)
- Tabelle 4: Charakterisierung der Studienpopulation in CHEST-1 (Anwendungsgebiet CTEPH)
- Tabelle 5: Charakterisierung der Intervention in CHEST-1 (Anwendungsgebiet CTEPH)
- Tabelle 6: Charakterisierung der Studie PATENT-1 (Anwendungsgebiet PAH)
- Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulation in PATENT-1 (Anwendungsgebiet PAH)
- Tabelle 8: Charakterisierung der Intervention in PATENT-1 (Anwendungsgebiet PAH)
- Tabelle 9: Vom pU im Dossier als patientenrelevant bezeichnete und in der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte
- Tabelle 10: Verzerrungspotential der Endpunkte in CHEST-1 und PATENT-1
- Tabelle 11: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Mortalität
- Tabelle 12: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität
- Tabelle 13: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Lebensqualität
- Tabelle 14: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Unerwünschte Ereignisse
- Tabelle 15: Allgemeine Angaben – CHEST-1 (Anwendungsgebiet CTEPH)
- Tabelle 16: Allgemeine Angaben – PATENT-1 (Anwendungsgebiet PAH)
- Tabelle 17: Ergebnisse zur Mortalität in CHEST-1 (Anwendungsgebiet CTEPH)
- Tabelle 18: Ergebnisse zur Morbidität in CHEST-1 (Anwendungsgebiet CTEPH)
- Tabelle 19: Ergebnisse zur Lebensqualität in CHEST-1 (Anwendungsgebiet CTEPH)
- Tabelle 20: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE in CHEST-1 (Anwendungsgebiet CTEPH)
- Tabelle 21: UE mit Inzidenz ≥ 5 % in CHEST-1 (Anwendungsgebiet CTEPH)
- Tabelle 22: Ergebnisse zur Mortalität in PATENT-1 (Anwendungsgebiet PAH)
- Tabelle 23: Ergebnisse zur Morbidität in PATENT-1 (Anwendungsgebiet PAH)
- Tabelle 24: Ergebnisse zur Lebensqualität in PATENT-1 (Anwendungsgebiet PAH)
- Tabelle 25: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE in PATENT-1 (Anwendungsgebiet PAH)
- Tabelle 26: UE mit Inzidenz ≥ 5 % in PATENT-1 (Anwendungsgebiet PAH)
- Tabelle 27: Zusammenfassende Darstellung der Studienergebnisse

Abkürzungsverzeichnis

6MWD	6-Minuten-Gehstrecke (6-min walk distance)
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CTEPH	Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie
eCRF	Elektronischer Prüfbogen
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
ERA	Endothelin-Rezeptor-Antagonist/en
FC	Funktionsklasse
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IDT	Individuelle Dosistitration
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
k. A.	Keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
LPH	Living with pulmonary hypertension
LS	Least square
m	Meter
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities
MID	Minimal important difference
MLHFQ	Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire
MW	Mittelwert
N	Anzahl
NTproBNP	N-terminales Prohormon des natriuretischen Peptids Typ B
NYHA	New York Heart Association
PAH	Pulmonal arterielle Hypertonie
PAPm	Mittlerer pulmonal-arterieller Druck
PDE-5	Phosphodiesterase-5
PEA	pulmonale Endarteriektomie
PH	Pulmonale Hypertonie

pU	Pharmazeutischer Unternehmer
PVR	Pulmonal vaskulärer Widerstand
PCWP	Pulmonal kapillärer Verschlussdruck
SBD	Systolischer Blutdruck
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
UE	Unerwünschte/s Ereignis/se
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization

Hintergrund

Riociguat ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V).

Der G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Riociguat zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Riociguat in seiner Sitzung am 22. Juli 2014 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 25. April 2014 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung
- Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 1. August 2014 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1 Einführung

Pulmonal arterielle Hypertonie (PAH)

Die pulmonale Hypertonie ist gekennzeichnet durch einen Anstieg des mittleren pulmonal-arteriellen Drucks (PAPm) > 25 mmHG und den pulmonal vaskulären Widerstand. Dadurch kommt es zu Rechtsherzversagen und vorzeitigem Tod. Ein Krankheitsbild der pulmonalen Hypertonie ist die pulmonal arterielle Hypertonie (PAH), die wiederum in verschiedene Gruppen unterteilt wird (siehe Tabelle 1) (Galiè et al., 2009).

Tabelle 1: Klinische Klassifikation der pulmonalen Hypertonie (hier nur pulmonal arterielle Hypertonie), überarbeitete WHO-Klassifikation

1	Pulmonal arterielle Hypertonie (PAH)
1.1	Idiopathische PAH
1.2	Hereditäre PAH
1.2.1	BMPR2-Mutationen
1.2.2	ALK1, Endoglin-Mutationen (mit und ohne hereditäre hämorrhagische Telangiektasie)
1.2.3	Unbekannte Mutationen
1.3	Durch Medikamente oder Toxine verursacht
1.4	Assoziiert mit:
1.4.1	Bindegewebserkrankungen
1.4.2	HIV-Infektion
1.4.3	Portaler Hypertension
1.4.4	Angeborenen Herzfehlern
1.4.5	Schistosomiasis
1.4.6	Chronisch hämolytischer Anämie
1.5	Persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen

Die PAH ist eine seltene Erkrankung mit einer geschätzten Inzidenz von 2 bis 7 Personen pro eine Million (Twiss et al., 2013). Häufige Symptome der PAH sind Dyspnoe, Kreislaufstörungen bis hin zur Synkope, Angina pectoris, Müdigkeit, Ödeme (peripher), zunehmende Verengung der Lungenstrombahn und progrediente Belastung des rechten Herzens, welche zu Rechtsherzversagen führt (Galiè et al., 2009). Das 1-, 3-, und 5-Jahres-Überleben liegt für Patienten mit PAH bei etwa 86 %, 69 % und 61 % (Thenappan et al., 2010).

In der pulmonalen Hypertonie werden unterschiedliche klinische Schweregrade definiert (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Funktionelle Klassifikation der pulmonalen Hypertonie modifiziert nach der funktionellen NYHA-Klassifikation entsprechend der WHO 1998

Funktions- klasse	Definition
I	Patienten mit pulmonaler Hypertonie, aber ohne daraus resultierende Einschränkungen der körperlichen Aktivitäten. Normale körperliche Aktivitäten verursachen keine übermäßige Dyspnoe, Erschöpfung, Brustschmerzen oder Synkopen.
II	Patienten mit pulmonaler Hypertonie mit daraus resultierenden leichten Einschränkungen der körperlichen Aktivitäten. Im Ruhezustand liegen keine Probleme vor. Normale körperliche Aktivitäten verursachen übermäßige Dyspnoe, Erschöpfung, Brustschmerzen oder Synkopen.
III	Patienten mit pulmonaler Hypertonie mit daraus resultierenden deutlichen Einschränkungen der körperlichen Aktivitäten. Im Ruhezustand liegen keine Probleme vor. Weniger als normale körperliche Aktivitäten verursachen übermäßige Dyspnoe, Erschöpfung, Brustschmerzen oder Synkopen.
IV	Patienten mit pulmonaler Hypertonie mit Unvermögen zur Ausführung jeglicher körperlicher Aktivitäten, ohne dass sich Symptome einstellen. Es zeigen sich Anzeichen des Rechts-Herz-Versagens. Dyspnoe und Erschöpfung können sich bereits in Ruhe einstellen. Die Beschwerden werden durch körperliche Aktivität weiter gesteigert.

Als Hintergrundtherapie werden in der PAH orale Antikoagulantien für Patienten mit idiopathischer PAH und Diuretika zur symptomatischen Behandlung von Rechtsherzinsuffizienz eingesetzt. Darüber hinaus wird Sauerstoff empfohlen, um die Sauerstoffsättigung von mehr als 90 % zu halten. Calcium-Kanal-Blocker sind nur für Patienten mit Vasoreagibilität geeignet. Für Patienten, die keine ausreichende Vasoreagibilität aufweisen und ein geringes Risiko haben oder Patienten, die nicht mehr auf Calcium-Kanal-Blocker ansprechen, empfiehlt die Leitlinie der American College of Cardiology Foundation Task Force und der American Heart Association den Einsatz von oralen Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA) oder Phosphodiesterase-5-Hemmern (PDE-5-Hemmer) (McLaughlin et al., 2009a). Sprechen diese Patienten auf die Behandlung nicht an wird in der Zweitlinie und für Patienten mit hohem Risiko und ohne ausreichende Vasoreagibilität bereits in der Erstlinie der Einsatz von intravenösen Prostanoiden empfohlen. Am Ende der Therapiekaskade steht für Patienten mit hohem Risiko und Therapieversagen mit den zuvor genannten Optionen die atriale Septostomie und Lungentransplantation.

Chronisch-thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH)

Die chronisch-thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH) gehört zu den häufigsten Formen der schweren pulmonalen Hypertonie (Olschewski et al., 2007). Die CTEPH kann als Folge einer Lungenarterienembolie auftreten, die klinisch unauffällig verlaufen kann. Die Pathogenese der CTEPH ist nicht vollständig geklärt. Neben der Thrombophilie sind auch eine Splenektomie, ventrikulo-atriale Shunts zur Behandlung von Hydrozephalus sowie chronisch entzündliche Erkrankungen, wie Osteomyelitis und entzündliche Darmerkrankungen, als klinische Risikofaktoren für CTEPH bekannt (Wilkins et al., 2010). Sobald die Okklusion der Gefäße ausreichend ist, um eine Erhöhung des arteriellen Lungendrucks zu bewirken, wird

durch Remodelling-Prozesse ein Aufrechterhalten der pulmonalen Hypertonie erzeugt, auch in Abwesenheit von weiteren thromboembolischen Ereignissen (Galiè et al., 2009). Abnormes Fibrinogen und immunologische oder infektiöse Trigger werden als notwendige Trigger für das pathologische Remodelling diskutiert (Wilkens et al., 2010).

Die Anamnese erfolgt durch Ausschluss der weiteren Formen der pulmonalen Hypertonie. Differentialdiagnostisch ist die CTEPH insbesondere von der idiopathischen PAH abzugrenzen. Etwa die Hälfte der CTEPH-Patienten weisen ein thromboembolisches Ereignis in der Vorgeschichte auf (Olschewski et al., 2007). Die Symptome der CTEPH sind mit denen der PAH vergleichbar. Die verschiedenen Schweregrade werden mit der funktionellen NYHA-Klassifikation (Tabelle 2) definiert.

Aufgrund ihres potentiell kurativen Ansatzes ist die Therapie der Wahl die pulmonale Endarteriektomie (PEA), d.h. die operative Entfernung des Narbengewebes aus den Lungenschlagadern. Eine lebenslange Einnahme von Antikoagulantien wird zudem empfohlen (Galiè et al., 2009; Wilkens et al., 2010). Derzeit ist Riociguat die einzige zugelassene medikamentöse Therapie im Anwendungsgebiet CTEPH. Eine PAH-spezifische Therapie wird im Einzelfall in Leitlinien empfohlen, wenn keine Operation möglich ist oder wenn die präoperative Therapie als unzureichend erscheint, die Hämodynamik zu verbessern oder bei symptomatischer persistierender/rezidivierender PH nach PEA (Galiè et al., 2009).

2 Nutzenbewertung

2.1 Fragestellung

Riociguat (Adempas[®]) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 50 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus folgende Patienten in folgenden Indikationen eingeschlossen:

- erwachsene Patienten der WHO-Funktionsklassen II bis III mit inoperabler chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie (CTEPH), persistierender oder rezidivierender CTEPH nach chirurgischer Behandlung
- erwachsene Patienten der WHO-Funktionsklassen II bis III mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH)

Riociguat ist ein Stimulator der löslichen Guanylatcyclase. In der Fachinformation wird als Anfangsdosis für zwei Wochen 1 mg dreimal täglich empfohlen. Die Dosis sollte im Regelfall alle 2 Wochen um 0,5 mg dreimal täglich bis zu maximal 2,5 mg dreimal täglich angehoben werden. Die tägliche maximale Gesamtdosis beträgt damit 7,5 mg. Laut Fachinformation ist Riociguat bei Patienten mit PAH als Monotherapie oder in Kombination mit Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA) zugelassen.

2.2 Zulassungsbegründende Studien

Pivotal Studien

- CHEST-1 (Anwendungsgebiet CTEPH): *Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre, multi-national study to evaluate the efficacy and safety of oral BAY 63-2521 (1 mg, 1.5 mg, 2 mg, or 2.5 mg tid) in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension.* Es handelt sich bei der Studie CHEST-1 um eine randomisierte, placebo-kontrollierte, multizentrische, multinationale, doppelblinde, pivotale Parallelgruppen-Studie der Phase III mit einem zweiarmigen Design, in der die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit dreimal täglich Riociguat in der Dosierung 1,0-2,5 mg gegenüber Placebo über eine 16-wöchige Behandlungsphase untersucht wurde. Die Studiendauer von 16 Wochen war danach ausgerichtet, eine Verbesserung der körperlichen Belastungsfähigkeit der Patienten anhand der Veränderung der 6-Minuten-Gehstrecke (6MWD) nachzuweisen.
- PATENT-1 (Anwendungsgebiet PAH): *Randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-centre, multi-national study to evaluate the efficacy and safety of oral BAY 63-2521 (1 mg, 1.5 mg, 2 mg or 2.5 mg tid) in patients with symptomatic pulmonary arterial hypertension.* Es handelt sich bei der Studie PATENT-1 um eine randomisierte, placebo-

Dossierbewertung für Orphan Drugs

Riociguat

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. Die Studiendauer von 12 Wochen war danach ausgerichtet, eine Verbesserung der körperlichen Belastungsfähigkeit der Patienten anhand der Veränderung 6MWD nachzuweisen.

Supportive Studien

- Studie 12166 (CTEPH und PAH): offene, multizentrische, nicht-randomisierte, nicht verblindete, nicht-kontrollierte 12-wöchige Phase-II-Studie bei Patienten mit PH entweder aufgrund von PAH oder CTEPH. Das primäre Studienziel war es, die Sicherheit, Verträglichkeit und Durchführbarkeit der einzelnen Dosis-Titration (IDT) von Riociguat entsprechend des peripheren systolischen Blutdrucks zu untersuchen. An die Studie 12166 schloss sich eine Langzeit-Extensionsstudie an (12166 LTE).
- CHEST-2 (CTEPH): laufende Phase-III-, Open-Label-, multizentrische, multinationale, unkontrollierte Extensionsstudie der CHEST-1-Studie zur Beobachtung der langfristigen Sicherheit und Wirksamkeit von oralem Riociguat bei Patienten mit CTEPH. Patienten, die die CHEST-1-Studie abgeschlossen hatten, konnten in die CHEST-2-Studie wechseln. Zur CHEST-2 liegt eine Interimsanalyse vor, die 194 Probanden umfasst: 129 Probanden aus der ehemaligen Riociguat IDT-Gruppe und 65 aus der ehemaligen Placebo-Gruppe.
- PATENT-2 (PAH): laufende Phase-III-, Open-Label-, multizentrische, multinationale, unkontrollierte Extensionsstudie der PATENT-1-Studie zur Beobachtung der langfristigen Sicherheit und Wirksamkeit von oralem Riociguat bei Patienten mit PAH. Patienten, die die PATENT-1-Studie abgeschlossen hatten, konnten in die PATENT-2-Studie wechseln. Zur PATENT-2 liegt eine Interimsanalyse vor, die 363 Probanden umfasst: 215 Probanden aus der ehemaligen Riociguat IDT-Gruppe, 52 aus der Gruppe mit begrenzter Riociguat-Dosis und 96 aus der ehemaligen Placebo-Gruppe.

2.3 Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Riociguat wurden folgende Studien und Daten herangezogen:

- Herstellerdossiers zu Riociguat
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report (CHMP, 2014)
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan der Studien CHEST-1 und PATENT-1

2.4 Studiencharakteristika

Die Unterlagen zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens für Riociguat basieren auf den Zulassungsstudien CHEST-1 und PATENT-1. Die Studien, Baselinecharakteristika und Interventionen werden in den Tabellen 3 bis 8 charakterisiert.

2.4.1 CHEST-1 (Anwendungsgebiet CTEPH)

Tabelle 3: Charakterisierung der Studie CHEST-1 (Anwendungsgebiet CTEPH)

Charakteristikum	Beschreibung
Design	<p>Es handelt sich bei der Studie CHEST-1 um eine randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische, multinationale, doppelblinde, pivotale Parallelgruppen-Studie der Phase III mit einem zweiarmigen Design, in der die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung der CTEPH mit dreimal täglich oral Riociguat in der Dosierung 1,0-2,5 mg gegenüber Placebo über eine 16-wöchige Behandlungsphase untersucht wurde. Die Patienten wurden den Behandlungsarmen Riociguat und Placebo im Verhältnis 2:1 zugeordnet.</p> <p>In einer vierwöchigen Vorbeobachtungsphase wurde neben der Charakterisierung der Patienten die (In)Operabilität entsprechend internationalen Leitlinien durch einen erfahrenen Chirurgen beurteilt. Dazu war mindestens ein pulmonales Angiogramm, ergänzt um eine Lungenperfusionsszintigraphie, oder alternativ ein Pulmonalis CTA ergänzt um eine Lungenperfusionsszintigraphie als bildgebendes Verfahren erforderlich.</p> <p>Die Studie beinhaltete eine Titrationsphase von 8 Wochen und eine Erhaltungsphase von 8 Wochen. Patienten konnten im Anschluss an die CHEST-1-Studie an der unkontrollierten CHEST-2-Studie zur Langzeitbeobachtung teilnehmen. Patienten, die nicht an der CHEST-2-Studie teilnahmen, wurden 30 Tage nachbeobachtet.</p> <p>Der primäre Endpunkt war die absolute Veränderung der 6MWD zum Ausgangswert bis Woche 16. Unter der Annahme einer SD von 70 m wurde berechnet, dass 261 Patienten für die ITT-Auswertung benötigt wurden (174 in der Riociguat-1,0-2,5 mg-Gruppe, 87 in der Placebo-Gruppe, 2:1 Randomisierung), um eine placebo-adjustierte Differenz von 30 m in der 6MWD zu erfassen (Power von 90 % und zweiseitiges Signifikanzniveau von 5 %). Unter Berücksichtigung einer Ungültigkeitsquote von 3 % war die Randomisierung von insgesamt 270 Patienten erforderlich.</p>
Population	<p>Erwachsene Patienten mit inoperabler CTEPH oder persistierender/rezidivierender CTEPH nach pulmonaler Endarteriektomie (PEA). Patienten mit anderen Formen von pulmonaler Hypertonie (PH) waren ausgeschlossen.</p> <p>Einschlusskriterien:</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 kann in Abhängigkeit von den Vorschriften des jeweiligen Landes höher liegen) • Männer und Frauen mit diagnostizierter CTEPH, einer Studieneignung und einem Basiswert zwischen 150 m und 450 m für den 6MWD-Test entweder definiert als: <ul style="list-style-type: none"> ○ Inoperabel, mit $PVR > 300 \text{ dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$, mindestens 90 Tage nach Beginn der vollständigen Antikoagulation gemessen und einem PAPm $> 25 \text{ mmHg}$ (Bestätigung der Inoperabilität vor der Randomisierung durch einen

Charakteristikum	Beschreibung				
	erfahrenen Chirurgen) oder <ul style="list-style-type: none"> ○ Mit persistierender oder rezidivierender CTEPH nach einer PEA (PVR > 300 dyn·sec·cm⁻⁵, mind. 180 Tage nach der Operation gemessen) 				
Interventionen und Zahl der Patienten	<table border="1" data-bbox="608 517 1214 618"> <thead> <tr> <th data-bbox="608 517 911 566">Riociguat 1,0-2,5 mg</th> <th data-bbox="919 517 1214 566">Placebo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="608 573 911 618">N = 174</td> <td data-bbox="919 573 1214 618">N = 88</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="403 629 1404 701">Insgesamt wurden 446 Patienten für den Studieneinschluss evaluiert. Davon wurden 262 Patienten randomisiert.</p>	Riociguat 1,0-2,5 mg	Placebo	N = 174	N = 88
Riociguat 1,0-2,5 mg	Placebo				
N = 174	N = 88				
Ort und Zeitraum der Durchführung	<p data-bbox="403 712 1404 768">Studiendauer: 23. Februar 2009 (erster Patient zur ersten Visite) bis 27. Juni 2012 (letzter Patient zur letzten Visite)</p> <p data-bbox="403 779 1404 813">Die Studie wurde in 89 Zentren in 26 Ländern durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Europa (Belgien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Italien, Niederlande, Österreich, Polen, Portugal, Russland, Slowakei, Spanien, Schweiz, Tschechien, Türkei, Vereinigtes Königreich) • Nordamerika (Kanada, USA) • Südamerika (Argentinien, Brasilien, Mexiko) • Asien/Pazifik (Australien, Japan, Südkorea, Taiwan) • China 				
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p data-bbox="403 1093 1404 1126">Primärer Endpunkt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Absolute Veränderung der 6MWD bis Woche 16 im Vergleich zum Ausgangswert <p data-bbox="403 1193 1404 1227">Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung der WHO-Funktionsklasse bis Woche 16 im Vergleich zum Ausgangswert • Zeit bis zur klinischen Verschlechterung in Studientagen • Veränderung der Dyspnoe und des Ermüdungsempfindens gemäß Borg-Skala bis Woche 16 im Vergleich zum Ausgangswert • Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EQ-5D nach 16 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert • Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß Living with Pulmonary Hypertension (LPH)-Fragebogen nach 16 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert <p data-bbox="403 1585 1404 1619">Supportive sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Absolute Veränderung des pulmonal vaskulären Widerstands (PVR) nach 16 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert • Absolute Veränderung des Biomarkers NT-proBNP bis Woche 16 im Vergleich zum Ausgangswert <p data-bbox="403 1765 1404 1798">Sicherheit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Art und Häufigkeit unerwünschter Ereignisse (UE) und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE) • Ereignisse von speziellem Interesse: Vermutete UE Synkopen (MedDRA Preferred Terms: Bewusstlosigkeit, Präsynkopen, Synkopen) • Vermutete UE Hypotonie (MedDRA Preferred Terms: Hypotonie, verminderter Blutdruck) 				

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Standardlaborparameter • Vitalparameter • 12-Kanal Elektrokardiogramm • Blutgasanalyse • Zusätzlich Dokumentation von Schwangerschaften
Subgruppenanalysen	<p>Deskriptive Subgruppenanalysen Die primären und sekundären Wirksamkeitsvariablen wurden in der Safety-/ITT-Population für die folgenden Subgruppen deskriptiv zusammengefasst:</p> <p><u>CTEPH Klassifikation</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Inoperabel • Persistierende oder rezidivierende CTEPH nach einer PEA <p><u>Ausgangswert der WHO-Funktionsklasse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • WHO-Funktionsklasse I/II als Ausgangswert • WHO-Funktionsklasse III/IV als Ausgangswert <p><u>6MWD Ausgangswert, Schwellenwert 320 m</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 6MWD-Ausgangswert < 320 m • 6MWD-Ausgangswert ≥ 320 m <p><u>6MWD Ausgangswert, Schwellenwert 380 m</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 6MWD-Ausgangswert < 380 m • 6MWD-Ausgangswert ≥ 380 m <p><u>Geschlecht</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Männer • Frauen <p><u>Alter</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter < 65 Jahre • Alter ≥ 65 Jahre <p><u>Ethnizität</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Weiße (Kaukasier) • Farbige (Nicht-Kaukasier) • Asiaten (Nicht-Kaukasier) • Hispanics oder Latinos (Nicht-Kaukasier) • Gemischt (Nicht-Kaukasier) <p><u>Region</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nordamerika • Südamerika • Europa • China • Asien-Pazifik

Tabelle 4: Charakterisierung der Studienpopulation in CHEST-1 (Anwendungsgebiet CTEPH)

CHEST-1	Placebo, N = 88	Riociguat, N = 173 ¹⁾
Alter, Mittelwert	59,2	59,3
< 65 n (%)	52 (59,1)	99 (57,2)
≥ 65 n (%)	36 (40,9)	74 (42,8)
Geschlecht n (%)	M 34 (38,6) W 54 (61,4)	M 55 (31,8) W 118 (68,2)
<i>Ethnizität n (%)</i>		
Kaukasier/weiß	65 (73,9)	120 (69,4)
Farbige	1 (1,1)	7 (4,0)
Asiaten	20 (22,7)	37 (21,4)
Hispanics/Latinos	2 (2,3)	8 (4,6)
Gemischt	0	1 (0,6)
<i>Region n (%)</i>		
Europa	53 (60,2)	104 (60,1)
Nordamerika	9 (10,2)	15 (8,7)
Südamerika	6 (6,8)	15 (8,7)
Asien/Pazifik	20 (22,7)	39 (22,5)
<i>CTEPH-Klassifikation n (%)</i>		
Inoperabel	68 (77,3)	121 (69,9)
Persist./rezidivierende nach PEA	20 (22,7)	52 (30,1)
<i>WHO-Funktionsklasse n (%)</i>		
I	0	3 (1,7)
II	25 (28,4)	55 (31,8)
III	60 (68,2)	107 (61,8)
IV	2 (2,3)	8 (4,6)
Fehlend	1 (1,1)	0
6MWD Mittelwert, Meter (SD)	356,0 (74,7)	342,3 (81,9)
6MWD < 320 Meter n (%)	25 (28,4)	60 (34,7)
6MWD ≥ 320 Meter n (%)	63 (71,6)	113 (65,3)
6MWD < 380 Meter n (%)	50 (56,8)	109 (63,0)
6MWD ≥ 380 Meter n (%)	38 (43,2)	64 (37,0)
PVR dyn·sec·cm ⁻⁵		
N	82	151
Durchschnitt	779,3	790,7
Median	691,4	711,1
PAPm		
N	84	156
Durchschnitt (mmHg)	44,37	45,19
<i>Begleitende spezifische PH-Therapie n (%)</i>		
ERA	0	2 (1,2)
Prostanoide	0	0
PDE-5-Hemmer	0	0

CHEST-1	Placebo, N = 88	Riociguat, N = 173 ¹⁾
<i>Begleitende nicht-spezifische PH-Therapie n (%)</i>		
Kalziumkanalblocker	17 (19,3)	34 (19,7)
Digitalis	8 (9,1)	18 (10,4)
Orale Antikoagulantien	85 (96,6)	165 (95,4)
Schleifendiuretika	54 (61,4)	106 (61,3)
Thiaziddiuretika oder low-ceiling	11 (12,5)	28 (16,2)

¹⁾ Im Riociguat-Arm wurden 174 Patienten randomisiert. Ein Patient erhielt keine Dosis der Studienmedikation und wurde daher aus der ITT-Population ausgeschlossen.

Abkürzungen: 6MWD: 6-Minuten-Gehstrecke, CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie, ERA: Endothelin-Rezeptor-Antagonist, M: männlich, PAPm: mittlerer pulmonal-arterieller Druck, PDE: Phosphodiesterase, PEA: pulmonale Endarteriektomie, Persist: persistierend, PH: pulmonale Hypertonie, PVR: pulmonal vaskulärer Widerstand, SD: Standardabweichung, W: weiblich, WHO: World Health Organization

Im Placebo-Arm waren etwas mehr Männer und etwas weniger Frauen randomisiert als im Riociguat-Arm. Der Anteil der Patienten mit inoperabler CTEPH war im Placebo-Arm höher als im Riociguat-Arm (77,3 % vs. 69,9 %), Patienten mit persistierender bzw. rezidivierender CTEPH nach einer PEA waren entsprechend seltener im Placebo-Arm randomisiert als im Riociguat-Arm. Der Anteil der Patienten, die zum Baseline eine 6MWD von ≥ 320 oder ≥ 380 m erreichte, war im Placebo-Arm leicht erhöht.

Zwei Patienten im Riociguat-Arm erhielten begleitend zur Therapie mit Riociguat ein ERA (Bosentan), obwohl ERA nicht als Begleitmedikation erlaubt waren (siehe zu erlaubter und nicht erlaubter Begleittherapie Tabelle 5). Bei einem dieser Patienten wurde Bosentan erstmalig nach Einschluss in die Studie verabreicht. Vor der Behandlung mit Riociguat erhielten ein Patient im Placebo-Arm und 5 Patienten im Riociguat-Arm eine Therapie mit ERA, die zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie abgeschlossen war. 9 Patienten im Placebo-Arm und 17 Patienten im Riociguat-Arm hatten bereits eine Therapie mit Prostanoiden erhalten und 4 Patienten im Placebo-Arm und 3 im Riociguat-Arm waren mit PDE-5-Hemmern vorbehandelt.

Tabelle 5: Charakterisierung der Intervention in CHEST-1 (Anwendungsgebiet CTEPH)

Intervention	Kontrolle
<p>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 interactive voice response system (IVRS) titriert:</p> <ul 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>Kam es zu Nebenwirkungen, die mit der Intervention in Zusammenhang standen, konnte, selbst wenn die SBD-Werte eine Auftitrierung nahelegten, die Dosis beibehalten werden. Die Senkung der Dosis in 0,5 mg Schritten war bei Auftreten von Nebenwirkungen erlaubt.</p>	<p>Placebo sham-Titration entsprechend der Regeln in der Interventionsgruppe</p>

Intervention	Kontrolle
<p>Am Ende der Titrationsphase (Tag 56, Visite 5) war keine weitere Dosiserhöhung mehr möglich. Nach Maßgabe des am Ende des Dosierungsintervalls gemessenen SBD entschied der Prüfarzt, ob die Dosis beibehalten (SBD \geq 90 mmHg) oder gesenkt (SBD $<$ 90 mmHg) wurde. Die zum Ende der Titrationsphase am Tag 56 erreichte Dosisstärke wurde in der anschließenden 8-wöchigen Erhaltungsphase, der Nachbeobachtungsphase und bei Weiterführung auch in CHEST-2 beibehalten.</p>	
<p>Vorbehandlung</p> <p>Prinzipiell mussten geeignete Patienten bei Studieneinschluss in Bezug auf PAH-spezifische Medikamente unbehandelt sein. In Ausnahmefällen, d.h. bei nicht akzeptablen unerwünschten Ereignissen und/oder fehlendem Nutzen einer PAH-spezifischen Medikation konnte eine Studienteilnahme erwogen werden. In diesen Fällen musste die PAH-spezifische Medikation mindestens 30 Tage vor der Rechtsherzkatheteruntersuchung zur Bestimmung der hämodynamischen Ausgangswerte abgesetzt werden.</p> <p>Erlaubte und nicht erlaubte (Begleit-)Medikationen</p> <p>Grundsätzlich sollten die Studienteilnehmer eine medizinisch erforderliche Medikation beibehalten, so sie nicht dezidiert ein Ausschlusskriterium darstellte.</p> <p>Folgende spezifische Medikationen waren im Rahmen der Behandlungsphase nicht erlaubt und führten bei Einnahme zum Ausschluss aus der Studie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ERA • Prostanoiden • Spezifische (z. B. Sildenafil oder Tadalafil) oder unspezifische (z. B. Dipyridamol, Theophyllin) Phosphodiesterase-Inhibitoren • NO-Donoren (z. B. Nitrate) <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 90 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>	

2.4.2 PATENT-1 (Anwendungsgebiet PAH)

Tabelle 6: Charakterisierung der Studie PATENT-1 (Anwendungsgebiet PAH)

Charakteristikum	Beschreibung						
Design	<p>Es handelt sich bei der Studie PATENT-1 um eine randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische, multinationale, doppelblinde, pivotale Parallelgruppen-Studie der Phase III mit einem dreiarmigem Design, in der die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung der PAH mit dreimal täglich oral Riociguat in den Dosierungen 1,0-2,5 mg und 1,0-1,5 mg gegenüber Placebo über eine 12-wöchige Behandlungsphase untersucht wurde. Die Patienten wurden den Behandlungsarmen Riociguat 1,0-2,5, Riociguat 1,0-1,5 und Placebo im Verhältnis 4:1:2 zugeordnet. Die Patienten waren entweder nicht vorbehandelt oder stabil vorbehandelt mit einem ERA oder einem Prostanoid.</p> <p>Die Studie beinhaltete eine Titrationsphase von 8 Wochen und eine Erhaltungsphase von 4 Wochen. Patienten konnten im Anschluss an die PATENT-1-Studie an der unkontrollierten PATENT-2-Studie zur Langzeitbeobachtung teilnehmen. Patienten, die nicht an der PATENT-2-Studie teilnahmen, wurden 30 Tage nachbeobachtet.</p> <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>						
Population	<p>Erwachsene Patienten mit symptomatischer PAH.</p> <p>Einschlusskriterien:</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 kann in Abhängigkeit von den Vorschriften des jeweiligen Landes höher liegen) • Männer und Frauen mit symptomatischer PAH, einer Studieneignung und einem 6MWD-Ausgangswert zwischen 150 m und 450 m, einem PVR > 300 dyn·sec·cm⁻⁵ und einem PAPm > 25 mmHg, verursacht durch: <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 • Therapienaive Patienten (in Bezug auf PAH-spezifische Therapie) oder vorbehandelte Patienten (mindestens 90 Tage vor Visite 1 stabil eingestellt auf einen ERA oder ein Prostanoid (Ausschluss von i.v. Prostanoiden)) 						
Interventionen und Zahl der Patienten	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Riociguat 1,0-2,5 mg</th> <th>Riociguat 1,0-1, mg</th> <th>Placebo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N = 254</td> <td>N = 64</td> <td>N = 127</td> </tr> </tbody> </table>	Riociguat 1,0-2,5 mg	Riociguat 1,0-1, mg	Placebo	N = 254	N = 64	N = 127
Riociguat 1,0-2,5 mg	Riociguat 1,0-1, mg	Placebo					
N = 254	N = 64	N = 127					

Charakteristikum	Beschreibung
	Insgesamt wurden 586 Patienten für den Studieneinschluss evaluiert. Davon wurden 445 Patienten randomisiert.
Ort und Zeitraum der Durchführung	<p>Studiendauer: 17. Dezember 2008 (erster Patient zur ersten Visite) – 14. Mai 2012 (letzter Patient zur letzten Visite)</p> <p>Die Studie wurde in 124 Zentren in 30 Ländern durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Europa (Belgien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Israel¹, Italien, Österreich, Polen, Portugal, Russland, Schweden, Schweiz, Spanien, Tschechien, Türkei, Vereinigtes Königreich) • Nordamerika (Kanada, USA) • Südamerika (Argentinien, Brasilien, Mexiko) • Asien-Pazifik (Australien, Neuseeland¹, Japan, Singapur, Südkorea, Taiwan, Thailand) • China
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p>Primärer Endpunkt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Absolute Veränderung der 6MWD bis Woche 12 im Vergleich zum Ausgangswert <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 LPH-Fragebogen nach 12 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert <p>Supportive sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Absolute Veränderung des PVR nach 12 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert • Absolute Veränderung des Biomarkers NT-proBNP bis Woche 12 im Vergleich zum Ausgangswert <p>Sicherheit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Art und Häufigkeit UE und SUE • Ereignisse von speziellem Interesse: Vermutete UE Synkopen (MedDRA Preferred Terms: Bewusstlosigkeit, Präsynkopen, Synkopen) • Vermutete UE Hypotonie (MedDRA Preferred Terms: Hypotonie, verminderter Blutdruck) • Mortalität • Standardlaborparameter • Vitalparameter • 12-Kanal-Elektrokardiogramm • Blutgasanalyse • Zusätzlich Dokumentation von Schwangerschaften
Subgruppenanalysen	<p>Deskriptive Subgruppenanalysen</p> <p>Die primären und sekundären Wirksamkeitsvariablen wurden in der Safety-/ITT-Population für die folgenden Subgruppen deskriptiv zusammengefasst:</p>

Charakteristikum	Beschreibung
	<p><u>Vorbehandlungsstatus</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Therapienaiv • Vorbehandelt <p><u>Vorbehandlungsmedikation</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorbehandelt mit einem ERA • Vorbehandelt mit einem Prostanoid <p><u>Ätiologie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Idiopathische/hereditäre PAH • PAH assoziiert mit einer Bindegewebserkrankung • Assoziierte (andere Formen) PAH <p><u>Ausgangswert der WHO-Funktionsklasse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • WHO-Funktionsklasse I/II als Ausgangswert • WHO-Funktionsklasse III/IV als Ausgangswert <p><u>Kombination Vorbehandlungsstatus und WHO-Funktionsklasse-Ausgangswert</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorbehandelt und WHO-Funktionsklasse I/II als Ausgangswert • Vorbehandelt und WHO-Funktionsklasse III/IV als Ausgangswert • Therapienaiv und WHO-Funktionsklasse I/II als Ausgangswert • Therapienaiv und WHO-Funktionsklasse III/IV als Ausgangswert <p><u>6MWD Ausgangswert, Schwellenwert 320 m</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 6MWD-Ausgangswert < 320 m • 6MWD-Ausgangswert ≥ 320 m <p><u>6MWD Ausgangswert, Schwellenwert 380 m</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 6MWD-Ausgangswert < 380 m • 6MWD-Ausgangswert ≥ 380 m <p><u>Geschlecht</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Männer • Frauen <p><u>Alter</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter < 65 Jahre • Alter ≥ 65 Jahre <p><u>Ethnizität</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Weiße (Kaukasier) • Farbige (Nicht-Kaukasier) • Asiaten (Nicht-Kaukasier) • Hispanics oder Latinos (Nicht-Kaukasier) • Gemischt (Nicht-Kaukasier) <p><u>Region</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nordamerika • Südamerika • Europa • China • Asien-Pazifik

¹⁾ Zentren haben Patienten rekrutiert, aber nicht randomisiert

Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulation in PATENT-1 (Anwendungsgebiet PAH)

PATENT-1	Placebo, N = 126¹⁾	Riociguat, N = 254
Alter, Mittelwert	50,7	51,1
< 65 n (%)	94 (74,6)	188 (74,0)
≥ 65 n (%)	32 (25,4)	66 (26,0)
Geschlecht n (%)	M 28 (22,2) W 98 (77,8)	M 51 (20,1) W 203 (79,9)
<i>Ethnizität n (%)</i>		
Kaukasier/weiß	78 (61,9)	161 (63,4)
Farbige	1 (0,8)	4 (1,6)
Asiaten	38 (30,2)	79 (31,1)
Hispanics/Latinos	8 (6,3)	9 (3,5)
Gemischt	1 (0,8)	1 (0,4)
<i>Region n (%)</i>		
Europa	59 (46,8)	118 (46,5)
Nordamerika	11 (8,7)	24 (9,4)
Südamerika	14 (11,1)	23 (9,1)
Asien/Pazifik	42 (33,3)	89 (35,0)
<i>Vorbehandlungsstatus n (%)</i>		
Therapienaiv	66 (52,4)	123 (48,4)
Vorbehandelt ²⁾	60 (47,6)	131 (51,6)
Vorbehandelt mit ERA ²⁾	54 (42,9)	113 (44,5)
Vorbehandelt mit Prostanoiden ²⁾	7 (5,6)	20 (7,9)
<i>WHO-Funktionsklasse n (%)</i>		
I	4 (3,2)	5 (2,0)
II	60 (47,6)	108 (42,5)
III	58 (46,0)	140 (55,1)
IV	3 (2,4)	1 (0,4)
Fehlend	1 (0,8)	0
6MWD Mittelwert, Meter (SD)	367,8 (74,6)	361,4 (67,7)
6MWD < 320 Meter n (%)	27 (21,4)	67 (26,4)
6MWD ≥ 320 Meter n (%)	99 (78,6)	187 (73,6)
6MWD < 380 Meter n (%)	53 (42,1)	139 (54,7)
6MWD ≥ 380 Meter n (%)	73 (57,9)	115 (45,3)
PVR dyn·sec·cm ⁻⁵		
N	107	232
Durchschnitt	834,1	791,0
Median	740,0	685,2
PAPm		
N	109	235
Durchschnitt (mmHg)	48,9	47,1
<i>PAH-Ätiologie n (%)</i>		
Idiopathisch	84 (66,7)	149 (58,7)
Angeboren	1 (0,8)	7 (2,8)
Bindegewebserkrankung	25 (19,8)	71 (28,0)
Angeborener Herzfehler	12 (9,5)	15 (5,9)
Portale Hypertension	2 (1,6)	11 (4,3)
Anorexikum/Amphetamin	2 (1,6)	1 (0,4)

PATENT-1	Placebo, N = 126¹⁾	Riociguat, N = 254
<i>Begleitende spezifische PH-Therapie n (%)²⁾</i>		
ERA	52 (41,3)	113 (44,5)
Prostanoide	12 (9,5)	22 (8,7)
PDE-5-Hemmer	1 (0,8)	0
<i>Begleitende nicht-spezifische PH-Therapie n (%)</i>		
Kalziumkanalblocker	25 (19,8)	66 (26,0)
Digitalis	18 (14,3)	42 (16,5)
Orale Antikoagulantien	72 (57,1)	139 (54,7)
Schleifendiuretika	66 (52,4)	135 (53,1)
Thiaziddiuretika oder low-ceiling	21 (16,7)	44 (17,3)

¹⁾ Im Placebo-Arm wurden 127 Patienten randomisiert. Ein Patient erhielt keine Dosis der Studienmedikation und wurde daher aus der ITT-Population ausgeschlossen.

²⁾ 1 Patient im Placebo-Arm und 2 Patienten im Riociguat-Arm erhielten sowohl ERA als auch Prostanoide.

Abkürzungen: 6MWD: 6-Minuten-Gehstrecke, ERA: Endothelin-Rezeptor-Antagonist, M: männlich, PAH: pulmonal arterielle Hypertonie, PAPm: mittlerer pulmonal-arterieller Druck, PDE: Phosphodiesterase, PH: pulmonale Hypertonie, PVR: pulmonal vaskulärer Widerstand, SD: Standardabweichung, W: weiblich, WHO: World Health Organization

Der Anteil an therapienaiven Patienten war etwas höher im Placebo-Arm im Vergleich zum Riociguat-Arm (52,4 % vs. 48,4 %). Im Placebo-Arm war der Anteil an Patienten in der NYHA-Funktionsklasse I oder II höher (50,8 %) im Vergleich zum Riociguat-Arm (44,5 %). Entsprechend waren weniger Patienten im Placebo-Arm in der WHO-Funktionsklasse III oder IV. Der Anteil der Patienten, die zum Baseline eine 6MWD von ≥ 320 oder ≥ 380 m erreichte, war im Placebo-Arm leicht erhöht. Mehr Patienten im Placebo-Arm (66,7 %) als im Riociguat-Arm (58,7 %) hatten eine idiopathische PAH. Dafür war der Anteil der Patienten mit bindegewebsassoziiertes PAH im Placebo-Arm geringer als im Riociguat-Arm (19,8 % vs. 28,0 %). Etwa die Hälfte der Patienten in beiden Behandlungsgruppen erhielt eine begleitende, spezifische PAH-Therapie bestehend aus ERA oder Prostanoiden.

Tabelle 8: Charakterisierung der Intervention in PATENT-1 (Anwendungsgebiet PAH)

Intervention	Kontrolle
Titrationsphase (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: <ul 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 Kam es zu Nebenwirkungen, die mit der Intervention in Zusammenhang standen, konnte, selbst wenn die SBD-Werte eine Auftitrierung nahelegten, die Dosis beibehalten werden. Die Senkung der Dosis in 0,5 mg Schritten war bei Auftreten von Nebenwirkungen erlaubt.	Placebo sham- Titration entsprechend der Regeln in der Interventionsgruppe

Intervention	Kontrolle
<p>Am Ende der Titrationsphase (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 \geq 90 mmHg) oder gesenkt (SBD $<$ 90 mmHg) wurde. Die zum Ende der Titrationsphase am Tag 56 erreichte Dosisstärke wurde in der anschließenden 4-wöchigen Erhaltungsphase, der Nachbeobachtungsphase und bei Weiterführung auch in PATENT-2 beibehalten.</p>	
<p>Erlaubte und nicht erlaubte (Begleit-)Medikationen</p> <p>Grundsätzlich sollten die Studienteilnehmer eine medizinisch erforderliche Medikation beibehalten, so sie nicht dezidiert ein Ausschlusskriterium darstellte.</p> <p>Folgende spezifische Begleitmedikationen waren in der Vorbeobachtungsphase oder der Behandlungsphase nicht erlaubt und führten bei Einnahme zum Ausschluss aus der Studie:</p> <ul 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>Die Einnahme von ERA oder Prostanoiden (oral, inhalativ oder subkutan; i.v. führte zum Ausschluss) war</p> <ul 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 Medikamente erlaubt. <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>	

2.5 Endpunkte und Erhebungsinstrumente

2.5.1 In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte

In der Nutzenbewertung wurden folgende vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) als patientenrelevant eingestufte Endpunkte berücksichtigt:

Tabelle 9: Vom pU im Dossier als patientenrelevant bezeichnete und in der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte

Endpunkt	CHEST-1 (CTEPH)	PATENT-1 (PAH)
Mortalität		
Gesamtmortalität ¹⁾	•	•
Morbidität		
Primärer Endpunkt: Absolute Veränderung 6MWD bis Woche 16 (CHEST-1) bzw. bis Woche 12 (PATENT-1) im Vergleich zum Ausgangswert	•	•
Änderung der WHO-Funktionsklasse bis Woche 16 (CHEST-1) bzw. bis Woche 12 (PATENT-1) im Vergleich zum Ausgangswert	•	•
Zeit bis zur klinischen Verschlechterung in Studientagen	•	•
Veränderung der Dyspnoe und des Ermüdungsempfindens gemäß Borg-Skala bis Woche 16 (CHEST-1) bzw. bis Woche 12 (PATENT-1) im Vergleich zum Ausgangswert	•	•
Lebensqualität		
Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EQ-5D nach 16 Wochen (CHEST-1) bzw. nach 12 Wochen (PATENT-1) im Vergleich zum Ausgangswert	•	•
Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität LPH-Fragebogen nach 16 Wochen (CHEST-1) bzw. nach 12 Wochen (PATENT-1) im Vergleich zum Ausgangswert	•	•
Sicherheit		
Art und Häufigkeit unerwünschter Ereignisse und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse	•	•

¹⁾ Gesamtmortalität wurde in den Studien CHEST-1 und PATENT-1 als Sicherheitsaspekt erfasst.

Abkürzungen: 6MWD: 6-Minuten-Gehstrecke, LPH: Living with pulmonary hypertension, WHO: World Health Organization

Die beiden Endpunkte absolute Veränderung des pulmonal vaskulären Widerstands (PVR) nach 16 Wochen (CHEST-1) bzw. nach 12 Wochen (PATENT-1) im Vergleich zum Ausgangswert und absolute Veränderung des Biomarkers NT-proBNP bis Woche 16 (CHEST-1) bzw. bis Woche 12 (PATENT-1) im Vergleich zum Ausgangswert wurden vom pU als nicht patientenrelevant betrachtet und die Ergebnisse wurden daher im Dossier zwar dargestellt, aber nicht als Grundlage für die Herleitung des Zusatznutzens gewürdigt. Der im Dossier dargestellten Einschätzung zur Relevanz der beiden Endpunkte für die Bewertung des

Zusatznutzens wird gefolgt. Da die Veränderung des PVR und des Biomarkers NT-proBNP Teil der sequentiellen Testung der sekundären Endpunkte waren (siehe Kapitel 2.6 für die Beschreibung der statistischen Umsetzung der Studien), wird ihre Operationalisierung trotzdem in der Nutzenbewertung dargelegt und die Ergebnisse werden deskriptiv vorgestellt.

2.5.2 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Bei den Studien CHEST-1 und PATENT-1 handelt es sich um randomisiert-kontrollierte Studien. Die Zuteilung auf die Behandlungsgruppen sowie die Dosisitration erfolgten mithilfe von Interactive Voice Response. Patienten, Untersucher und Forschungspersonal waren während der gesamten Zeit der Studiendurchführung verblindet. Riociguat und Placebo waren nicht unterscheidbar, alle Studienmedikation-Kits wurden in gleicher Weise verpackt. In PATENT-1 war die Randomisierung nach PAH-Vorbehandlung stratifiziert (therapienaive Patienten und mit ERA oder mit Prostanoiden vorbehandelte Patienten).

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird für CHEST-1 und für PATENT-1 als niedrig eingeschätzt. Das Verzerrungspotential der relevanten Endpunkte wird in Tabelle 10 für CHEST-1 und PATENT-1 dargestellt.

Tabelle 10: Verzerrungspotential der Endpunkte in CHEST-1 und PATENT-1

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Gesamtmortalität	Ja	Ja	Ja	Ja	Gering
<u>Primärer Endpunkt:</u> Absolute Veränderung der 6MWD	Ja	Ja	Ja	Ja	Gering
Änderung der WHO-Funktionsklasse	Ja	Ja	Ja	Ja	Gering
Zeit bis zur klinischen Verschlechterung	Ja	Ja	Ja	Ja	Gering
Veränderung auf Borg-Skala	Ja	Ja	Ja	Nein ¹⁾	Unklar
Veränderung der Lebensqualität (EQ-5D)	Ja	Ja	Ja	Ja	Gering
Veränderung der Lebensqualität (LPH-Fragebogen)	Ja	Ja	Ja	Ja	Gering
Sicherheit	Ja	Ja	Ja	Ja	Gering

¹⁾ Es wurden zwei leicht abweichende Fragebögen eingesetzt, die Borg-CR10-Skala und die modifizierte Borg-Skala

Abkürzungen: 6MWD: 6-Minuten-Gehstrecke, ITT: intention to treat, LPH: Living with pulmonary hypertension, WHO: World Health Organization

2.5.3 Charakterisierung der berücksichtigten Endpunkte und Einschätzung der Patientenrelevanz

Laut VerfO des G-BA gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 5 Absatz 1 bis 6 sind nicht verpflichtend vorzulegen. Zur Beurteilung der Patientenrelevanz der vorgelegten Endpunkte wurden das Dossier, die zugehörigen Studienberichte und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Ferner wurden eigene Recherchen zur Validität und Patientenrelevanz der Endpunkte durchgeführt. Das Ergebnis der Betrachtung der Endpunkte findet sich aufgeteilt nach Endpunktkategorien in den Tabellen 11 bis 14. Die Imputationsregeln für die Endpunkte sind dem Kapitel 2.6 zu entnehmen.

Tabelle 11: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Mortalität

Mortalität	
Endpunkt	Gesamtmortalität
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	<p><u>Operationalisierung:</u> Mortalität wurde in den Studien CHEST-1 und PATENT-1 als Sicherheitsvariable untersucht. 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. Mortalität wurde ab der ersten Verabreichung der Studienmedikation bis zum Ende der Intervention (16 Wochen in CHEST-1 und 12 Wochen in PATENT-1) plus 2 Tage nach Beendigung der Behandlung mit der Studienmedikation im Zuge der Sicherheitsanalyse erfasst.</p> <p><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u> Die Patientenrelevanz der Gesamtmortalität ergibt sich unmittelbar aus dem 5 Kapitel § 3 Absatz 1 VerfO des G-BA.</p>
Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz	<p><u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u> Die Operationalisierung des Endpunkts ist nachvollziehbar.</p> <p><u>Validität und Patientenrelevanz:</u> Entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der <u>Verlängerung des Überlebens</u>, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“</p>

Tabelle 12: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität

Morbidität	
Endpunkt	Primärer Endpunkt: Absolute Veränderung der 6-Minuten-Gehstrecke
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	<p><u>Operationalisierung:</u> Der 6MWD-Test wurde bei jeder Visite, d.h. in zwei-wöchentlichem Turnus durchgeführt. Die 6MWD wurde 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. Die Patienten wurden angehalten, innerhalb von 6 Minuten so viel Wegstrecke wie möglich durch Gehen von einem Ende zum anderen des Ganges zurückzulegen.</p>

Morbidität	
	<p>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. 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>Zur Beschränkung der intraindividuellen Variabilität der Messungen an verschiedenen Messzeitpunkten waren die Rahmenbedingungen der Messung des Ausgangswertes für alle weiteren Messungen vorgeschrieben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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-Tests 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 elektronischen Prüfbogen (eCRF) übertragen wurden.</p> <p>Zur Bewertung der klinischen Relevanz der beobachteten Effekte wurde zusätzlich eine a priori definierte Responderanalyse durchgeführt. Prädefiniertes Responsekriterium war eine Verbesserung der 6MWD um mindestens 40 m gegenüber dem Ausgangswert.</p> <p><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u></p> <p>Der pU argumentiert, dass der Endpunkt 6MWD von der EMA als einziger empfohlener Endpunkt zur Belastbarkeit der Patienten angesehen wird, solange das untersuchte Arzneimittel keinen negativen Effekt auf die Mortalität hat. In Deutschland sei die 6MWD ein im Versorgungsalltag gebräuchlicher Parameter zur Unterscheidung zwischen stabilen und instabilen Patienten und werde als Grundlage für die Definition von Therapiezielen genutzt (Opitz et al., 2010). Die 6MWD werde darüber hinaus in Übereinstimmung mit den europäischen Leitlinien (Galiè et al., 2009) als Verlaufsparemeter empfohlen (Opitz et al., 2010). Der pU argumentiert zudem, dass der G-BA die 6MWD als patientenrelevantes Maß für die Belastbarkeit eines Patienten eingestuft habe (G-BA, 2012a).</p>
Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz	<p><u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u></p> <p>Die Operationalisierung des Endpunkts ist nachvollziehbar.</p> <p><u>Validität und Patientenrelevanz:</u></p> <p>Der Einschätzung des pU, dass die 6MWD ein Maß für die Belastbarkeit der Patienten darstellt und im Zusammenhang mit der Ausübung von Aktivitäten des täglichen Lebens steht, kann gefolgt werden.</p> <p>Es gibt Hinweise darauf, dass der 6MWD-Ausgangswert und der 6MWD-Wert am Ende einer Therapie mit dem Überleben bei Patienten mit PAH korreliert (Gaine et</p>

Morbidität	
	<p>al., 2013). In einer Meta-Analyse von 10 randomisierten, placebokontrollierten PAH-Studien (Wirkstoffe: Ambrisentan, Bosentan, Sitaxsentan, Iloprost, Treprostinil, Seildenafil, Tadalafil) wurde der Einfluss der Veränderung der 6MWD zwischen Baseline und 12 Wochen auf klinische Ereignisse untersucht (Gabler et al., 2012). Die mittlere Baseline 6MWD lag bei 341 m. Die Meta-Analyse zeigte, dass sich im Schnitt durch die aktive Therapie die 6MWD statistisch signifikant um 22,4 m verbesserte. Veränderungen der 6MWD führten zu einer Senkung der Wahrscheinlichkeit für klinische Ereignisse nach 12 Wochen (OR für eine Verbesserung von 10 m: 0,89; 95 %-KI: 0,87;0,91). Insgesamt verringerte sich im Verum-Arm im Vergleich zu Placebo die Wahrscheinlichkeit eines klinischen Ereignisses statistisch signifikant mit OR 0,43; 95 %-KI: 0,31;0,59. Durch die 6MWD konnten 22,1 % (95 %-KI: 12,1 %;31,1 %) der Wahrscheinlichkeit eines klinischen Ereignisses erklärt werden. In der Meta-Analyse wird angemerkt, dass der Anteil der klinischen Verbesserung, der durch die 6MWD erklärt werden kann, relativ gering ist, so dass die 6MWD möglicherweise kein adäquates Surrogat für klinische Ereignisse sei. Es liegen darüber hinaus keine Nachweise dafür vor, dass eine Veränderung des 6MWD ein Surrogat für Mortalität ist.</p> <p>In der oben genannten Meta-Analyse von Gabler et al. (2012) wurde für die 6MWD eine minimal important difference (MID) in Bezug auf klinische Ereignisse bestimmt. Die Meta-Analyse kam zu dem Ergebnis, dass eine Veränderung von 42 m einen klinisch relevanten Unterschied für den Patienten darstellt. Dieser Wert entspricht auch weiteren Ergebnissen für MID bei Patienten mit PAH oder chronischen Lungenkrankheiten mit 41 bzw. 40 m (Gilbert et al., 2009; Redelmeier et al., 1997). Wurde bei Gabler et al. (2009) die einzige Studie herausgenommen, in der Hintergrundtherapie erlaubt war, ergab sich eine MID von 26 m. In einer Studie von Mathai et al. (2012) zur Schätzung einer MID für die 6MWD bei 405 Patienten mit PAH wurde eine MID von 33 m anhand anker- und verteilungsbasierter Methoden geschätzt. Das Responderkriterium von mindestens 40 m wird vor diesem Hintergrund als angemessen eingeschätzt. Für die CTEPH liegt keine MID vor, der pU orientierte sich an der MID für Patienten mit PAH.</p>
Endpunkt	Änderung der WHO-Funktionsklasse
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	<p><u>Operationalisierung</u></p> <p>Bei jeder Visite, d.h. in zwei-wöchentlichem Turnus, wurde die WHO-Funktionsklasse (WHO FC) mit folgenden Spezifikationen bestimmt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. <p>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</p>

Morbidität	
	<p>konnte. Dieser zweite Arzt notierte auf einem separaten Arbeitsblatt die Testergebnisse, die von einer anderen Person in den eCRF übertragen wurden.</p> <p><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u></p> <p>Der pU argumentiert, dass dieser Endpunkt explizit von der EMA für klinische Studien empfohlen wird (EMA, 2009). In Deutschland sei die WHO-Funktionsklasse ein im Versorgungsalltag gebräuchlicher Parameter zur Unterscheidung zwischen stabilen und instabilen Patienten als Grundlage für die Definition von Therapiezielen (Opitz et al., 2010). Die WHO-Funktionsklassifizierung werde in Übereinstimmung mit den europäischen Leitlinien (Galiè et al., 2009) als Verlaufspareter empfohlen (Opitz et al., 2010). Die WHO-Funktionsklassen bilden die Fähigkeit des Patienten ab, seine Aktivitäten wahrzunehmen, daher sei dieser Endpunkt im Rahmen von Nutzenbewertungen als patientenrelevant zu verstehen.</p>
Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz	<p><u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u></p> <p>Die Operationalisierung des Endpunkts ist nachvollziehbar.</p> <p><u>Validität und Patientenrelevanz:</u></p> <p>Die WHO-Klassifikation beinhaltet die Symptome Dyspnoe, Erschöpfung, Brustschmerzen und Synkopen und gibt damit Auskunft über die Morbidität der Patienten. Die EMA empfiehlt die WHO-Klassifikation als Endpunkt für klinische Symptome, da für diese ein prognostisch prädiktiver Wert bei Patienten mit idiopathischer PAH nachgewiesen werden konnte (EMA, 2009). Eine Langzeitverbesserung der WHO-Klasse stellt demnach für die EMA einen klinisch signifikanten Endpunkt dar. Aufgrund der Subjektivität der funktionalen Klassifikation, die sowohl vom Patienten als auch vom Arzt abhängt, ist der Endpunkt als alleiniger primärer Endpunkt nach Ansicht der EMA ungeeignet. Die WHO-Klasse sei jedoch als Komponente der klinischen Verschlechterung oder als sekundärer Endpunkt vertretbar.</p> <p>Eine kürzlich erschienene Studie von Barst et al. (2013) untersuchte den prädiktiven Wert der Verbesserung der Funktionsklasse für das 3-Jahres-Überleben. Aus dem REVEAL-Register¹⁾ wurden 982 Patienten mit idiopathischer oder familiärer PAH und PAH assoziiert mit Bindegewebserkrankungen oder angeborenen Herzfehlern mit Funktionsklasse III kategorisiert in eine verbesserte, unveränderte oder verschlechterte Funktionsklasse bezüglich der Veränderung vom Basiswert bis zur 1-Jahres Follow-up-Untersuchung. Für die drei Gruppen wurde das 3-Jahres-Überleben erfasst. 27 % (n = 263) der Patienten verbesserten ihre Funktionsklasse (in Gruppe I oder II), 66 % (n = 645) verblieben in Klasse III und 8 % (n = 74) verschlechterten sich in Klasse IV. Patienten mit verbesserter oder unveränderter Funktionsklasse hatten ein statistisch signifikant höheres 3-Jahres-Überleben als Patienten, deren Funktionsklasse sich verschlechterte (jeweils p < 0,001). Die Ergebnisse je nach PAH-Klassifikation (idiopathische oder familiäre PAH und PAH assoziiert mit Bindegewebserkrankungen oder angeborenen Herzfehlern) unterschieden sich kaum im Vergleich zur Gesamtpopulation, nur in der Gruppe der Patienten mit angeborenen Herzfehlern und mit familiärer PAH konnte kein Überlebensunterschied zwischen den Patienten, die ihre Funktionsklasse verbessert hatten und jenen, die ihre Funktionsklasse behielten, festgestellt werden. Die Autoren gehen davon aus, dass die Ergebnisse einen klinisch relevanten Nutzen der WHO-Klassifikation nachweisen – trotz deren geringer Komplexität. Die Ergebnisse werden als konsistent mit vorherigen, kleineren Analysen beschrieben.</p> <p>In einer prospektiven Kohortenstudie von Nickel et al. (2012) wurde der prognostische Wert der Veränderung der Funktionsklasse analysiert. Es waren 109 Patienten in Deutschland mit idiopathischer PAH eingeschlossen. Wie bei Barst et al. (2013) wurde in dieser Studie ein Zusammenhang zwischen einer verbesserten Funktionsklasse und einem längeren Überleben bzw. einer verschlechterten Funktionsklasse und einem kürzeren Überleben nachgewiesen.</p>

Morbidität	
	<p>Die vorliegenden Studien zeigen, dass die WHO-Klasse möglicherweise ein Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt Mortalität darstellt. Das unkontrollierte Design der Studien reicht jedoch als Validierung des Endpunkts als Surrogat für Mortalität nicht aus.</p> <p>Vergleichbare Studien für Patienten mit CTEPH liegen nicht vor.</p>
Endpunkt	Zeit bis zur klinischen Verschlechterung in Studientagen
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	<p><u>Operationalisierung:</u></p> <p>Der kombinierte Endpunkt Zeit bis zur klinischen Verschlechterung in Studientagen reflektiert das erstmalige Auftreten von besonders interessierenden Ereignissen.</p> <p>Definition in CHEST-1</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Tod (Gesamtsterblichkeit) 2. Herz- oder Lungentransplantation 3. PEA als Ultima Ratio wegen anhaltender Verschlechterung der PH. Obwohl nur Patienten mit inoperabler CTEPH oder persistierender/rezidivierender CTEPH nach einer PEA eingeschlossen werden durften, konnte es in Ausnahmefällen nicht ausgeschlossen werden, dass bei einer beträchtlichen Verschlechterung eine PEA als Ultima Ratio notwendig wurde 4. Krankenhauseinweisung wegen anhaltender Verschlechterung der PH. Eine Verschlechterung wurde nicht gezählt, wenn eine Entlassung innerhalb von 48 Stunden möglich war 5. Beginn einer neuen PH-spezifischen Therapie, d.h. mit ERA, Prostanoiden oder Phosphodiesterase-5-Inhibitoren 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 studienbedingten 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 Visite 7 bzw. der Abschlussvisite weniger als 14 Tage, musste bei Visite 7 bzw. der Abschlussvisite bestätigt werden, dass es sich um eine anhaltende Verringerung der 6MWD handelt 7. 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 <p>Die Definitionen zwischen CHEST-1 und PATENT-1 unterscheiden sich lediglich in den Punkten 3, 5 und 6:</p> <p>Definition in PATENT-1</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Tod (Gesamtmortalität) 2. Herz- oder Lungentransplantation 3. Atriioseptostomie 4. Krankenhauseinweisung wegen anhaltender Verschlechterung der PH. Eine Verschlechterung wurde nicht gezählt, wenn eine Entlassung innerhalb von 48 Stunden möglich war 5. Beginn einer neuen PH-spezifischen Therapie, d.h. mit ERA, Prostanoiden oder Phosphodiesterase-5-Inhibitoren oder Änderung einer vor Studienbeginn initiierten Prostanoid-Therapie wegen Verschlechterung der PH 6. Anhaltende Verringerung der 6MWD um mehr als 15 % gegenüber dem Aus-

Morbidität	
	<p>gangswert oder um mehr als 30 % verglichen mit der letzten studienbedingten 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 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</p> <p>7. 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</p> <p>Im Falle einer klinischen Verschlechterung musste der Prüfarzt in CHEST-1 und PATENT-1 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.</p> <p><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u></p> <p>CTEPH-spezifische Punkte</p> <p>Punkt 2: Herz- und Lungentransplantationen sowie PEA seien aufwändige, mit erheblichen Risiken behaftete, operative Eingriffe und als solche patientenrelevant.</p> <p>Punkt 5: Der pU argumentiert, dass, obwohl vor der Einführung von Riociguat kein Medikament für die Behandlung der CTEPH zugelassen war, in Deutschland spezifische PH-Medikamente für ausgewählte CTEPH-Patienten in drei verschiedenen Situationen erwogen werden konnten: 1. Wenn Patienten nicht als Operationskandidaten beurteilt werden; 2. Wenn die präoperative Behandlung zur Verbesserung der Hämodynamik angemessen erscheint und 3. Wenn Patienten eine symptomatische residuale PH nach einer chirurgischen Behandlung aufweisen oder sich wieder eine PH nach erfolgter chirurgischer Behandlung entwickelt (Wilkens et al., 2010). Der Beginn einer neuen PH-spezifischen Therapie ist nach Auffassung des pU daher ein Indikator für eine weitergehende Behandlungsbedürftigkeit, die als solche patientenrelevant ist.</p> <p>PAH-spezifische Punkte</p> <p>Punkt 2 und 3: Neben Herz- und Lungentransplantationen seien auch Atrioseptostomien mit erheblichen Risiken behaftete Eingriffe und als solche patientenrelevant. In Deutschland werde eine Rationale für eine Atrioseptostomie nur für Patienten gesehen, die trotz ausgedehnter medikamentöser Therapie rezidivierend synkopieren, anderweitig aber noch Kriterien der kompensierten Rechtsherzfunktion aufweisen (Ghofrani et al., 2010).</p> <p>Punkt 5: 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 (Ghofrani et al., 2010). 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.</p> <p>Für CTEPH und PAH geltende Argumentation</p> <p>Der pU argumentiert, dass dieser kombinierte Endpunkt von der EMA für klinische Studien empfohlen wird, wobei explizit die unter 1., 4., 6. und 7. genannten</p>

Morbidität	
	<p>Endpunktkomponenten vorgeschlagen würden (EMA, 2009).</p> <p>Darüber hinaus konstatierte der G-BA, dass eine hohe Hospitalisationsrate die Lebensqualität der Patienten vermindert und die Vermeidung von Hospitalisationen daher ein Therapieziel sei (G-BA, 2008). Daher sei eine Krankenhauseinweisung ein patientenrelevantes Ereignis. Die Patientenrelevanz der Gesamtmortalität ergebe sich unmittelbar aus dem 5. Kapitel § 3 Absatz 1 VerfO des G-BA. Die Patientenrelevanz des kombinierten Endpunktes Zeit bis zur klinischen Verschlechterung sei durch die Patientenrelevanz seiner einzelnen Komponenten unterstrichen (zu 6MWD und WHO FC siehe oben).</p>
Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz	<p><u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u></p> <p>Die Operationalisierung des kombinierten Endpunkts weicht von den Empfehlungen des Dana-Point-Symposiums (McLaughlin et al., 2009b) und der EMA (EMA, 2009) in einigen Details ab.</p> <p>Der Vorschlag des Dana-Point-Symposiums für einen kombinierten Endpunkt „time to clinical worsening“ umfasst folgende Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtsterblichkeit • Nicht-elektive Krankenhausaufenthalte aufgrund von PAH • Krankheitsprogression (6MWD in zwei aufeinanderfolgenden Untersuchungen um 15 % reduziert und Verschlechterung der Funktionsklasse) <p>Der Vorschlag der EMA für den kombinierten Endpunkt „time to clinical worsening“ umfasst folgende Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtsterblichkeit • Zeit bis zu nicht-geplanten Krankenhausaufenthalten aufgrund von PAH • Zeit bis zur Krankheitsverschlechterung gemessen an mindestens einem der folgenden Parameter (Verschlechterung bei Bewegungstest, Verschlechterung der functional class, Symptome des Rechtsherzversagens) <p>In der Studie CHEST-1 wurden zusätzlich Herz- oder Lungentransplantationen sowie Atrioseptostomie als gesonderte Bestandteile des Endpunktes erfasst. Da diese Eingriffe mit einer Hospitalisierung einhergehen, sind diese Endpunktkomponenten indirekt auch in der Definition der EMA und des Dana-Point-Symposiums enthalten. Krankenhausaufenthalte wurden nur berücksichtigt, wenn diese aufgrund einer Verschlechterung der PAH eintraten und eine Entlassung nicht innerhalb von 48 Stunden möglich war. Zusätzlich nahm der pU die Endpunktkomponente Beginn einer neuen PAH-spezifischen Therapie in den zusammengesetzten Endpunkt auf.</p> <p>Für die CTEPH liegen vergleichbare Definitionen des Endpunkts klinische Verschlechterung nicht vor, die Messung der klinischen Verschlechterung in der Studie CHEST-1 war angelehnt an das Vorgehen bei PAH in der Studie PATENT-1. Zusätzlich zu den Endpunkten Tod, Herz- und Lungentransplantation, Hospitalisierung, Einleitung einer neuen PH-spezifischen Therapie, Verringerung der 6MWD und Verschlechterung der WHO-Klasse wurde die PEA als Endpunktkomponente berücksichtigt. Atrioseptostomie war kein Bestandteil des Endpunkts für CTEPH.</p> <p><u>Validität und Patientenrelevanz:</u></p> <p>Vom pU wurden keine Validierungsstudien zum Endpunkt vorgelegt. Die Rationale für die Auswahl der Endpunktkomponenten wurde nicht angegeben. Die Patientenrelevanz des kombinierten Endpunkts lässt sich aufgrund der Zusammensetzung aus unterschiedlichen Endpunktkomponenten mit zum Teil unklarer Patientenrelevanz nicht eindeutig ableiten.</p> <p>In einer prospektiven Studie von Frost et al. (2013) wurde der Zusammenhang von clinical worsening und Gesamtüberleben sowie Transplantation und atrialer Septostomie bei 3.001 Patienten mit PAH untersucht. Klinische Verschlechterung war</p>

Morbidität	
	<p>definiert als Verschlechterung der WHO-Funktionsklasse, eine Reduktion des 6MWD um mindestens 15 %, Hospitalisierung und Initiierung einer Prostanoidtherapie. Nach 2 Jahren waren 583 Patienten verstorben. 426 Patienten starben nach einer klinischen Verschlechterung (128 nach einer Verschlechterung der WHO-Funktionsklasse, 118 nach einer Reduktion des 6MWD um mindestens 15 %, 370 nach einer Hospitalisierung und 91 nach der Initiierung einer Prostanoidtherapie). Patienten, die eine klinische Verschlechterung erlebten, hatten ein signifikant schlechteres 1-Jahres-Überleben im Vergleich zu Patienten, die sich nicht verschlechterten ($p < 0,001$).</p> <p>Die Endpunktkomponenten Tod, atriale Septostomie (indiziert bei Versagen der optimalen medikamentösen Therapie, persistierendem Rechtsherzversagen, rezidivierenden Synkopen, als Überbrückung bis zur Transplantation und wenn es keine andere therapeutische Option gibt (Keogh et al., 2009)), Herz- oder Lungentransplantation und PEA können als patientenrelevant eingeordnet werden. Das Dana-Point-Symposium (McLaughlin et al., 2009b) macht darauf aufmerksam, dass die Voraussetzungen der stationären Aufnahmen in unterschiedlichen Ländern zum Teil deutlich variieren. Es wird daher empfohlen, Hospitalisierungen aufgrund von PAH nur mit klar prädefinierten Kriterien zu berücksichtigen. Eine Reduktion von Krankenhausaufenthalten kann als patientenrelevant angesehen werden. Aufgrund des international unterschiedlichen Versorgungskontexts und der sich daraus möglicherweise ergebenden unterschiedlichen Behandlungs- und Einweisungspraktiken ist jedoch die Validität dieses Endpunkts unklar. Darüber hinaus bleibt offen, warum Hospitalisierungen erst im Endpunkt berücksichtigt wurden, wenn die Patienten mehr als 48 Stunden stationär behandelt wurden.</p> <p>Die Komponenten Einleitung einer neuen PH-spezifischen Therapie, Verringerung der 6MWD und Verschlechterung der WHO-Klasse können entsprechend der Definition der EMA und des Dana-Point-Symposiums als Krankheitsprogression gewertet werden. Es wurde eine klinische Verschlechterung der PAH bzw. der CTEPH in den Studien PATENT-1 und CHEST-1 erreicht, wenn die Ergebnisse des 6MWD sich um 15 % verschlechterten. Eine ausreichende Validierung dieses Werts geht aus den Unterlagen des pU nicht hervor. Eine Aussage zur Patientenrelevanz dieser Endpunktkomponente ist daher nicht möglich. Auch die Patientenrelevanz der Endpunktkomponente Einleitung einer neuen PH-spezifischen Therapie ist unklar.</p> <p>Wie bereits weiter oben erläutert, bildet die WHO-Klasse Symptome der PH ab und gibt damit Hinweise auf die Morbidität der Patienten.</p>
Endpunkt	Veränderung der Dyspnoe und des Ermüdungsempfindens gemäß Borg-Skala
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	<p><u>Operationalisierung:</u></p> <p>Borg-Skalenwerte wurden nach allen 6MWD-Tests ermittelt. Hierzu wurde die Borg-CR10-Skala bzw. die modifizierte Borg-Dyspnoe-Skala verwendet.</p> <p>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.</p>

Morbidität			
	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)	
	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>Zur Bewertung der klinischen Relevanz der beobachteten Effekte wurde zusätzlich in PATENT-1 aber nicht in CHEST-1 eine post-hoc-Responderanalyse durchgeführt. Responsekriterium war eine Verbesserung um mindestens eine Borg-Skaleneinheit.</p> <p><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u></p> <p>Der pU argumentiert, dass in den Empfehlungen für die Durchführung klinischer PAH-Studien (die auch für CTEPH anwendbar sei) die EMA explizit die Dyspnoe zu den Symptomen zählt, die mit fortschreitender Morbidität der Patienten auftreten können (EMA, 2009). Nach den Vorgaben der American Thoracic Society (ATS, 2002) sei nach jedem 6MWD-Test die Dyspnoe und das Ermüdungsempfinden anhand einer Borg-Skala zu bewerten. Der G-BA habe zudem die Patientenrelevanz einer Dyspnoe bereits für Ticagrelor bestätigt (G-BA, 2011).</p>		
Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz	<p><u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u></p> <p>Die Borg-Skala ist ein psychophysisches Maß, mithilfe dessen Patienten Symptome berichten können, die mit einer aktuellen körperlichen Aktivität, z. B. Übung, verbunden sind. Die Anweisung für die Borg-Skala und die modifizierte Borg-Skala lautete: <i>Use this rating scale to report how strong your perception of exertion is. Nothing at all, means that you don't feel any exertion whatsoever, no muscle fatigue, no breathlessness or difficulties breathing. Extremely strong - Maximal is an extremely strenuous level. For most people this is the most strenuous exertion they have ever experienced previously in their lives.</i> Der Endpunkt wurde sowohl mit der</p>		

Morbidität	
	<p>Borg-Skala als auch mit der modifizierten Borg-Skala erhoben. Zwar sind beide Instrumente in der Aufteilung der Items ähnlich, jedoch entsprechen sie sich nicht vollständig. Zunächst konnten sowohl die Borg-Skala als auch die modifizierte Borg-Skala eingesetzt werden. Protokolländerungen in CHEST-1 und PATENT-1 sahen vor, nur noch die Borg-Skala zu verwenden. Damit die Ergebnisse konsistent blieben, mussten Patienten, deren Dyspnoe zuvor mit der modifizierten Borg-Skala erfasst worden war, weiterhin mit dieser untersucht werden. Die Rationale für das initiale Einsetzen beider Instrumente und das spätere Abweichen von dieser Handhabung ist unklar.</p> <p><u>Validität und Patientenrelevanz:</u></p> <p>Im Dana-Point-Symposium wurde vorgeschlagen, typische Symptome der PAH wie etwa die Dyspnoe in Studien zu PAH zu erfassen (McLaughlin et al., 2009b). Zu diesem Zweck wurde der Einsatz der Borg-Skala vorgeschlagen. Eine Validierung bei Patienten mit CTEPH oder PAH als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt liegt nicht vor. Die Dyspnoe ist jedoch bei Patienten mit PH ein typisches Symptom. Die Erfassung der Dyspnoe bei Patienten mit PH wird daher als grundsätzlich relevant eingeschätzt. Basierend auf retrospektiven Analysen wurde eine MID von 1 diskutiert (Ries, 2005).</p>
Endpunkt	Absolute Veränderung des pulmonal vaskulären Widerstands
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	<p><u>Operationalisierung:</u></p> <p>Der PVR wurde innerhalb eines Zeitfensters von 8 Wochen vor Behandlungsbeginn (Ausgangswert) und nach Behandlungsende bestimmt. Eine Senkung des PVR entspricht einer Verbesserung.</p> <p>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.</p> <p>Der PVR wurde nach folgender Formel berechnet:</p> $PVR = 80 \cdot (PAPm - PCWP) / CO \text{ (dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}\text{)}, \text{ mit}$ $PAPm = (PAPsyst + (PAPdiast \cdot 2)) / 3 \text{ (mmHg)}$ <p><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u></p> <p>Der pU begründet die Wahl des Endpunkts damit, dass eine pulmonale Hypertonie mit einem fortschreitenden Anstieg des PVR verbunden sei, der zu Rechtsherzversagen und Tod führen könne. Dieser Endpunkt sei von der EMA für klinische Studien insbesondere zu Arzneimitteln aus neuen Wirkstoffklassen empfohlen worden (EMA, 2009), sei bisher aber nicht als Surrogatendpunkt validiert. Die Patientenrelevanz dieses Endpunkts sei fraglich, weswegen er nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Riociguat herangezogen werde. Aus dem Verständnis der Pathogenese der PAH und der CTEPH und dem Wirkmechanismus von Riociguat werde eine Senkung des PVR durch eine Behandlung mit Riociguat erwartet.</p>
Endpunkt	Absolute Veränderung des Biomarkers NT-proBNP
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	<p><u>Operationalisierung:</u></p> <p>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.</p>

Morbidität	
	<p>Um die Verblindung aufrecht zu erhalten, wurden den Prüfarzten erst nach dem Schließen der Studiendatenbank die Ergebnisse der NT-proBNP-Bestimmung mitgeteilt.</p> <p><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u></p> <p>Der pU argumentiert, dass eine hohe Serumkonzentration (≥ 1.400 pg/mL) des N-terminalen Prohormons des natriuretischen Peptids Typ B (NT-proBNP) mit einer schlechten Langzeitprognose für Patienten mit einer pulmonalen Hypertonie korreliere (Fijalkowska et al., 2006). Die Veränderung des NT-proBNP sei nicht als Surrogatendpunkt validiert, jedoch von der EMA als supportiver Wirksamkeitseindpunkt angesehen (EMA, 2009). Die Patientenrelevanz dieses Endpunkts sei fraglich, weswegen er nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Riociguat herangezogen wird.</p>

¹⁾ REVEAL-Register: Registry to Evaluate Early and Long-Term PAH Disease Management. Das Register enthält Patienten mit neu oder kürzlich diagnostizierter PAH.

Tabelle 13: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Lebensqualität

Lebensqualität	
Endpunkt	Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EQ-5D
<p>Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU</p>	<p><u>Operationalisierung:</u></p> <p>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 16 Wochen (CHEST-1) bzw. nach 12 Wochen (PATENT-1) 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.</p> <p>Weder für PAH noch für CTEPH liegen spezifische MID vor. Auf Basis einer Sekundäranalyse von 8 longitudinalen Studien mit 11 verschiedenen Patientengruppen, u.a. COPD-Patienten, wurde eine mittlere MID von 0,074 für den EQ-5D berechnet (Walter et al., 2005).</p> <p><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u></p> <p>Der pU argumentiert, dass die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität explizit als sekundärer Studienendpunkt von der EMA empfohlen wird (EMA, 2009). Die Patientenrelevanz der Lebensqualität ergäbe sich unmittelbar aus dem 5. Kapitel § 3 Absatz 1 VerFO des G-BA. Der EQ-5D werde vom G-BA „als weitverbreitetes und valides, jedoch generisches Erhebungsinstrument der Lebensqualität gesehen“ (G-BA, 2012b).</p>
<p>Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz</p>	<p><u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u></p> <p>Der EQ-5D ist ein häufig genutzter, valider, generischer Gesundheitsfragebogen, der die selbstberichtete Lebensqualität eines Patienten in einer eindimensionalen Maßzahl von 5 (sehr gut) bis 15 (extrem niedrig) ausdrückt. Der Gesundheitszustand wird in fünf Dimensionen beschrieben: Beweglichkeit und Mobilität, die Fähigkeit, für sich selbst zu sorgen, alltägliche Tätigkeiten (z. B. Arbeit, Studium, Hausarbeit, Familie, Freizeit), Schmerzen und körperliche Beschwerden, Angst und Niedergeschlagenheit. Der EQ-5D-Fragebogen gehört zu den Single-Index-Instrumenten, wobei nicht für jede Lebensqualitäts-Dimension ein Einzelwert bestimmt wird, sondern die 5 Fragen mittels standardisierter Berechnungsvorgaben in einen Indexwert umgerechnet werden. In den Studien wurde der EQ-5D 3L</p>

Lebensqualität	
	<p>genutzt, bei dem die Antworten auf einer 3-Punkte-Likert-Skala erfasst werden, im Gegensatz zum EQ-5D mit 5-Punkte-Likert-Skala. Die MID für den EQ-5D wird allgemein mit 0,074 angegeben (Walter et al., 2005).</p> <p><u>Validität und Patientenrelevanz:</u></p> <p>Entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer <u>Verbesserung der Lebensqualität.</u>“</p>
Endpunkt	Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß Living with Pulmonary Hypertension (LPH)-Fragebogen
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	<p><u>Operationalisierung:</u></p> <p>Zur Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit einem krankheits-spezifischen Instrument wurde der validierte Living with Pulmonary Hypertension-Fragebogen (Bonner et al., 2013) eingesetzt. Der LPH-Fragebogen ist eine Adaptation des Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ), der bereits in mehreren PAH-Studien eingesetzt wurde (Bonner et al., 2013; Chen et al., 2008).</p> <p>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.</p> <p>Der LPH-Fragebogen wurde den Patienten in Landessprache ausgehändigt und von ihnen selbständig zur Bestimmung des Ausgangswertes und nach 16 Wochen in CHEST-1 und nach 12 Wochen in PATENT-1 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:</p> <p>„FRAGEBOGEN ZUM LEBEN MIT PULMONALER HYPERTONIE</p> <p>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.</p> <p>Hat Ihre pulmonale Hypertonie Sie in den letzten 7 Tagen an der von Ihnen gewünschten Lebensweise gehindert, dadurch dass</p> <ol style="list-style-type: none"> 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?

Lebensqualität	
	<p>9. Sie bei Freizeitbeschäftigungen, Sport oder Hobbys Schwierigkeiten hatten?</p> <p>10. Sie in Ihrem Sexualleben beeinträchtigt waren?</p> <p>11. Sie weniger von dem essen konnten, was Sie mögen?</p> <p>12. Sie unter Kurzatmigkeit litten?</p> <p>13. Sie müde, erschöpft oder energielos waren?</p> <p>14. Sie im Krankenhaus bleiben mussten?</p> <p>15. Sie Geld für Ihre medizinische Versorgung bezahlen mussten?</p> <p>16. Sie unter Nebenwirkungen Ihrer Behandlung litten?</p> <p>17. Sie sich als Belastung für Ihre Familie oder Freunde empfanden?</p> <p>18. Sie das Gefühl hatten, weniger Kontrolle über Ihr Leben zu haben?</p> <p>19. Sie sich Sorgen machten?</p> <p>20. Sie Schwierigkeiten hatten, sich zu konzentrieren oder sich an etwas zu erinnern?</p> <p>21. Sie sich deprimiert fühlten?“</p> <p>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.</p> <p>Für den LPH wurden eine MID von 7 für den LPH-Gesamtscore und von jeweils 3 für die emotionalen und physischen Domänen des LPH-Fragebogens bestimmt (Bonner et al., 2013).</p> <p>Diese Schwellenwerte wurden als Responsekriterien in Post-hoc-Responderanalysen der ITT-Gesamtpopulation und der prädefinierten Subgruppen in der PATENT-1 Studie, aber nicht in der CHEST-1 Studie eingesetzt, um die klinische Relevanz der statistisch signifikanten Mittelwertdifferenz zu überprüfen.</p> <p><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u></p> <p>Der pU argumentiert, dass die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität explizit als sekundärer Studienendpunkt von der EMA empfohlen wird (EMA, 2009). Die Patientenrelevanz der Lebensqualität ergäbe sich unmittelbar aus dem 5. Kapitel § 3 Absatz 1 VerO des G-BA. Der LPH wurde für Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie entwickelt, diese habe jedoch eine sehr ähnlichen Symptomatik wie die CTEPH und lasse daher krankheitsspezifische Aussagen zur Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für beide Krankheitsbilder zu.</p>
Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz	<p><u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u></p> <p>Der LPH-Fragebogen wurde auf Grundlage des MLHFQ-Fragebogens entwickelt. Die 21 oben dargestellten Items des LPH-Fragebogens entsprechen den 21 Items des MLHFQ. Abwandlungen wurden hinsichtlich der Formulierung einiger Fragen und der Formulierung der Eingangserläuterung vorgenommen, so dass diese spezifisch die PAH statt der Herzinsuffizienz adressierten. Zudem wurde die Periode, auf die sich die Fragen beziehen, im Vergleich zum MLHFQ von vier auf eine Woche reduziert. In der Validierungsstudie des LPH-Fragebogens wurde darauf hingewiesen, dass der MLHFQ-Fragebogen bereits in Studien zu Berapost, Treprostinil, Bosentan und Sildenafil genutzt wurde und dass der Fragebogen behandlungsinduzierte Veränderungen der Lebensqualität messen könne (Bonner et al., 2013).</p> <p>Die Inhaltsvalidität des LPH-Fragebogens wurde zunächst über qualitative Patienteninterviews mit 38 PAH-Patienten in den USA, Frankreich und Deutschland evaluiert. Die Patienten wurden befragt, wie sie ihre Erkrankung empfinden und welche Symptome sie haben. Die in den qualitativen Interviews genannten</p>

Lebensqualität	
	<p>Beeinträchtigungen wurden zu übergeordneten Themen zusammengefasst (z. B. genannte Einschränkungen bei Erinnerung, Konzentration, Fokussierung und Motivation zusammengefasst zu „Kognitive Beeinträchtigungen“) und diese Themen wurden dann zu Items des Fragebogen zugeordnet (Kognitive Beeinträchtigungen zu Frage 20: hatten Sie Schwierigkeiten, sich zu konzentrieren oder sich an etwas zu erinnern?). Einige von den befragten Patienten genannte Einschränkungen wurden nach Angaben der Validierungsstudie nur indirekt über die Items des Fragebogens erfasst, wie etwa Fokussierung oder Motivation.</p> <p>Die am häufigsten genannten Symptome der PAH konnten zu Items des Fragebogens zugeordnet werden (Kurzatmigkeit und Schwierigkeiten beim Atmen zu Item 12, Müdigkeit, Fatigue, Erschöpfung und Schwäche zu Item 2 und 13, Schwellungen in Fußgelenken oder Beinen zu Item 1). Einige ebenfalls häufig genannten Symptome der PAH konnten keinen Items auf dem Fragebogen zugeordnet werden (Schwindel (n = 13), Ohnmacht (n = 7), Herzrasen (n = 6), Kopfschmerzen (n = 9) und Probleme in den Extremitäten (n = 7)). Die meisten im Interview erfassten Angaben zum Einfluss der PAH auf das tägliche Leben oder das Wohlbefinden der Patienten, die nicht auf Symptome abzielten, konnten direkt durch Items des Fragebogens erfasst werden.</p> <p>Mittels Verwendung von Daten aus der PATENT-1 Studie, wurde die psychometrische Validierung des Fragebogens durchgeführt. In der Validierungsstudie (Bonner et al., 2013) wurde angegeben, dass die gesamte Validierungspopulation 196 Patienten umfasste. Dies waren Patienten, die zum Baseline oder zu Visite 6 (12 Wochen oder letzte Visite) den LPH Fragebogen ausgefüllt hatten. 171 Patienten beantworteten den Fragebogen zu Visite 0 und Visite 6. Die interne Konsistenz des Fragebogens war relativ gut mit Cronbach's Alpha Werten > 85 % für die physische und psychische Subdomäne und den Gesamtscore. Die Korrelation zwischen den einzelnen Items und den Subdomänen bzw. dem Gesamtscore waren teilweise relativ gering (Item-Skala Korrelation 0,59-0,76 für die emotionale Subdomäne, 0,43-0,78 für die physische Subdomäne und 0,38-0,72 für den gesamten Score). Im Gesamtscore erreichten nur 2 Personen (1,05 %) den schlechtmöglichen Wert und keiner den bestmöglichen Wert, so dass Boden- oder Ceilingeffekte nicht vorzuliegen scheinen. In der emotionalen Subdomäne erreichten 11,5 % der Patienten den schlechtmöglichen bzw. den bestmöglichen Wert, so dass hier Boden- und Ceilingeffekte nicht ausgeschlossen werden können.</p> <p>Die MID wurde verteilungs- und ankerbasiert berechnet mit WHO-Klasse (1 Stufe niedriger = minimale Verbesserung), 6MWD (50 m = minimale Verbesserung) und Borg-Skala (1 Punktwert geringer = minimale Verbesserung) als Anker. Die ankerbasierte MID betrug 7 im Gesamtscore und jeweils 3 in den Subskalen. Die verteilungsbasierte MID mit einer zugrunde gelegten Effektgröße von 0,5 betrug 11 für den Gesamtscore und jeweils 4 für die Subskalen.</p> <p><u>Validität und Patientenrelevanz:</u></p> <p>Die Validität des Fragebogens kann aus der Validierungsstudie nicht eindeutig abgeleitet werden. Einige Symptome und Einschränkungen, die in der qualitativen Befragung der Patienten genannt wurden, wurden möglicherweise nicht ausreichend im Fragebogen erfasst. Es ist zudem nicht sicher, wie gut der Fragebogen geeignet ist, Veränderungen in der Lebensqualität zu messen. Mit den in der Validierungsstudie ausgewählten Instrumenten zum Nachweis der Veränderungssensitivität zeigte sich keine überzeugende Korrelation vor allem bei der Verschlechterung der Lebensqualität. Die Auswahl der Patienten für die psychometrische Validierung ist darüber hinaus nicht nachvollziehbar. Die Patienten für die psychometrische Validierung wurden aus der PATENT-1-Studie rekrutiert. Es ist jedoch unklar, warum die Validierungspopulation nur 196 Patienten umfasste und wie diese ausgewählt worden waren. Die Gesamtpopulation von PATENT-1</p>

Lebensqualität	
	<p>umfasste 445 Patienten, davon 254 in der Riociguat 1,0-2,5 mg Gruppe und 127 Patienten in der Placebo-Gruppe. Der Rücklauf der beiden letzteren Gruppen lag nach 12 Wochen bei 94,7 % und 91,8 %, also deutlich über 196. Zudem wäre eine Vorabvalidierung des Fragebogens wünschenswert gewesen, statt die Validierung an der Studienpopulation der PATENT-1-Studie durchzuführen, in der die Veränderung der Lebensqualität gemessen mit dem LPH-Fragebogen ein sekundärer Endpunkt war. In der Validierungsstudie wird beschrieben, dass der MLHFQ-Fragebogen ins Französische und Deutsche übersetzt wurde, das Vorgehen bei der Übersetzung des LPH-Fragebogens wurde jedoch nicht ausreichend beschrieben.</p> <p>Entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer <u>Verbesserung der Lebensqualität</u>.“</p>

Tabelle 14: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse	
Endpunkt	Unerwünschte Ereignisse
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	<p><u>Operationalisierung:</u></p> <p>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 therapieabhängig 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 und berichtet. 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 ein UE einen kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation aufwies und dann als mit der Studienmedikation assoziierte UE einzustufen war.</p> <p>Der Schweregrad eines 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.</p> <p>Wegen der gefäßerweiternden Wirkung von Riociguat waren folgende UE von besonderem Interesse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vermutete UE Synkopen (MedDRA Preferred Terms: Bewusstlosigkeit, Präsynkopen, Synkopen): Synkopen gehören zu den unspezifischen Symptomen einer pulmonalen Hypertonie (Rosenkranz, 2011). 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 (Ghofrani et al., 2010). • Vermutete UE Hypotonie (MedDRA Preferred Terms: Hypotonie, verminderter Blutdruck): In der Phase-II-Studie für Riociguat wurde Hypotonie bei 11 von

Unerwünschte Ereignisse	
	<p>75 Patienten beobachtet, führte aber nicht zum Studienabbruch (Ghofrani et al., 2010). Bei 9 Patienten normalisierte sich der Blutdruck ohne und bei 2 Patienten mit Dosisänderung.</p> <p><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u> Die Patientenrelevanz unerwünschter Ereignisse ergibt sich unmittelbar aus dem 5. Kapitel § 3 Absatz 1 VerfO des G-BA.</p>
Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz	<p><u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u> Die Operationalisierung des Endpunkts ist nachvollziehbar. Der pU analysierte und berichtete nur diejenigen UE eingehend, die bei erstmaliger Verabreichung der Studienmedikation bis zu zwei Tage nach Beendigung der Behandlung mit der Studienmedikation auftraten. Die UE standen daher im zeitlichen Zusammenhang mit der Studienmedikation (der pU nennt diesen Zusammenhang ‚therapieabhängige UE‘), die UE waren aber nicht zwangsläufig therapieassoziiert.</p> <p><u>Validität und Patientenrelevanz:</u> Entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, <u>der Verringerung von Nebenwirkungen</u> oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“</p>

2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Tabelle 15: Allgemeine Angaben – CHEST-1 (Anwendungsgebiet CTEPH)

CHEST-1	Placebo N = 88	Riociguat 1,0-2,5 mg N = 173¹⁾
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation n (%)	5 (5,7)	13 (7,5)
aufgrund von UE n (%)	2 (2,3)	4 (2,3)
Tod n (%)	2 (2,3)	2 (1,2)
Keine Wirksamkeit n (%)	1 (1,1)	2 (1,2)
Keine Compliance n (%)	0	1 (0,6)
Protokollverletzung n (%)	0	2 (1,2)
Einverständnis entzogen n (%)	0	2 (1,2)
Mediane Behandlungsdauer (Tage)	113	113

¹⁾ Einschließlich eines Patienten, der die Studienmedikation nicht erhielt.

Abkürzungen: UE: unerwünschte Ereignisse

Mehr als 95 % der Patienten in jeder Behandlungsgruppe erhielten eine Behandlung für mindestens 8 Wochen (Titrationsphase). Am Ende der 16-wöchigen Behandlungsphase (Visite 7) erhielten 123 (76,9 %) der 160 bis Woche 16 in der Studie verbliebenen Patienten im Riociguat-Arm die höchste Dosis von 2,5 mg, 20 (12,5 %) erhielten 2,0 mg, 10 (6,3 %) erhielten 1,5 mg, 6 (3,8 %) erhielten 1,0 mg und 1 (0,6 %) erhielt 0,5 mg. 83 Patienten in der Placebo-Gruppe waren zu Visite 7 noch in der Studie.

Tabelle 16: Allgemeine Angaben – PATENT-1 (Anwendungsgebiet PAH)

PATENT-1	Placebo N = 126¹⁾	Riociguat 1,0-2,5 mg N = 254
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation n (%)	15 (11,9)	17 (6,7)
aufgrund von UE n (%)	7 (5,6)	8 (3,1)
Tod n (%)	2 (1,6)	0
Keine Wirksamkeit n (%)	1 (0,8)	0
Lost to follow-up n (%)	0	1 (0,4)
Keine Compliance n (%)	0	1 (0,4)
Protokollverletzung n (%)	2 (1,6)	1 (0,4)
Einverständnis entzogen n (%)	3 (2,4)	6 (2,4)
Mediane Behandlungsdauer (Tage)	84,5	85,0

¹⁾ Einschließlich eines Patienten, der die Studienmedikation nicht erhielt.

Abkürzungen: UE: unerwünschte Ereignisse

Nach 8 Wochen erhielten 89,7 % der Patienten im Placebo-Arm und 93,7 % der Patienten im Riociguat-Arm eine Behandlung in der Studie PATENT-1. Am Ende der 12-wöchigen Behandlungsphase (Visite 6), erhielten 176 (74,3 %) von 237 Patienten im Riociguat-Arm die höchste Dosis von 2,5 mg, 36 (15,3 %) erhielten 2,0 mg, 14 (5,9 %) erhielten 1,5 mg, 6 (2,5 %) erhielten 1,0 mg und 4 (1,7 %) erhielten 0,5 mg. 110 Patienten in der Placebo-Gruppe waren zu Visite 6 noch in der Studie.

Statistische Methoden in CHEST-1 und PATENT-1

Methoden zur Analyse der Endpunkte

Die Auswertung des primären Endpunkts Veränderung der 6MWD relativ zum Ausgangswert war geplant als Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit dem Baseline-Wert der 6MWD als Kovariate und der Behandlungsgruppe sowie der Region (Nordamerika, Südamerika, Europa, China, Asien-Pazifik) als feste Effekte. In der ANCOVA wurden die geschätzten Randmittelwerte (Least squares mean, LS-Mittelwerte) und die 95 %-KI für die Behandlungsunterschiede berechnet. Für die Kovarianzanalyse ist eine Normalverteilung der Residuen Voraussetzung. Die Normalverteilung der Residuen wurde mittels Shapiro-Wilk-Test geprüft. War dieser statistisch signifikant (für die Studienpopulation kann keine Normalverteilung angenommen werden), wurde ein nach Region stratifizierter, nicht-parametrischer Wilcoxon-Test durchgeführt.

Die Auswertungen der sekundären Endpunkte PVR, NT-proBNP, EQ-5D und LPH wurde analog zur Auswertung des primären Endpunkts Veränderung der 6MWD durchgeführt. Für die Berechnung der Veränderung der WHO-Funktionsklasse relativ zum Ausgangswert wurde ein Score von -3 (Ausgangswert Klasse IV, Ende der Behandlungsphase Klasse I) bis +4 (Ausgangswert Klasse I, Ende der Behandlungsphase Tod) gebildet. Die statistische Analyse fand mittels nach Region stratifizierten Wilcoxon-Tests statt. Die Veränderung auf der Borg-Skala wurde ebenfalls mit dem Wilcoxon-Test geprüft. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen im sekundären Endpunkt Zeit bis zur klinischen Verschlechterung wurde mittels stratifizierten Logrank-Tests mit Kaplan-Meier-Schätzern der Anteile der Patienten mit dem

entsprechenden Ereignis geprüft. Dadurch kann der Zeitpunkt des Eintretens des Ereignisses berücksichtigt werden. Als Sensitivitätsanalyse wurde zusätzlich der Inzidenzunterschied (ohne Berücksichtigung zu welchem Zeitpunkt das Ereignis eintrat) unter Verwendung der nach Region stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel Gewichtung getestet.

Der Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung der Residuen war in CHEST-1 und in PATENT-1 für die Endpunkte PVR, NT-proBNP, Lebensqualität gemessen mit dem EQ-5D und Lebensqualität gemessen mit dem LPH-Fragebogen statistisch signifikant. Es konnte daher keine Normalverteilung angenommen werden. Die für diese Endpunkte ursprünglich geplante ANCOVA-Analyse war daher nicht geeignet und wurde durch den stratifizierten Wilcoxon-Test ersetzt. Die LS-Mittelwerte und die 95 %-KI wurden mittels ANCOVA erfasst und im Studienbericht sowie im Dossier und der Nutzenbewertung dargestellt. Die p-Werte sind in den folgenden Ergebnistabellen (Tabellen 19, 20, 23, 24) der Vollständigkeit halber für die Endpunkte PVR, NT-proBNP und die beiden Lebensqualitätsinstrumente jeweils für die ANCOVA-Analyse als auch für den Wilcoxon-Test dargestellt. Der p-Wert des Wilcoxon-Tests wird jedoch als valider eingeschätzt. Für die Endpunkte Veränderung der WHO-Klasse, Zeit bis zur klinischen Verschlechterung und für den Borg-Index waren a priori keine ANCOVA-Analysen geplant.

Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen bei unerwünschten Ereignissen wurden im Studienbericht deskriptiv dargestellt und im Dossier post-hoc mit Odds Ratios (OR) und 95 %-KI berechnet. Dies gilt auch für die Gesamtmortalität, da diese als Sicherheitsvariable erfasst wurde.

Unter der Voraussetzung, dass der primäre Endpunkt statistische Signifikanz erreiche, wurden die sekundären Endpunkte hierarchisch in folgender Reihenfolge getestet:

- PVR
- NT-proBNP
- WHO-Funktionsklasse
- Zeit bis zur klinischen Verschlechterung
- Borg
- EQ-5D
- LPH

Imputation fehlender Werte

Für Patienten, die die Studie wie geplant beendeten, wurden die Werte der letzten Visite berücksichtigt. Für Patienten, die aufgrund von Tod oder einer klinischen Verschlechterung aus der Studie ausschieden und für die keine Werte aus einer Abschlussuntersuchung vorlagen, galten folgende Imputationsregeln:

- 6MWD: schlechtmöglicher Wert (0 m)
- Borg-Dyspnoe Skala: schlechtmöglicher Wert (10 Punkte)

- EQ-5D-Fragebogen: schlechtmöglicher Wert (-0,594)
- LPH-Fragebogen: schlechtmöglicher Wert (105 Punkte)
- WHO-Funktionsklasse: schlechtmöglicher Wert (FC IV), im Falle von Tod der schlechtmöglichste Wert +1 (V)

Im Falle des Ausscheidens aus der Studie wegen anderer Gründe wurde der letzte post-Baseline-Wert oder der Wert der Abschlussuntersuchung eingesetzt, beim Fehlen von post-Baseline-Werten wurden die Baseline-Werte berücksichtigt. Für PVR und NT-proBNP wurden bei fehlenden Werten zum Zeitpunkt der Abschlussuntersuchung post-Baseline- oder Baseline-Werte eingesetzt.

Subgruppenanalyse

Es war eine deskriptive Subgruppenanalyse für die in Tabelle 3 und Tabelle 6 beschriebenen Subgruppen geplant. Zudem war a priori für Subgruppenbetrachtungen des primären Endpunkts die Berechnung von LS-Mittelwerten und 95 %-KI mittels ANCOVA mit dem Baseline-Wert der 6MWD und der Behandlungsgruppe als Kovariate vorgesehen. Post-hoc wurden in den Dossiers Interaktionstest durchgeführt und LS-Mittelwerte bzw. OR sowie 95 %-KI für die sekundären Endpunkte und für Sicherheitsendpunkte berechnet. Es wurde ein Hinweis auf Interaktion bei einem p-Wert des Interaktionstests von $< 0,2$ angenommen und die Interaktion galt als belegt bei einem p-Wert $< 0,05$.

Auswertungspopulationen

Für die Endpunktauswertungen wurden folgende Auswertungspopulationen verwendet:

- **Intention-to-treat (ITT)-Population:** Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Die ITT-Population entspricht damit der Safety-Population. In der CHEST-1-Studie hatte ein Patient von 174 im Riociguat-Arm die Studienmedikation nach Randomisierung nicht erhalten. Dieser wurde aus der Analyse ausgeschlossen, so dass Daten von 173 Patienten im Riociguat-Arm und von 88 Patienten im Placebo-Arm ausgewertet wurden. In der PATENT-1-Studie hatte ein Patient von 127 im Placebo-Arm die Studienmedikation nach Randomisierung nicht erhalten, so dass Daten von 126 Patienten im Placebo-Arm und von 254 Patienten im Riociguat-Arm ausgewertet wurden. Die ITT-Population wurde für alle in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte durchgeführt (außer für die nur deskriptiv aufgeführten Endpunkte Veränderung des PVR und des Biomarkers NT-proBNP). Die Analyse der unerwünschten Ereignisse wurde in der Safety-Population durchgeführt.

2.6.1 CHEST-1 (Anwendungsgebiet CTEPH)

Mortalität

Tabelle 17: Ergebnisse zur Mortalität in CHEST-1 (Anwendungsgebiet CTEPH)

CHEST-1	Placebo N = 88	Riociguat N = 173	OR (95 %-KI) p-Wert
Gesamtmortalität			
Gesamt n (%)	3 (3,4)	2 (1,2)	0,331 (0,054;2,020) p = 0,2256

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall, OR: odds ratio

Aufgrund der geringen Fallzahlen sind die Daten zur Mortalität nicht hinsichtlich eines Zusatznutzens von Riociguat interpretierbar. Die Todesursachen in der Placebo-Gruppe waren ein Herz-Lungen-Versagen und Herzstillstand in zwei Fällen. Im Riociguat-Arm waren die Todesursachen Herzversagen und akutes Nierenversagen mit nachfolgender Anämie und Blutungen an der Kathetereinstichstelle. Das akute Nierenversagen wurde vom Prüfarzt als mit der Studienmedikation assoziiertes UE klassifiziert. Alle anderen Todesfälle wurden nicht mit der Studienmedikation assoziiert. Mit Ausnahme eines Todesfalls im Riociguat-Arm hatten alle verstorbenen Patienten eine inoperable CTEPH.

Morbidität

Tabelle 18: Ergebnisse zur Morbidität in CHEST-1 (Anwendungsgebiet CTEPH)

CHEST-1	Placebo N = 88	Riociguat N = 173	Effektschätzer (95 %-KI) p-Wert
Absolute Veränderung der 6MWD			
Basiswert Meter, Mittelwert (SD)	356,0 (74,7)	342,3 (81,9)	LS-MW-Differenz 45,69 (24,74;66,63) p < 0,0001 ^{A und W}
Woche 16 Meter, Mittelwert (SD)	350,4 (122,2)	381,2 (119,2)	
Veränderung Woche 16 gegenüber Basiswert Meter, Mittelwert (SD)	-5,5 (84,3)	38,9 (79,3)	
Verbesserung um mindestens 40 m n (%)	21 (23,9)	91 (52,6)	OR 3,541 (1,995;6,285) p < 0,0001
Änderung der WHO-Funktionsklasse			
Verbesserung um 2 FC (-2 FC) n (%)	0 (0,0)	4 (2,3)	p = 0,0026 ^{W,1)}
Verbesserung um 1 FC (-1 FC) n (%)	13 (14,9)	53 (30,6)	
Gleichbleibende FC (+/- 0 FC) n (%)	68 (78,2)	107 (61,8)	
Verschlechterung um 1 FC (+1 FC) n (%)	3 (3,4)	7 (4,0)	
Verschlechterung um 2 FC (+2 FC) n (%)	3 (3,4)	1 (0,6)	
Verschlechterung um 3 FC (+3 FC) n (%)	0 (0,0)	1 (0,6)	

Dossierbewertung für Orphan Drugs

Riociguat

CHEST-1	Placebo N = 88	Riociguat N = 173	Effektschätzer (95 %-KI) p-Wert
Klinische Verschlechterung			
Gesamt n (%)	5 (5,7)	4 (2,3)	p = 0,1724 ^{L,1)} p = 0,2180 ^{M,1)}
Hospitalisierung wegen PH n (%)	1 (1,1)	0 (0,0)	
Initiierung einer neuen PH-Therapie n (%)	1 (1,1)	2 (1,2)	
Verschlechterung der 6MWD n (%)	2 (2,3)	1 (0,6)	
Verschlechterung der FC n (%)	1 (1,1)	0 (0,0)	
Tod n (%)	3 (3,4)	2 (1,2)	
Veränderung der Dyspnoe und des Ermüdungsempfindens auf der Borg-Skala			
Basiswert, Mittelwert (SD)	4,44 (2,20)	4,29 (2,25)	
Woche 16, Mittelwert (SD)	4,61 (2,56)	3,47 (2,34)	LS-MW-Differenz -1,07 (-1,60;-0,52)
Veränderung Woche 16 gegenüber Basiswert, Mittelwert (SD)	0,17 (2,42)	-0,83 (2,39)	p = 0,0035 ^W

¹⁾ Kein Effektschätzer berechnet.

Abkürzungen: 6MWD: 6-Minuten-Gehstrecke, A: ANCOVA-Modell, FC: Funktionsklasse, KI: Konfidenzintervall, L: Logrank-Test, LS: Least squares, M: Mantel-Haenszel-Test, m: Meter, MW: Mittelwert, OR: odds ratio, PH: pulmonale Hypertonie, SD: Standardabweichung, W: Wilcoxon-Test, WHO: World Health Organization

6MWD

Das primäre Ziel der Studie CHEST-1, der Nachweis der Überlegenheit von Riociguat vs. Placebo in der Behandlung erwachsener Patienten mit inoperabler CTEPH oder persistierender/rezidivierender CTEPH nach einer PEA („postoperativer CTEPH“) für den primären Endpunkt 6MWD, wurde erreicht. Der geschätzte Behandlungsunterschied zwischen dem Riociguat- und dem Placebo-Arm lag bei knapp 46 m und war statistisch signifikant zugunsten von Riociguat. Verschiedene Sensitivitätstests (Mixed-Effect Model for Repeated Measures, multiple Imputationen mit festen oder zunehmenden Abzügen vom Gruppenschnitt, robuste ANCOVA mit Huber-Schätzung) bestätigten das Ergebnis.

Es wurde angenommen, dass ein individueller klinisch relevanter Unterschied für die Patienten bei einer Verbesserung der 6MWD ab 40 m vorliegt. Daher wurde eine a priori geplante Responderanalyse mit einem Responsekriterium einer Verbesserung der 6MWD um 40 m in der ITT-Population durchgeführt. Im Riociguat-Arm waren statistisch signifikant ($p < 0,0001$) mehr Responder (52,6 %) als im Placebo-Arm (23,9 %).

Für die CTEPH-Klassifikation ergab sich in der Responderanalyse ein Hinweis auf Effektmodifikation (p -Wert des Interaktionstests = 0,0970). In der Subgruppe der Patienten mit inoperabler CTEPH erreichten 60,3 % der Patienten im Riociguat-Arm und 23,5 % der Patienten im Placebo-Arm eine Verbesserung von mindestens 40 m. Dieser Unterschied war statistisch signifikant. Bei Patienten mit postoperativer CTEPH zeigte sich ein numerisch höherer Anteil an Ansprechern im Riociguat-Arm im Vergleich zum Placebo-Arm (34,6 % vs. 25,0 %), dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant.

Dossierbewertung für Orphan Drugs

Riociguat

WHO-Funktionsklasse

Mehr als 60 % der ITT-Population waren zum Baseline in der WHO-Klasse III mit einem etwas höherem Anteil im Placebo-Arm (68,2 % vs. 61,8 %). Die meisten anderen Patienten waren zu Studienbeginn in der WHO-Klasse II. Die Analyse der Änderung der Funktionsklassen zeigt einen höheren Anteil an Patienten im Riociguat-Arm mit Verbesserung um mindestens eine WHO-Funktionsklasse als im Placebo-Arm (32,9 % vs. 14,9 %). Der Behandlungsunterschied war statistisch signifikant ($p = 0,0026$) zugunsten von Riociguat.

Zeit bis zur klinischen Verschlechterung

Im Endpunkt Zeit bis zur klinischen Verschlechterung konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt nachgewiesen werden. Auch die Inzidenz klinischer Verschlechterungen bis zum Ende der Intervention war nicht statistisch signifikant unterschiedlich zwischen dem Riociguat- und dem Placebo-Arm. Insgesamt traten nur wenige Fälle bis Woche 16 auf, 5 (5,7 %) im Placebo-Arm und 4 (2,3 %) im Riociguat-Arm. Die Endpunktkomponente, die in beiden Armen am häufigsten auftrat, war Tod (3 Patienten im Placebo-Arm, 2 Patienten im Riociguat-Arm). Herztransplantation, Lungentransplantation oder PEA traten nicht auf.

Dyspnoe und Ermüdungsempfinden

Dyspnoe und Ermüdungsempfinden wurde über die Borg-Skala erfasst. Die Ausgangswerte waren vergleichbar und lagen bei etwa 4 (siehe Tabelle 12 zur Interpretation der Werte). Zum Ende der Intervention war der Wert auf der Borg-Skala für Patienten im Placebo-Arm nahezu identisch zum Ausgangswert (Verschlechterung um 0,17 Punkte), Patienten im Riociguat-Arm hatten sich um 0,83 Punkte verbessert. Der Behandlungsunterschied war statistisch signifikant zugunsten von Riociguat ($p = 0,0035$).

Die Interaktionstests ergaben einen Hinweis für eine Effektmodifikation durch das Merkmal WHO-Funktionsklasse (p -Wert Interaktionstest = 0,0851). Der Behandlungseffekt war für Patienten mit WHO FC III oder IV statistisch signifikant Überlegen zu Placebo (LS-MW-Differenz -1,36). Für Patienten WHO FC I oder II zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zu Placebo. Der Effekt im Riociguat-Arm war in den WHO FC I/II und III/IV vergleichbar (Mittelwert der absoluten Veränderung -0,73 und -0,87). Im Placebo-Arm verbesserte sich der Wert auf der Borg-Skala in der WHO FC I/II und verschlechterte sich in der WHO FC III/IV (-0,88 und 0,6).

Supportive Endpunkte

Für den supportiven, sekundären Endpunkt PVR wurde bis zum Ende der Intervention zu Woche 16 ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Riociguat ($p < 0,0001$) festgestellt. Die Auswertungspopulation umfasste 151/173 (87,3 %) Patienten im Riociguat-Arm und 82/88 (93,2 %) im Placebo-Arm.

Der supportive, sekundäre Endpunkt NT-proBNP war bis Woche 16 statistisch signifikant ($p < 0.0001$) zugunsten von Riociguat. Die Serumkonzentration des NT-ProBNP im Riociguat-Arm sank um durchschnittlich 469,7 pg/mL im Vergleich zu einer Verringerung um 25,7 pg/mL im Placebo-Arm (jeweils LS-MW absolute Änderung). Die Auswertungspopulation umfasste 150/173 (86,7 %) Patienten im Riociguat-Arm und 73/88 (83,0 %) im Placebo-Arm.

Fehlende Daten bei Tod oder fehlenden Post-Ausgangswerten wurden für die beiden supportiven sekundären Endpunkte nicht durch Imputation ergänzt. Im Falle einer vorzeitigen Beendigung der Studienmedikation wurden die Daten der Abschlussvisite oder der letzten Post-Ausgangsvsitedaten verwendet.

Lebensqualität

Tabelle 19: Ergebnisse zur Lebensqualität in CHEST-1 (Anwendungsgebiet CTEPH)

CHEST-1	Placebo N = 88	Riociguat N = 173	LS-MW-Differenz (95 %-KI), p-Wert
Veränderung der Lebensqualität gemäß EQ-5D			
Basiswert, Mittelwert (SD)	0,658 (0,246)	0,645 (0,244)	
Woche 16, Mittelwert (SD)	0,576 (0,349)	0,706 (0,266)	0,13 (0,06;0,21)
Veränderung Woche 16 gegenüber Basiswert, Mittelwert (SD)	-0,082 (0,345)	0,062 (0,277)	$p = 0,0002^A$, $p < 0,0001^W$
Veränderung der Lebensqualität gemäß LPH-Fragebogen			
Basiswert, Mittelwert (SD)	46,03 (22,58)	41,48 (21,69)	
Woche 16, Mittelwert (SD)	43,94 (26,56)	34,76 (22,36)	-5,76 (-10,45;-1,06)
Veränderung Woche 16 gegenüber Basiswert, Mittelwert (SD)	-2,09 (19,31)	-6,72 (18,62)	$p = 0,0165^A$; $p = 0,1220^W$

Abkürzungen: A: ANCOVA-Modell, KI: Konfidenzintervall, LPH: Living with pulmonary hypertension, LS: Least squares, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, W: Wilcoxon-Test

EQ-5D

Die Ausgangswerte des EQ-5D-Index waren in den beiden Behandlungsgruppen vergleichbar. Bis Woche 16 stieg der EQ-5D-Index im Riociguat-Arm durchschnittlich um 0,062 im Vergleich zum Ausgangswert. Im Placebo-Arm sank der Wert im Vergleich zum Ausgangswert um 0,082. Dies entsprach einer statistisch signifikanten Verbesserung zugunsten von Riociguat ($p < 0,0001$ im stratifizierten Wilcoxon-Test). Die Rücklaufquoten betragen 91,9 % im Riociguat-Arm und 94,3 % im Placebo-Arm. Es wurde keine Responderanalyse durchgeführt.

LPH

Auf dem LPH-Fragebogen können Werte zwischen 0 Punkten (bester Wert) und 105 Punkten (schlechtester Wert) erreicht werden. Der Ausgangswert der Lebensqualität gemessen mit dem LPH-Fragebogen war im Placebo-Arm etwas schlechter (46 Punkte) als im Riociguat-Arm (41 Punkte). Der LPH-Gesamtscore verbesserte sich bis Woche 16 um durchschnittlich 6,72 Punkte im Riociguat-Arm im Vergleich zu einer Verbesserung um 2,09 Punkte im Placebo-Arm. In der ANCOVA-Analyse ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Riociguat. Der als valider zu betrachtende stratifizierte Wilcoxon-Test zeigte hingegen keine statistische Signifikanz. Die Rücklaufquoten betragen 94,1 % im Riociguat-Arm und 95,3 % im Placebo-Arm. Es wurde keine Responderanalyse durchgeführt.

Die Analyse der physischen Subdomäne des LPH-Fragebogens (schlechtmöglicher Wert 40 Punkte) zeigte bei Ausgangswerten von 20 Punkten im Riociguat-Arm und 22 Punkten im Placebo-Arm eine Verbesserung im Riociguat-Arm um 3,8 Punkte und im Placebo-Arm um 2,2 Punkte. Dies entsprach keinem statistisch signifikanten Unterschied. Patienten im Riociguat-Arm hatten in der emotionalen Subdomäne (schlechtmöglicher Wert 25 Punkte) einen Ausgangswert von 9 und verbesserten sich bis Woche 16 um 1,89 Punkte. Patienten im Placebo-Arm hatten einen Ausgangswert von knapp 10 und verbesserten sich gering um 0,19 Punkte. Dies entsprach einem statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Riociguat ($p = 0,0393$ im stratifizierten Wilcoxon-Test).

Hinweise für Effektmodifikation ergaben sich in der Subgruppen mit 6MWD-Ausgangswert < 320 m / 6MWD-Ausgangswert ≥ 320 m (p -Wert Interaktionstest = 0,1419). Patienten mit einem 6MWD-Ausgangswert < 320 m verbesserten sich um 3,43 Punkte im Riociguat-Arm und verschlechterten sich um 7,76 Punkte im Placebo-Arm. Dieser Unterschied war statistisch signifikant zugunsten von Riociguat. In der Subgruppe der Patienten mit 6MWD-Ausgangswert ≥ 320 m verbesserten sich die Patienten im Riociguat-Arm um 8,47 Punkte und die Patienten im Placebo-Arm verbesserten sich um 5,90 Punkte. Dieser Unterschied war nicht statistisch signifikant.

Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 20: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE in CHEST-1 (Anwendungsgebiet CTEPH)

Patienten mit ...	Placebo N = 88	Riociguat N = 173	OR (95 %-KI) p-Wert
mindestens 1 UE n (%)	76 (86,4)	159 (91,9)	1,793 (0,791;4,064) p = 0,1661
<i>Subgruppe CTEPH Klassifikation¹⁾</i>			
Inoperabel n (%)	61 (89,7)	108 (89,3)	0,953 (0,361;2,517) p = 0,9230
Postoperativ n (%)	15 (75,0)	51 (98,1)	16,998 (1,841;156,940) p = 0,0028

Patienten mit ...	Placebo N = 88	Riociguat N = 173	OR (95 %-KI) p-Wert
<i>Subgruppe WHO-Klassifikation²⁾</i> FC I/II n (%)	19 (76,0)	56 (96,6)	8,842 (1,643;47,575) p = 0,0056
FC III/IV n (%)	56 (90,3)	103 (89,6)	0,920 (0,327;2,583) p = 0,8732
mindestens 1 mit der Studien- medikation assoziiertem UE n (%)	36 (40,9)	103 (59,5)	k. A.
mindestens 1 schweren UE n (%)	10 (11,4)	19 (11,0)	k. A.
mindestens 1 mit der Studienmedikation assoziiertem schweren UE n (%)	2 (2,3)	4 (2,3)	k. A.
mindestens 1 SUE n (%)	14 (15,9)	34 (19,7)	1,293 (0,653;2,560) p = 0,4562
<i>Subgruppe Geschlecht³⁾</i> Männlich n (%)	1 (2,9)	15 (27,3)	12,375 (1,552;98,665) p = 0,0013
Weiblich n (%)	13 (24,1)	19 (16,1)	0,605 (0,274;1,339) p = 0,2202
mindestens 1 mit der Studienmedi- kation assoziiertem SUE n (%)	1 (1,1)	6 (3,5)	k. A.
zu einer Unterbrechung der Behandlung mit der Studienmedikation führendes UE n (%) ⁴⁾	2 (2,3)	5 (2,9)	1,280 (0,243;6,732) p = 0,7673
der Studienmedikation assoziiertes, zu einer Unterbrechung der Behandlung mit der Studienmedikation führendes UE n (%)	0 (0,0)	1 (0,6)	k. A.

¹⁾ p-Wert Interaktionstest: 0,0199

²⁾ p-Wert Interaktionstest: 0,0247

³⁾ p-Wert Interaktionstest: 0,0078

⁴⁾ In dieser Tabelle hatten 5 Patienten im Riociguat-Arm ein UE, welches zu einer Unterbrechung der Behandlung mit der Studienmedikation führte, verglichen mit 4 in Tabelle 15. Für einen Patienten notierte der Prüfarzt „non-compliance“ als primären Grund für die Beendigung der Studienmedikation und notierte zusätzlich im eCRF, dass die Studienmedikation aufgrund eines UE (Vaginalblutung) abgebrochen wurde.

Abkürzungen: CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie, FC: Funktionsklasse, k. A.: keine Angabe, KI: Konfidenzintervall, OR: odds ratio, UE: unerwünschtes Ereignis, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, WHO: World Health Organization

Unerwünschte Ereignisse (UE)

UE wurden von der erstmaligen Verabreichung der Studienmedikation bis zu zwei Tage nach Beendigung der Behandlung mit der Studienmedikation erfasst. Die Häufigkeit von UE war im Riociguat-Arm etwas höher als im Placebo-Arm (91,9 % vs. 86,4 %), ohne dass ein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden konnte (Tabelle 20). In der Subgruppe der Patienten mit postoperativer CTEPH wiesen 75 % der Patienten im Placebo-Arm und 98 % der Patienten im Riociguat-Arm ein UE auf. Der Unterschied in dieser Subgruppe gegenüber Placebo war statistisch signifikant zuungunsten von Riociguat ($p = 0,0028$ in der Post-hoc-

Auswertung). In der Subgruppe der Patienten mit inoperablem CTEPH lag kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor. Es zeigte sich ein Beleg für Effektmodifikation je nach Subgruppe der CTEPH (p -Wert des Interaktionstests = 0,0199). Patienten im Placebo-Arm, die zum Baseline in der WHO-Klasse I oder II waren, hatten weniger UE als Patienten des Riociguat-Arms in der WHO-Klasse I oder II (76 % vs. 97 %, $p = 0,0056$). In der Subgruppe der Patienten mit der WHO-Klasse III oder IV ergab sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Der Interaktionstest zeigte einen Beleg für Effektmodifikation ($p = 0,0247$).

Tabelle 21 zeigt die Inzidenz aller UE in CHEST-1 nach Systemorganklasse und Preferred Term und einer Inzidenz ≥ 5 % bezogen auf die Systemorganklasse. In der gesamten Studienpopulation traten am häufigsten, bei 79,8 % aller Patienten, Erkrankungen des Nervensystems (vor allem Schwindel und Kopfschmerz) auf. Diese traten im Riociguat-Arm häufiger auf als im Placebo-Arm (49,1 % vs. 30,7 %). Auch gastrointestinale Erkrankungen traten im Riociguat-Arm häufiger auf als im Placebo-Arm (48,0 % vs. 30,7 %). Erkrankungen der Atemwege traten seltener bei Patienten im Riociguat-Arm auf als bei Patienten im Placebo-Arm (24,9 % vs. 36,4 %).

Die fünf häufigsten UE im Riociguat-Arm (preferred term) waren Kopfschmerz (24,9 %), gefolgt von Schwindel (22,5 %), Dyspepsie (17,9 %), peripherem Ödem (15,6 %) und Nasopharyngitis (15,0 %). Im Placebo-Arm waren dies mit 20,5 % periphere Ödeme, gefolgt von Husten (18,2 %), Kopfschmerzen und Dyspnoe (jeweils 13,6 %) und Schwindel (12,5 %).

Tabelle 21: UE mit Inzidenz ≥ 5 % in CHEST-1 (Anwendungsgebiet CTEPH)

Systemorganklasse, Preferred Term MedDRA, Version 15.0	Placebo N = 88	Riociguat N = 173
Gastrointestinale Erkrankungen	27 (30,7)	83 (48,0)
Obstipation	1 (1,1)	10 (5,8)
Diarrhöe	4 (4,5)	17 (9,8)
Dyspepsie	7 (8,0)	31 (17,9)
Nausea	7 (8,0)	19 (11,0)
Erbrechen	3 (3,4)	17 (9,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	31 (35,2)	55 (31,8)
Peripheres Ödem	18 (20,5)	27 (15,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	29 (33,0)	65 (37,6)
Nasopharyngitis	8 (9,1)	26 (15,0)
Infektion der oberen Atemwege	4 (4,5)	10 (5,8)
Untersuchungen	22 (25,0)	31 (17,9)
Erhöhung des Kreatininspiegels	5 (5,7)	3 (1,7)
Erhöhte International Normalized Ratio	4 (4,5)	10 (5,8)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	19 (21,6)	34 (19,7)
Rückenschmerzen	5 (5,7)	7 (4,0)
Extremitätenschmerzen	5 (5,7)	3 (1,7)

Systemorganklasse, Preferred Term MedDRA, Version 15.0	Placebo N = 88	Riociguat N = 173
Erkrankungen des Nervensystems	27 (30,7)	85 (49,1)
Schwindel	11 (12,5)	39 (22,5)
Kopfschmerzen	12 (13,6)	43 (24,9)
Psychiatrische Störungen	8 (9,1)	8 (4,6)
Schlaflosigkeit	6 (6,8)	4 (2,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	32 (36,4)	43 (24,9)
Husten	16 (18,2)	9 (5,2)
Dyspnoe	12 (13,6)	8 (4,6)
Gefäßerkrankungen	13 (14,8)	29 (16,8)
Hypotonie	3 (3,4)	16 (9,2)

In Zusammenhang mit der Studienmedikation stehende UE

Die Einschätzung, ob ein UE mit der Studienmedikation in Zusammenhang stand, wurde vom Prüfarzt vorgenommen. Im Placebo-Arm hatten weniger Patienten ein mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehendes UE (41 %) im Vergleich zum Riociguat-Arm (60 %) (Tabelle 20). Eine statistische Auswertung wurde zu diesem Endpunkt nicht vorgenommen. Die häufigsten mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehenden UE waren im Riociguat-Arm Kopfschmerz (15,6 %), Schwindel (15,0 %), Dyspepsie (12,1 %), Hypotonie (8,1 %) und Übelkeit (6,4 %) und im Placebo-Arm periphere Ödeme (9,1 %), Kopfschmerz (8,0 %), Dyspepsie (6,8 %) und Übelkeit (5,7 %).

Schwere und schwerwiegende UE (SUE)

Schwere UE traten in beiden Behandlungsgruppen jeweils bei 11 % der Patienten auf (Tabelle 20). SUE traten im Placebo-Arm bei 16 % und im Riociguat-Arm bei 20 % der Patienten auf (Tabelle 20). Dieser Unterschied war nicht statistisch signifikant. Die Subgruppenanalyse zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Riociguat in der Gruppe der männlichen Patienten. Im Placebo-Arm hatte 1 männlicher Patient (3 %) ein SUE und 15 im Riociguat-Arm (27 %). 13 (24 %) weibliche Patientinnen im Placebo-Arm und 19 (16 %) Patientinnen im Riociguat-Arm hatten ein SUE. Dieser Unterschied war nicht statistisch signifikant. In der gesamten Studienpopulation traten am häufigsten, bei 12,6 % aller Patienten, Herzerkrankungen auf. Die drei häufigsten SUE (preferred term) im Riociguat-Arm waren Rechtsherzinsuffizienz (3,5 %), Synkope (2,3 %) und Hämoptyse (1,7 %). Die drei häufigsten SUE im Placebo-Arm waren Rechtsherzinsuffizienz und Synkope (jeweils 3,4 %) und Herzstillstand (2,3 %).

Zu einer Unterbrechung der Behandlung mit der Studienmedikation führende UE

Bis Woche 16 unterbrachen im Riociguat-Arm 5 von 173 Patienten (2,9 %), im Placebo-Arm 2 von 88 Patienten (2,3 %) die Behandlung mit der Studienmedikation wegen eines UE (Tabelle 20). Mit Ausnahme von 2 Fällen von Rechtsherzinsuffizienz in der Placebo-Gruppe, traten alle zum Abbruch der Studienmedikation führenden UE nur einmal auf.

Vom pU beschriebene UE von besonderem Interesse

Aufgrund der gefäßerweiternden Wirkung von Riociguat traten im Riociguat-Arm häufiger Hypotonien auf als im Placebo-Arm (9,2 % vs. 3,4 %) (Tabelle 21). Blutdrucksenkung trat im Riociguat-Arm geringfügig häufiger auf als im Placebo-Arm (1,7 % vs. 1,1 %). Der Unterschied im gemeinsamen Auftreten beider UE war nicht statistisch signifikant.

Da Anämien bei Patienten im Riociguat-Arm häufiger beobachtet wurden (6 Patienten, 3,5 %) als bei Patienten im Placebo-Arm (1 Patient, 1,1 %) wurde retrospektiv nach Hämorrhagien in der klinischen Datenbank gesucht. Hämorrhagien traten in den beiden Behandlungsgruppen vergleichbar häufig auf (Riociguat: 23 (13,3 %) vs. Placebo: 10 (11,4 %)). Das ausschließliche Auftreten schwerwiegender Hämoptysen im Riociguat-Arm bei 3 Patienten (1,7 %) kann nach Auffassung des pU ein Hinweis auf eine Erhöhung des Blutungsrisikos durch Riociguat sein.

Synkopen traten in beiden Gruppen mit geringer Häufigkeit auf (Riociguat: 4 (2,3 %) vs. Placebo: 3 (3,4 %)).

2.6.2 PATENT-1 (Anwendungsgebiet PAH)

Der Studienarm Riociguat 1,0-1,5 mg wird in der Nutzenbewertung nicht betrachtet, da diese Dosierung nicht vollumfänglich der Zulassung entspricht. Zudem wurden die Ergebnisse im Riociguat-1,0-1,5 mg-Arm nur deskriptiv ausgewertet. Die Angaben der Interventionsgruppe beziehen sich entsprechend jeweils auf den Riociguat-1,0-2,5 mg-Arm der PATENT-1-Studie. Dies entspricht dem Vorgehen im Dossier des pU.

Mortalität

Tabelle 22: Ergebnisse zur Mortalität in PATENT-1 (Anwendungsgebiet PAH)

PATENT-1	Placebo N = 126	Riociguat N = 254	OR (95 %-KI) p-Wert
Gesamt mortalität			
Gesamt n (%)	3 (2,4)	2 (0,8)	0,325 (0,054;1,972) 0,2167

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall, OR: odds ratio

Aufgrund der geringen Fallzahlen sind die Daten zur Mortalität nicht hinsichtlich eines Zusatznutzens von Riociguat interpretierbar. Die Todesursachen in der Placebo-Gruppe waren auf die Verschlechterung der PAH, Angstzustände und respiratorische Insuffizienz in Verbindung mit einem Kreislaufversagen zurückzuführen. Im Riociguat-Arm waren die Todesursachen auf eine Sepsis und eine Hämoptyse zurückzuführen. Nach Einschätzung der Prüfärzte waren keine Todesfälle mit der Studienmedikation assoziiert.

Morbidität

Tabelle 23: Ergebnisse zur Morbidität in PATENT-1 (Anwendungsgebiet PAH)

PATENT-1	Placebo N = 126	Riociguat N = 254	Effektschätzer (95 %-KI) p-Wert
Absolute Veränderung der 6MWD			
Basiswert Meter, Mittelwert (SD)	367,8 (74,6)	361,4 (67,7)	LS-MW-Differenz 35,78 (20,06;51,51) p < 0,0001 ^{A und W}
Woche 12 Meter, Mittelwert (SD)	362,2 (122,4)	391,0 (93,1)	
Veränderung Woche 12 gegenüber Basiswert Meter, Mittelwert (SD)	-5,6 (85,5)	29,6 (65,8)	
Verbesserung um mindestens 40 m n (%)	29 (23,0)	109 (42,9)	OR 2,514 (1,550;4,078) p = 0,0001
<i>Subgruppe WHO-Klassifikation¹⁾</i>			
FC I/II: Veränderung gegenüber Basiswert Meter, Mittelwert	17,5	30,0	LS-MW-Differenz 12,1 (-8,1;32,4) ²⁾
FC III/IV: Veränderung gegenüber Basiswert Meter, Mittelwert	-30,2	29,3	LS-MW-Differenz 59,7 (36,4;83,0) ²⁾
FC I/II: Verbesserung um mindestens 40 m n (%)	20 (31,3)	47 (41,6)	OR 1,567 (0,820;2,994) p = 0,1701
FC III/IV: Verbesserung um mindestens 40 m n (%)	9 (14,8)	62 (44,0)	OR 4,534 (2,075;9,909) p < 0,0001
Änderung der WHO-Funktionsklasse			
Verbesserung um 2 FC (-2 FC) n (%)	0 (0,0)	1 (0,4)	p = 0,0033 ^{W,3)}
Verbesserung um 1 FC (-1 FC) n (%)	18 (14,4)	52 (20,5)	
Gleichbleibende FC (+/- 0 FC) n (%)	89 (71,2)	192 (75,6)	
Verschlechterung um 1 FC (+1 FC) n (%)	15 (12,0)	7 (2,8)	
Verschlechterung um 2 FC (+2 FC) n (%)	3 (2,4)	1 (0,4)	
Verschlechterung um 3 FC (+3 FC) n (%)	0 (0,0)	1 (0,4)	
Klinische Verschlechterung			
Gesamt n (%)	8 (6,3)	3 (1,2)	p = 0,0046 ^L , p = 0,0285 ^{M, 3)}
Hospitalisierung wegen PH n (%)	4 (3,2)	1 (0,4)	
Initiierung einer neuen PH-Therapie n (%)	5 (4,0)	1 (0,4)	

Dossierbewertung für Orphan Drugs

Riociguat

PATENT-1	Placebo N = 126	Riociguat N = 254	Effektschätzer (95 %-KI) p-Wert
Verschlechterung der 6MWD n (%)	2 (1,6)	1 (0,4)	
Verschlechterung der FC n (%)	1 (0,8)	0 (0,0)	
Tod n (%)	3 (2,4)	2 (0,8)	
Veränderung der Dyspnoe und des Ermüdungsempfindens auf der Borg-Skala			
Basiswert, Mittelwert (SD)	3,94 (2,45)	3,94 (2,24)	
Woche 12, Mittelwert (SD)	4,04 (2,62)	3,50 (2,16)	LS-MW-Differenz -0,53 (-0,89;-0,17) ^W
Veränderung Woche 12 gegenüber Basiswert, Mittelwert (SD)	0,09 (2,05)	-0,44 (1,72)	p = 0,0022 ^W
Anteil mit Verbesserung um mindestens eine Einheit gegenüber Basiswert n (%)	35 (27,8)	111 (43,7)	OR 2,018 (1,271;3,202) p = 0,0023
<i>Subgruppe 6MWD Ausgangswert⁴⁾</i>			
6MWD < 380 m: Veränderung gegenüber Basiswert, Mittelwert	0,42	-0,49	LS-MW-Differenz -0,99 (-1,61;-0,37) ²⁾
6MWD ≥ 380 m: Veränderung gegenüber Basiswert, Mittelwert	-0,15	-0,37	LS-MW Differenz -0,26 (-0,65;0,14) ²⁾

¹⁾ p-Wert Interaktionstest: 0,0049

²⁾ Kein p-Wert berechnet

³⁾ Kein Effektschätzer berechnet

⁴⁾ p-Wert Interaktionstest: 0,0283

Abkürzungen: 6MWD: 6-Minuten-Gehstrecke, A: ANCOVA-Modell, FC: Funktionsklasse, KI: Konfidenzintervall, L: Logrank-Test, LS: Least squares, M: Mantel-Haenszel-Test, m: Meter, MW: Mittelwert, OR: odds ratio, PH: pulmonale Hypertonie, SD: Standardabweichung, W: Wilcoxon-Test, WHO: World Health Organization

6MWD

Das primäre Ziel der Studie PATENT-1, der Nachweis der Überlegenheit von Riociguat vs. Placebo in der Behandlung erwachsener Patienten mit PAH für den primären Endpunkt 6MWD, wurde erreicht. Der geschätzte Behandlungsunterschied zwischen dem Riociguat- und dem Placebo-Arm lag bei knapp 36 m und war statistisch signifikant zugunsten von Riociguat. Verschiedene Sensitivitätstests (Mixed-Effect Model for Repeated Measures, multiple Imputationen mit festen oder zunehmenden Abzügen vom Gruppendurchschnitt, robuste ANCOVA mit Huber-Schätzung) bestätigten das Ergebnis.

Die Interaktionstests ergaben 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). Der Behandlungseffekt war für Patienten der WHO FC III oder IV mit 59,7 m statistisch signifikant Überlegen zu Placebo. Für Patienten der WHO FC I oder II wurde ein numerischer Vorteil von 12,1 m gegenüber Placebo ermittelt, der nicht statistisch signifikant war. Der Effekt ging vor allem auf schlechtere Ergebnisse für die WHO-Klassen III und IV im Placebo-Arm zurück (Verbesserung um 17,5 m in der WHO-Klasse I und II vs. Verschlechterung um 30,2 m in der WHO-Klasse III und IV). Die Ergebnisse im Riociguat-Arm waren stabil für die WHO-Klassen I und II (30 m) und für die WHO-Klassen III und IV (29,3 m). Die Kombination aus Vorbehand-

lungsstatus und WHO-Funktionsklasse zeigte ebenfalls für Patienten in der WHO FC III oder IV einen stärkeren Vorteil von Riociguat gegenüber Placebo als für Patienten in der WHO FC I oder II. Für Patienten der WHO FC III oder IV und Vorbehandlung wurde ein statistisch signifikanter Unterschied von 54,2 m (-25,1 m im Placebo-Arm und 26,2 m im Riociguat-Arm) und für Patienten der WHO FC III oder IV und keiner Vorbehandlung ein statistisch signifikanter Unterschied von 71,7 m (-36,7 m im Placebo-Arm und 34,1 m im Riociguat-Arm) erreicht. Für Patienten in der WHO FC I und II wurde kein statistisch signifikanter Unterschied gezeigt, unabhängig davon ob diese vortherapiert waren oder keine Vortherapie erhalten hatten. Der Interaktionstest für das Merkmal Vorbehandlungsstatus (unabhängig von WHO-Funktionsklasse) ergab 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 \geq 320 m (p-Wert Interaktionstest = 0,1473) und 6MWD-Ausgangswert < 380 m / 6MWD-Ausgangswert \geq 380 m (p-Wert Interaktionstest = 0,1081). Die Ergebnisse waren in allen diesen Subgruppen statistisch signifikant zugunsten von Riociguat. Dabei lag die Verbesserung im Riociguat-Arm unabhängig von den 6MWD-Ausgangswerten bei etwa 29 m, während die Patienten mit geringerer Leistungsfähigkeit im Placebo-Arm nach 12 Wochen deutlich schlechter abschlossen als zum Baseline, während die Patienten mit besserer Leistungsfähigkeit zum Baseline gemessen am 6MWD keine Veränderung der 6MWD nach 12 Wochen aufwiesen. Ältere Patienten (\geq 65 Jahre) verbesserten sich um 6 m im Placebo-Arm und um 36 m im Riociguat-Arm und Patienten < 65 Jahre verschlechterten sich um 40 m im Placebo-Arm und verbesserten sich um 16 m im Riociguat-Arm (p-Wert Interaktionstest = 0,1164). Patienten, die mit Prostanoiden vorbehandelt waren, verschlechterten sich im Placebo-Arm um 40 m und verbesserten sich im Riociguat-Arm um 56 m. Mit ERA vorbehandelte Patienten zeigten in der Placebo-Gruppe keinen Unterschied zum Baseline und verbesserten sich im Riociguat-Arm mit 23 m geringer als die mit Prostanoiden vorbehandelten Patienten.

Es wurde angenommen, dass ein individueller klinisch relevanter Unterschied für die Patienten bei einer Verbesserung der 6MWD ab 40 m vorliegt. Daher wurde eine a priori geplante Responderanalyse mit einem Responsekriterium einer Verbesserung der 6MWD um 40 m in der ITT-Population durchgeführt. Im Riociguat-Arm waren statistisch signifikant ($p < 0,0001$) mehr Responder (42,9 %) als im Placebo-Arm (23,0 %). Ein statistisch signifikanter Unterschied zeigte sich nur in der Subgruppe der Patienten mit WHO FC III oder IV, nicht in der Subgruppe der Patienten mit WHO FC I oder II.

WHO-Funktionsklasse

Etwa die Hälfte der Patienten der ITT-Population war zum Baseline in der WHO-Klasse III mit einem höherem Anteil im Riociguat-Arm (55,1 % vs. 46,0 %). Der Großteil der verbleibenden Patienten war zu Studienbeginn in der WHO-Klasse II. Die Analyse der Veränderung der Funktionsklassen zeigt einen höheren Anteil an Patienten im Riociguat-Arm mit Verbesserung um mindestens eine WHO-Funktionsklasse als im Placebo-Arm (20,9 % vs. 14,4 %). Der Behandlungsunterschied war statistisch signifikant ($p = 0,0033$) zugunsten von Riociguat.

Zeit bis zur klinischen Verschlechterung

Der Behandlungseffekt im Endpunkt Zeit bis zur klinischen Verschlechterung war statistisch signifikant zugunsten von Riociguat ($p = 0,0046$). Auch die Inzidenz der Fälle klinischer Verschlechterung bis zum Ende der Behandlung nach 12 Wochen war statistisch signifikant zugunsten von Riociguat ($p = 0,0285$) bei relativ wenigen Fällen in beiden Behandlungsarmen (8 (6,3 %) im Placebo-Arm und 3 (1,2 %) im Riociguat-Arm). Die am häufigsten auftretende Endpunktkomponente war Tod im Riociguat-Arm (2 Patienten im Riociguat-Arm vs. 3 Patienten im Placebo-Arm) und Hospitalisierungen und Initiierung einer neuen PH-Therapie (jeweils ein Patient im Riociguat-Arm und 4 bzw. 5 Patienten im Placebo-Arm). Herztransplantation, Lungentransplantation und Atrioseptostomie traten nicht auf.

Dyspnoe und Ermüdungsempfinden

Die Dyspnoe wurde über die Borg-Skala erfasst. Die Ausgangswerte waren vergleichbar und lagen bei etwa 4 (siehe Tabelle 12 zur Interpretation der Werte). Zum Ende der Intervention war der Wert auf der Borg-Skala für Patienten im Placebo-Arm nahezu identisch zum Ausgangswert (Verschlechterung um 0,09 Punkte), Patienten im Riociguat-Arm hatten sich um 0,44 Punkte verbessert. Der Behandlungsunterschied war statistisch signifikant zugunsten von Riociguat ($p = 0,0022$).

Die Interaktionstests ergaben einen Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal 6MWD-Ausgangswert < 380 m / 6MWD-Ausgangswert ≥ 380 m (p -Wert Interaktionstest = 0,0238). Der Behandlungseffekt war für Patienten mit 6MWD-Ausgangswert < 380 m statistisch signifikant überlegen zu Placebo. Für Patienten mit 6MWD-Ausgangswert ≥ 380 m zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zu Placebo. Weitere Belege oder Hinweise auf Effektmodifikation lagen nicht vor.

Es wurde angenommen, dass ein individueller klinisch relevanter Unterschied für die Patienten bei einer Änderung auf der Borg-Skala um eine Einheit vorliegt. Daher wurde post-hoc eine Responderanalyse mit einem Responsekriterium einer Verbesserung um eine Einheit auf der Borg-Skala gegenüber dem Ausgangswert durchgeführt. Im Riociguat-Arm waren demnach statistisch signifikant ($p = 0,0023$) mehr Responder (43,7 %) als im Placebo-Arm (27,8 %). Für die Responderanalyse lagen keine Subgruppeneffekte vor.

Supportive Endpunkte

Für den supportiven, sekundären Endpunkt PVR wurde bis zum Ende der Intervention zu Woche 12 ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Riociguat ($p < 0,0001$) festgestellt. Die Auswertungspopulation umfasste 232/254 Patienten (91,3 %) im Riociguat-Arm und 107/126 (84,9 %) im Placebo-Arm.

Der supportive, sekundäre Endpunkt NT-proBNP war bis Woche 12 statistisch signifikant ($p < 0,0001$) zugunsten von Riociguat. Die Serumkonzentration des NT-ProBNP im Riociguat-Arm sank um durchschnittlich -337,3 pg/mL im Vergleich zu einem Anstieg von 94,6 pg/mL im

Placebo-Arm (jeweils LS-MW absolute Änderung). Die Auswertungspopulation umfasste 228/254 Patienten (89,7 %) im Riociguat-Arm und 106/126 (84,1 %) im Placebo-Arm.

Fehlende Daten bei Tod oder fehlenden Post-Ausgangswerten wurden für die beiden supportiven sekundären Endpunkte nicht durch Imputation ergänzt. Im Falle einer vorzeitigen Beendigung der Studienmedikation wurden die Daten der Abschlussvisite oder der letzten Post-Ausgangvisite verwendet.

Lebensqualität

Tabelle 24: Ergebnisse zur Lebensqualität in PATENT-1 (Anwendungsgebiet PAH)

PATENT-1	Placebo N = 126	Riociguat N = 254	LS-MW-Differenz (95 %-KI), p-Wert
Veränderung der Lebensqualität gemäß EQ-5D			
Basiswert, Mittelwert (SD)	0,684 (0,244)	0,678 (0,239)	
Woche 12, Mittelwert (SD)	0,652 (0,334)	0,711 (0,253)	0,06 (0,01;0,11)
Veränderung Woche 12 gegenüber Basiswert, Mittelwert (SD)	-0,032 (0,304)	0,033 (0,235)	p = 0,0197 ^A , p = 0,0663 ^W
<i>Subgruppe WHO-Klassifikation¹⁾</i>			
FC I/II: Veränderung gegenüber Basiswert Meter, Mittelwert	0,022	0,019	-0,006 (-0,064;0,051) ²⁾
FC III/IV: Veränderung gegenüber Basiswert Meter, Mittelwert	-0,088	0,044	0,140 (0,056;0,224) ²⁾
<i>Subgruppe 6MWD Ausgangswert³⁾</i>			
6MWD < 320 m: Veränderung gegenüber Basiswert, Mittelwert	-0,131	0,058	0,246 (0,109;0,384) ²⁾
6MWD ≥ 320 m: Veränderung gegenüber Basiswert, Mittelwert	-0,004	0,024	0,014 (-0,038;0,067) ²⁾
Veränderung der Lebensqualität gemäß LPH-Fragebogen			
Basiswert, Mittelwert (SD)	41,64 (23,16)	42,43 (22,08)	
Woche 16, Mittelwert (SD)	42,00 (25,87)	36,44 (21,24)	-6,17 (-9,79;-2,54)
Veränderung Woche 12 gegenüber Basiswert, Mittelwert (SD)	0,36 (15,15)	-5,99 (17,76)	p = 0,0009 ^A ; p = 0,0019 ^W
Anteil mit Verbesserung um mind. 7 Punkte im Summenscore und mind. 3 Punkte in der emotionalen Domäne n (%)	25 (20,5)	75 (30,5)	OR 1,701 (1,015;2,852) p = 0,0392
Anteil mit Verbesserung um mind. 7 Punkte im Summenscore und mind. 3 Punkte in der physischen Domäne n (%)	28 (23,0)	91 (36,8)	OR 1,958 (1,194;3,212) p = 0,0063

PATENT-1	Placebo N = 126	Riociguat N = 254	LS-MW-Differenz (95 %-KI), p-Wert
<i>Subgruppe 6MWD Ausgangswert⁴⁾</i>			
6MWD < 320 m: Veränderung gegenüber Basiswert, Mittelwert	5,75	-7,44	-13,64 (-21,63;-5,65) ²⁾
6MWD ≥ 320 m: Veränderung gegenüber Basiswert, Mittelwert	-1,10	-5,49	-4,08 (-8,12;-0,05) ²⁾

¹⁾ p-Wert Interaktionstest: 0,0075

²⁾ Kein p-Wert berechnet

³⁾ p-Wert Interaktionstest: 0,0004

⁴⁾ p-Wert Interaktionstest: 0,0483

Abkürzungen: 6MWD: 6-Minuten-Gehstrecke, A: ANCOVA-Modell, FC: Funktionsklasse, KI: Konfidenzintervall, LPH: Living with pulmonary hypertension, LS: Least squares, m: Meter, MW: Mittelwert, OR: odds ratio, SD: Standardabweichung, W: Wilcoxon-Test, WHO: World Health Organization

EQ-5D

Die Ausgangswerte des EQ-5D Index waren in den beiden Behandlungsgruppen vergleichbar. Bis Woche 12 stieg der EQ-5D-Index im Riociguat-Arm durchschnittlich um 0,033 im Vergleich zum Ausgangswert. Im Placebo-Arm sank der Wert im Vergleich zum Ausgangswert um 0,032. In der ANCOVA-Analyse ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Riociguat. Der als valider zu betrachtende, stratifizierte Wilcoxon-Test zeigte hingegen keine statistische Signifikanz. Die Rücklaufquoten betragen 92,1 % im Riociguat-Arm und 90,3 % im Placebo-Arm. Es wurde keine Responderanalyse durchgeführt.

Für den EQ-5D zeigten sich in der Subgruppenanalyse Belege für Effektmodifikation bezüglich der WHO-Funktionsklasse (p-Wert Interaktionstest = 0,0075), der Kombination aus WHO-Funktionsklasse und Vorbehandlungsstatus (p-Wert Interaktionstest = 0,0168) und für den 6MWD-Ausgangswert < 320 m / 6MWD-Ausgangswert ≥ 320 m (p-Wert Interaktionstest = 0,0004). Für die WHO FC I und II war der Behandlungseffekt unabhängig vom Vorbehandlungsstatus nicht statistisch signifikant unterschiedlich im Vergleich zu Placebo. In den WHO FC III und IV zeigte sich hingegen sowohl in der Gesamtbetrachtung als jeweils unterteilt nach erfolgter oder nicht erfolgter Vorbehandlung ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Riociguat. Für den Vorbehandlungsstatus allein zeigte sich kein Hinweis oder Beleg auf eine Effektmodifikation. In der Subgruppe der Patienten mit einem 6MWD-Ausgangswert < 320 m zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Riociguat. Dieser war in der Subgruppe der Patienten mit 6MWD-Ausgangswert ≥ 320 m nicht nachweisbar.

Es ergab sich darüber hinaus ein Hinweis auf Effektmodifikation in der Subgruppen der Patienten mit 6MWD-Ausgangswert < 380 m / 6MWD-Ausgangswert ≥ 380 m (p-Wert Interaktionstest = 0,0554). Hier zeigten sich die gleichen Effekte wie in der Subgruppenanalyse zum 6MWD-Ausgangswert < 320 m / 6MWD-Ausgangswert ≥ 320 m. In der Subgruppe der Patienten, die mit einem ERA vorbehandelt wurden, zeigte sich ein numerisch geringerer Effekt als in der Subgruppe der Patienten, die mit Prostanoiden vorbehandelt worden waren (p-Wert Interaktionstest = 0,1141). In beiden Gruppen war der Unterschied zwischen Riociguat- und Placebo-Arm nicht statistisch signifikant.

LPH

Die Ausgangswerte der Lebensqualität gemessen mit dem LPH-Fragebogen waren im Placebo- und Riociguat-Arm vergleichbar bei 42 Punkten, bei einem schlechtmöglichsten Wert von 105 Punkten. Der LPH-Gesamtscore verbesserte sich bis Woche 12 um durchschnittlich 5,99 Punkte im Riociguat-Arm im Vergleich zu einer geringen Verschlechterung um 0,36 Punkte im Placebo-Arm. In der ANCOVA-Analyse und dem stratifizierten Wilcoxon-Test ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Riociguat. Die Rücklaufquoten betragen 94,7 % im Riociguat-Arm und 91,8 % im Placebo-Arm.

Die Analyse der physischen Subdomäne des LPH-Fragebogens (schlechtmöglichster Wert 40 Punkte) zeigte bei Ausgangswerten von 20 Punkten im Riociguat-Arm und 19 Punkten im Placebo-Arm eine Verbesserung im Riociguat-Arm um 3,2 Punkte und im Placebo-Arm eine Verschlechterung um 0,5 Punkte. Dies entsprach einem statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Riociguat ($p < 0,0001$ im stratifizierten Wilcoxon-Test). Patienten im Riociguat-Arm hatten in der emotionalen Subdomäne (schlechtmöglichster Wert 25 Punkte) einen Ausgangswert von 10 und verbesserten sich bis Woche 12 um 1,3 Punkte. Patienten im Placebo-Arm hatten ebenfalls einen Ausgangswert von 10 und verbesserten sich um 0,4 Punkte. Dies entsprach keinem statistisch signifikanten Unterschied.

In der Subgruppenanalyse zeigte sich ein Beleg für Effektmodifikation für den 6MWD-Ausgangswert < 320 m / 6MWD-Ausgangswert ≥ 320 m (p -Wert Interaktionstest = 0,0483). Für Patienten mit einem 6MWD-Ausgangswert < 320 m verbesserte sich die Lebensqualität gemessen mit dem LPH-Fragebogen nach 12 Wochen statistisch signifikant stärker im Riociguat-Arm im Vergleich zu Patienten im Placebo-Arm. Ein statistisch signifikanter Unterschied war in der Subgruppe der Patienten mit 6MWD-Ausgangswert ≥ 320 m nicht nachweisbar.

Hinweise für Effektmodifikation ergaben sich in den Subgruppen den 6MWD-Ausgangswert < 380 m / 6MWD-Ausgangswert ≥ 380 m (p -Wert Interaktionstest = 0,0652) mit vergleichbaren Ergebnissen wie beim 6MWD-Ausgangswert < 320 m / 6MWD-Ausgangswert ≥ 320 m und für die Subgruppe der WHO Funktionsklasse I/II und III/IV. Patienten mit WHO FC III/IV verbesserten sich statistisch signifikant im Vergleich zu Placebo, während Patienten in der WHO FC I/II keinen statistisch signifikanten Unterschied zu Placebo aufwiesen.

Der pU gab als MID für den LPH-Gesamtscore 7 Punkte und für die Subdomänen jeweils 3 Punkte an. Auf dieser Basis wurden post-hoc-Responderanalysen durchgeführt mit Patienten die eine Verbesserung um mindestens 7 Punkte im Summenscore und mindestens 3 Punkte in der physischen Domäne aufwiesen oder die eine Verbesserung um mindestens 7 Punkte im Summenscore und mindestens 3 Punkte in der emotionalen Domäne aufwiesen. In beiden Responderanalysen zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Placebo.

Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 25: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE in PATENT-1 (Anwendungsgebiet PAH)

Patienten mit ...	Placebo N = 126	Riociguat N = 254	OR (95 %-KI) p-Wert
mindestens 1 UE n (%)	108 (85,7)	227 (89,4)	1,401 (0,740;2,655) p = 0,3054
mindestens 1 mit der Studienmedikation assoziiertem UE n (%)	66 (52,4)	162 (63,8)	k. A.
mindestens 1 schweren UE n (%)	19 (15,1)	28 (11,0)	k. A.
mindestens 1 mit der Studienmedikation assoziiertem schweren UE n (%)	5 (4,0)	15 (5,9)	k. A.
mindestens 1 SUE n (%)	23 (18,3)	29 (11,4)	0,577 (0,318;1,046) p = 0,0732
mindestens 1 mit der Studienmedikation assoziiertem SUE n (%)	5 (4,0)	8 (3,1)	k. A.
zu einer Unterbrechung der Behandlung mit der Studienmedikation führendem UE n (%)	7 (5,6) ¹⁾	8 (3,1)	0,533 (0,196;1,561) p = 0,2688
mit der Studienmedikation assoziiertem, zu einer Unterbrechung der Behandlung mit der Studienmedikation führendem UE n (%)	5 (4,0)	6 (2,4)	k. A.

¹⁾ Exklusive zweier Patienten, die PATENT-1 abgeschlossen hatten, PATENT-2 jedoch aufgrund eines bereits in PATENT-1 aufgetretenen UE vorzeitig abbrachen.

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe, KI: Konfidenzintervall, OR: odds ratio, UE: unerwünschtes Ereignis, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Unerwünschte Ereignisse (UE)

UE wurden von der erstmaligen Verabreichung der Studienmedikation bis zu zwei Tage nach Beendigung der Behandlung mit der Studienmedikation erfasst. Die Häufigkeit von UE war im Riociguat-Arm etwas höher als im Placebo-Arm (89,4 % vs. 85,7 %), ohne das ein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden konnte (Tabelle 20).

Es ergaben sich Hinweise auf Effektmodifikation für die Subgruppen 6MWD-Ausgangswert < 380 m / 6MWD-Ausgangswert ≥ 380 m und Geschlecht. Für Patienten mit 6MWD-Ausgangswert < 380 m war die Wahrscheinlichkeit eines UE im Riociguat-Arm etwas geringer und für Patienten mit 6MWD-Ausgangswert ≥ 380 m etwas höher als im Placebo-Arm, ohne das sich ein statistisch signifikanter Unterschied in einer der Gruppen ergab. Für männliche Patienten war die Wahrscheinlichkeit eines UE im Riociguat-Arm etwas geringer und für weibliche Patientinnen etwas höher als im Placebo-Arm, ohne das sich ein statistisch signifikanter Unterschied in einer der Gruppen ergab.

In der gesamten Studienpopulation traten am häufigsten, bei 92,4 % aller Patienten, gastrointestinale Erkrankungen auf. Diese traten im Riociguat-Arm häufiger auf als im Placebo-Arm

(55,1 % vs. 37,3 %). Auch Erkrankungen des Nervensystems traten im Riociguat-Arm etwas häufiger auf als im Placebo-Arm (41,7 % vs. 34,9 %).

Tabelle 26 zeigt die Inzidenz aller UE in PATENT-1 nach Systemorganklasse und Preferred Term und einer Inzidenz ≥ 5 % bezogen auf die Systemorganklasse. Die fünf häufigsten UE (preferred term) im Riociguat-Arm waren Kopfschmerz (27,2 %), gefolgt von Dyspepsie (18,9 %), peripherem Ödem (17,3 %), Schwindel (15,7 %) und Übelkeit (15,7 %). Im Placebo-Arm waren die häufigsten 5 UE mit 19,8 % Kopfschmerz gefolgt von Übelkeit (12,7 %), Schwindel (11,9 %) und peripherem Ödem, Dyspnoe und Nasopharyngitis (jeweils 11,1 %).

Tabelle 26: UE mit Inzidenz ≥ 5 % in PATENT-1 (Anwendungsgebiet PAH)

Systemorganklasse Preferred Term MedDRA, Version 15.0	Placebo N = 126	Riociguat N = 254
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)

Dossierbewertung für Orphan Drugs

Riociguat

In Zusammenhang mit der Studienmedikation stehende UE

Die Einschätzung, ob ein UE mit der Studienmedikation in Zusammenhang stand, wurde vom Prüfarzt vorgenommen. Im Placebo-Arm hatten weniger Patienten ein mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehendes UE (52,4 %) im Vergleich zum Riociguat-Arm (63,8 %) (Tabelle 25). Eine statistische Auswertung wurde zu diesem Endpunkt nicht vorgenommen. Die häufigsten mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehenden UE (preferred terms) waren im Riociguat-Arm Kopfschmerz (20,1 %), Dyspepsie (16,5 %), Schwindel (10,2 %), Hypotonie (8,7 %) und Übelkeit (8,3 %) und im Placebo-Arm Kopfschmerz (15,1 %), Schwindel (9,5 %), Dyspepsie (7,1 %), Durchfall und Übelkeit (jeweils 6,3 %).

Schwere und schwerwiegende UE (SUE)

Schwere UE traten in im Riociguat-Arm bei 11,0 % und im Placebo-Arm bei 15,1 % der Patienten auf (Tabelle 25). SUE traten im Placebo-Arm bei 18,3 % und im Riociguat-Arm bei 11,4 % der Patienten auf (Tabelle 25). Dieser Unterschied war nicht statistisch signifikant. In der gesamten Studienpopulation traten am häufigsten, bei 7,6 % aller Patienten, Erkrankungen des Nervensystems auf. Die häufigsten SUE (preferred term) im Riociguat-Arm waren Synkope (1,2 %) und bei jeweils 2 Patienten (0,8 %) Rechtsherzinsuffizienz, Brustschmerzen, Pneumonie, akutes Nierenversagen und Hämoptysie. Die häufigsten SUE im Placebo-Arm waren Synkope (4,0 %) und pulmonal arterielle Hypertonie (1,6 %). Alle anderen SUE traten im Placebo-Arm nur ein Mal auf.

Zu einer Unterbrechung der Behandlung mit der Studienmedikation führende UE

Bis Woche 12 unterbrachen im Riociguat-Arm 8 von 254 Patienten (3,1 %), im Placebo-Arm 7 von 126 Patienten (5,6 %) die Behandlung mit der Studienmedikation wegen eines UE (Tabelle 25). Der Unterschied war nicht statistisch signifikant.

In der Subgruppenanalyse ergab sich ein 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 hatten Patienten mit einem 6MWD-Ausgangswert < 380 m statistisch signifikant seltener ein UE, das zu einer Unterbrechung der Behandlung mit der Studienmedikation führte, als Patienten unter Placebo ($p = 0,0274$). Die Fallzahlen waren jedoch sehr gering (6 Personen im Placebo-Arm vs. 4 Personen im Riociguat-Arm für < 380 m und 1 Person im Placebo-Arm vs. 4 Personen im Riociguat-Arm für ≥ 380 m), so dass die Daten hinsichtlich eines Zusatznutzens von Riociguat trotz des statistisch signifikanten Unterschieds nicht verlässlich interpretierbar sind. Ein Hinweis auf Effektmodifikation ergab sich auch bezüglich der Ätiologie der PAH. Während bei Patienten mit idiopathischer/hereditärer PAH kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auftrat, zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied bei Patienten mit PAH aufgrund von Bindegewebserkrankungen. Auch diese Subgruppenanalysen wies jedoch aufgrund sehr geringer Fallzahlen nur eine geringe Validität auf.

Vom pU beschriebene UE von besonderem Interesse

Aufgrund der gefäßerweiternden Wirkung von Riociguat traten im Riociguat-Arm häufiger Hypotonien oder Blutdrucksenkung auf als im Placebo-Arm (10,2 % vs. 3,2 %). Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p = 0,0098$). Hämorrhagien traten in den beiden Behandlungsgruppen vergleichbar häufig auf (Riociguat: 31 Patienten, 12,2 % vs. Placebo: 13 Patienten, 10,3 %). Synkopen traten in beiden Gruppen mit geringer Häufigkeit auf (Riociguat: 2 Patienten, 0,8 % vs. Placebo: 3 Patienten, 2,4 %).

2.7 Einschätzung zum Ausmaß des Zusatznutzens durch den pU

Der pU leitet aus den Daten der Studien CHEST-1 und PATENT-1 einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Zielpopulationen ab. Der pU begründet seine Einschätzung zusammengefasst wie folgt:

CHEST-1 (CTEPH)

„Primärer Endpunkt war die Veränderung der 6-Minuten-Gehstrecke (6MWD) nach Woche 16 im Vergleich zum Ausgangswert zur Messung der Belastbarkeit. Riociguat zeigte einen signifikanten Vorteil mit einem Behandlungsunterschied zu Placebo von 45,69 m (95 %-KI 24,74 m; 66,63 m). Der gezeigte statistisch signifikante Vorteil von Riociguat lag oberhalb der in der Literatur beschriebenen minimal klinisch relevanten Differenz (MID) von 33 m. Dieser Vorteil wird in der a priori definierten Responderanalyse mit dem Responsekriterium „Verbesserung von mind. 40 m“ bestätigt. Patienten unter Riociguat erfuhren somit eine „spürbare Linderung der Erkrankung“, was einer „deutlichen Verbesserung des therapie relevanten Nutzens“ entspricht.

Auch die patientenrelevanten sekundären Endpunkte zeigten klinisch relevante und konsistente Vorteile für Riociguat. [...]

Bezüglich der Häufigkeit der erfassten Nebenwirkungen gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen Riociguat und Placebo. [...]

Für erwachsene Patienten der WHO Funktionsklassen II bis III mit inoperabler CTEPH, persistierender oder rezidivierender CTEPH nach einer chirurgischen Behandlung liegt ein beträchtlicher Zusatznutzen vor, da für die patientenrelevanten Morbiditätsendpunkte 6MWD, WHO-Funktionsklasse und Borg sowie den Lebensqualitätsendpunkt EQ-5D statistisch signifikante und klinisch relevante Effekte von Riociguat 1,0-2,5 mg ohne einen das Ausmaß des Zusatznutzens mindernden Schaden nachgewiesen wurden. Es wurde damit eine bisher medikamentös nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapie relevanten 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“.

PATENT-1 (PAH)

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. 40 m“ bestätigt. Patienten unter Riociguat erfuhren somit eine „spürbare Linderung der Erkrankung“, was einer „deutlichen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens“ entspricht.

Auch die patientenrelevanten sekundären Endpunkte zeigten klinisch relevante und konsistente Vorteile für Riociguat. [...]

Bezüglich der Häufigkeit der erfassten Nebenwirkungen gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen Riociguat und Placebo. [...]

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 ≥ 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 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“.

3 Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen

3.1 Design und Methodik

Riociguat ist zugelassen für erwachsene Patienten der WHO Funktionsklassen II bis III mit inoperabler chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie (CTEPH), persistierender oder rezidivierender CTEPH nach chirurgischer Behandlung und für erwachsene Patienten der WHO-Funktionsklassen II bis III mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH).

Riociguat ist ein Stimulator der löslichen Guanylatcyclase. In der Fachinformation wird als Anfangsdosis für zwei Wochen 1 mg dreimal täglich empfohlen. Die Dosis sollte im Regelfall alle 2 Wochen um 0,5 mg dreimal täglich bis zu maximal 2,5 mg dreimal täglich angehoben werden. Die tägliche maximale Gesamtdosis beträgt damit 7,5 mg. Laut Fachinformation ist Riociguat bei Patienten mit PAH als Monotherapie oder in Kombination mit Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA) zugelassen.

Der Zulassung liegen zwei Studien zugrunde, die CHEST-1 Studie bei Patienten mit CTEPH und die PATENT-1 Studie bei Patienten mit PAH. Beide Studien werden im Folgenden kurz zusammengefasst.

CHEST-1 (Anwendungsgebiet CTEPH)

Es handelt sich bei der Studie CHEST-1 um eine randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische, multinationale, doppelblinde Studie der Phase III mit einem zweiarmigen Design, in der die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung der inoperablen CTEPH bzw. der persistierenden oder rezidivierenden CTEPH nach chirurgischer Behandlung mit dreimal täglich oral Riociguat in der Dosierung 1,0-2,5 mg gegenüber Placebo über eine 16-wöchige Behandlungsphase untersucht wurde. In die Studie waren Patienten zwischen 18 und 80 Jahren mit CTEPH unabhängig vom Schweregrad gemäß WHO-Klasse eingeschlossen. Nur ein geringer Anteil der Patienten war in den WHO-Klassen I oder IV (2,3 % im Placebo-Arm, davon alle in WHO-Klasse IV und 6,3 % im Riociguat-Arm, davon 4,6 % in WHO-Klasse IV), so dass die Studienpopulation der Zulassungspopulation entsprach. Begleitende PH-spezifische Medikamente (ERA, Prostanoiden, Phosphodiesterase-Inhibitoren) waren nicht erlaubt.

Die Patienten wurden den Behandlungsarmen Riociguat und Placebo im Verhältnis 2:1 zugeordnet. Im Riociguat-Arm waren 174 Patienten randomisiert und im Placebo-Arm waren 88 Patienten randomisiert. Randomisierung und Verblindung sind im Studienprotokoll beschrieben und wurden adäquat umgesetzt. Die Studie beinhaltete zunächst eine Titrationsphase von 8 Wochen, in der beginnend mit einer Dosis von 1,0 mg Riociguat bzw. Placebo in Zwei-Wochen-Abständen nach Maßgabe des am Ende eines Dosierungsintervalls gemessenen systolischen Blutdrucks die Dosis der Studienmedikation titriert wurde. In der sich anschließenden Erhaltungsphase von 8 Wochen war keine Dosis titration mehr möglich. Der primäre Endpunkt war die absolute Veränderung der 6MWD zum Ausgangswert bis Woche 16. Die Auswertung erfolgte nach dem ITT-Prinzip.

Der Anteil der Patienten mit inoperabler CTEPH war im Placebo-Arm zum Baseline höher als im Riociguat-Arm (77,3 % vs. 69,9 %), Patienten mit persistierender bzw. rezidivierender CTEPH nach einer PEA waren entsprechend seltener im Placebo-Arm randomisiert als im Riociguat-Arm. Darüber hinaus waren die Behandlungsgruppen zum Baseline vergleichbar. Die Studie wurde an 89 Zentren in 26 Ländern, zwischen dem 23. Februar 2009 (Einschluss des ersten Patienten) und dem 27. Juni 2012 (Untersuchung des letzten in die Studie eingeschlossenen Patienten) durchgeführt. Patienten konnten im Anschluss an die CHEST-1-Studie an der unkontrollierten CHEST-2-Studie zur Langzeitbeobachtung teilnehmen.

Aufgrund des Designs und der Methodik der CHEST-1-Studie wird von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auf Studienebene ausgegangen.

PATENT-1 (Anwendungsgebiet PAH)

Es handelt sich bei der Studie PATENT-1 um eine randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische, multinationale, doppelblinde Studie der Phase III mit einem dreiarmligen Design, in der die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung der PAH mit dreimal täglich oral Riociguat in der Dosierung 1,0-2,5 mg gegenüber Placebo und gegenüber der limitierten Dosierung von 1,0 bis 1,5 mg Riociguat über eine 12-wöchige Behandlungsphase untersucht wurde. In die Studie waren Patienten zwischen 18 und 80 Jahren mit symptomatischer PAH unabhängig vom Schweregrad gemäß WHO-Klasse eingeschlossen. Nur ein geringer Anteil der Patienten war jedoch in den WHO-Klassen I oder IV (5,6 % im Placebo-Arm, davon 2,4 % in der WHO-Klasse IV und 2,4 % im Riociguat-Arm, davon 0,4 % in WHO-Klasse IV), so dass die Studienpopulation hinsichtlich der WHO FC der Zulassungspopulation entsprach. In der PATENT-1-Studie waren Patienten mit idiopathischer und familiärer PAH sowie mit Bindegewebserkrankungen, portaler Hypertension bei Leberzirrhose, angeborenen Herzfehlern und Anorexikum- oder Amphetamingebrauch assoziierten PAH-Erkrankungen eingeschlossen. Patienten mit anderen Formen der PAH waren nicht in der Studie vertreten. Die begleitende Therapie mit intravenösen Prostanoiden und Phosphodiesterase-Inhibitoren war nicht erlaubt. ERA und nicht-intravenöse Prostanoiden waren als Begleittherapie gestattet.

Die Patienten wurden den Behandlungsarmen Riociguat 1,0-2,5, Riociguat 1,0-1,5 und Placebo im Verhältnis 4:1:2 zugeordnet. Im Riociguat 1,0-2,5 mg-Arm waren 254 Patienten randomisiert, im Placebo-Arm waren 127 Patienten randomisiert und im Riociguat 1,0-1,5 mg-Arm waren 64 Patienten randomisiert. Randomisierung und Verblindung sind im Studienprotokoll beschrieben und wurden adäquat umgesetzt. Der Studienarm Riociguat 1,0-1,5 mg wurde in der Nutzenbewertung nicht betrachtet, da diese Dosierung nicht vollumfänglich der Zulassung entspricht. Zudem wurden die Ergebnisse im Riociguat 1,0-1,5 mg-Arm nur deskriptiv ausgewertet. Die Angaben der Interventionsgruppe beziehen sich entsprechend jeweils auf den Riociguat 1,0-2,5 mg-Arm der PATENT-1-Studie. Dies entspricht dem Vorgehen im Dossier des pU. Die Studie beinhaltete zunächst eine Titrationsphase von 8 Wochen, in der beginnend mit einer Dosis von 1,0 mg Riociguat bzw. Placebo in Zwei-Wochen-Abständen nach Maßgabe des am Ende eines Dosierungsintervalls gemessenen systolischen Blutdrucks die Dosis der Studienmedikation titriert wurde. In der sich anschließenden Erhaltungsphase von 4 Wochen war keine Dosistitration mehr möglich. Der primäre Endpunkt war die absolute

Veränderung der 6MWD zum Ausgangswert bis Woche 12. Die Auswertung erfolgte nach dem ITT-Prinzip.

Mehr Patienten im Placebo-Arm (50,8 %) im Vergleich zum Riociguat-Arm (44,5 %) waren zum Baseline in der WHO-Funktionsklasse I oder II. Entsprechend waren weniger Patienten im Placebo-Arm in der WHO-Funktionsklasse III oder IV. Die meisten Patienten hatten eine idiopathische PAH, gefolgt von PAH assoziiert mit Bindegewebserkrankungen. Mehr Patienten im Placebo-Arm (66,7 %) als im Riociguat-Arm (58,7 %) hatten eine idiopathische PAH. Dafür war der Anteil der Patienten mit bindegewebsassoziiierter PAH im Placebo-Arm geringer als im Riociguat-Arm (19,8 % vs. 28,0 %). Etwa die Hälfte der Patienten in beiden Behandlungsgruppen erhielt eine begleitende, spezifische PAH-Therapie bestehend aus ERA oder Prostanoiden. Die Studie wurde an 124 Zentren in 30 Ländern, zwischen dem 17. Dezember 2008 (Einschluss des ersten Patienten) und dem 14. Mai 2012 (Untersuchung des letzten in die Studie eingeschlossenen Patienten) durchgeführt. Patienten konnten im Anschluss an die PATENT-1-Studie an der unkontrollierten PATENT-2-Studie zur Langzeitbeobachtung teilnehmen.

Aufgrund des Designs und der Methodik der PATENT-1-Studie wird von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auf Studienebene ausgegangen.

3.2 Endpunkte zur Wirksamkeit

Primärer Endpunkt – 6MWD

Der Primäre Endpunkt war die absolute Veränderung der 6MWD bis Woche 16 in CHEST-1 und bis Woche 12 in PATENT-1. Beim 6MWD wurde die Strecke bestimmt, die die Patienten über sechs Minuten in einem 30 m langen, flachen Korridor zurücklegen konnten. Zur Bewertung der klinischen Relevanz der beobachteten Effekte wurde zusätzlich eine a priori definierte Responderanalyse durchgeführt. Prädefiniertes Responsekriterium war eine Verbesserung der 6MWD um mindestens 40 m gegenüber dem Ausgangswert. Das Verzerrungspotential des Endpunkts ist niedrig.

Die 6MWD stellt ein Maß für die Belastbarkeit der Patienten dar und steht im Zusammenhang mit der Ausübung von Aktivitäten des täglichen Lebens. In einer Meta-Analyse von 10 randomisierten, placebokontrollierten PAH-Studien wurde gezeigt, dass die 6MWD 22,1 % aller aufgetretenen klinischen Ereignisse erklären konnte. Es liegen keine Nachweise dafür vor, dass eine Veränderung des 6MWD ein Surrogat für Mortalität ist.

CHEST-1: Der geschätzte Behandlungsunterschied zwischen dem Riociguat- und dem Placebo-Arm lag bei knapp 46 m (Verschlechterung um 5,5 m im Placebo-Arm vs. Verbesserung um 38,9 m im Riociguat-Arm) und war statistisch signifikant zugunsten von Riociguat. Im Riociguat-Arm waren statistisch signifikant mehr Responder (52,6 %) als im Placebo-Arm (23,9 %) ($p < 0,0001$).

PATENT-1: Der geschätzte Behandlungsunterschied zwischen dem Riociguat- und dem Placebo-Arm lag bei knapp 36 m (Verschlechterung um 5,6 m im Placebo-Arm vs. Verbesserung um 29,6 m im Riociguat-Arm) und war statistisch signifikant zugunsten von Riociguat.

Die Ergebnisse im Riociguat-Arm waren stabil für Patienten in den WHO-Klassen I/II (30 m) und III/IV (29,3 m). Patienten im Placebo-Arm mit WHO-Klasse I/II hatten eine Verbesserung um 17,5 m in der WHO-Klasse III/IV eine Verschlechterung um 30,2 m. Im Riociguat-Arm waren statistisch signifikant mehr Responder (42,9 %) als im Placebo-Arm (23,0 %) ($p < 0,0001$).

Mortalität

Todesfälle wurden ab der ersten Verabreichung der Studienmedikation bis zum Ende der Intervention (16 Wochen in CHEST-1 und 12 Wochen in PATENT-1) plus 2 Tage nach Beendigung der Behandlung mit der Studienmedikation im Zuge der Sicherheitsanalyse erfasst. Das Verzerrungspotential des patientenrelevanten Endpunkts Mortalität ist niedrig.

CHEST-1: Bis zum Ende der Intervention verstarben 3 Patienten im Placebo-Arm und 2 Patienten im Riociguat-Arm. Die Todesursachen in der Placebo-Gruppe waren ein Herz-Lungen-Versagen und Herzstillstand in zwei Fällen. Im Riociguat-Arm waren die Todesursachen Herzversagen und akutes Nierenversagen mit nachfolgender Anämie und Blutungen an der Kathetereinstichstelle. Das akute Nierenversagen wurde vom Prüfarzt als mit der Studienmedikation assoziiertes UE klassifiziert. Aufgrund der geringen Fallzahlen sind die Daten zur Mortalität nicht hinsichtlich eines Zusatznutzens von Riociguat interpretierbar.

PATENT-1: Bis zum Ende der Intervention verstarben 3 Patienten im Placebo-Arm und 2 Patienten im Riociguat-Arm. Die Todesursachen in der Placebo-Gruppe waren auf die Verschlechterung der PAH, Angstzustände und respiratorische Insuffizienz in Verbindung mit einem Kreislaufversagen zurückzuführen. Im Riociguat-Arm waren die Todesursachen auf eine Sepsis und eine Hämoptyse zurückzuführen. Nach Einschätzung der Prüfarzte waren keine Todesfälle mit der Studienmedikation assoziiert. Aufgrund der geringen Fallzahlen sind die Daten zur Mortalität nicht hinsichtlich eines Zusatznutzens von Riociguat interpretierbar.

Änderung der WHO-Funktionsklasse

Die Einteilung der WHO-Funktionsklassen ist in Kapitel 1 beschrieben. Das Verzerrungspotential des Endpunkts ist niedrig.

Die WHO-Klassifikation beinhaltet die Symptome Dyspnoe, Erschöpfung, Brustschmerzen und Synkopen und gibt damit Auskunft über die Morbidität der Patienten. Die EMA empfiehlt die WHO-Klassifikation als Endpunkt für klinische Symptome, da für diese ein prognostisch prädiktiver Wert bei Patienten mit idiopathischer PAH nachgewiesen werden konnte (EMA, 2009). Eine Langzeitverbesserung der WHO-Klasse stellt demnach für die EMA einen klinisch signifikanten Endpunkt dar. Aufgrund der Subjektivität der funktionalen Klassifikation, die sowohl vom Patienten als auch vom Arzt abhängt, ist der Endpunkt als alleiniger primärer Endpunkt nach Ansicht der EMA ungeeignet. Die WHO-Klasse sei jedoch als Komponente der klinischen Verschlechterung oder als sekundärer Endpunkt vertretbar. In unkontrollierten Studien konnte gezeigt werden, dass ein Zusammenhang zwischen einer verbesserten Funktionsklasse und einem längeren Überleben bzw. einer verschlechterten Funktionsklasse und einem kürzeren Überleben besteht.

CHEST-1: Die Analyse der Änderung der Funktionsklassen zeigt einen höheren Anteil an Patienten im Riociguat-Arm mit Verbesserung um mindestens eine WHO-Funktionsklasse als im Placebo-Arm (32,9 % vs. 14,9 %). Der Behandlungsunterschied war statistisch signifikant ($p = 0,0026$) zugunsten von Riociguat.

PATENT-1: Die Analyse der Veränderung der Funktionsklassen zeigt einen höheren Anteil an Patienten im Riociguat-Arm mit Verbesserung um mindestens eine WHO-Funktionsklasse als im Placebo-Arm (20,9 % vs. 14,4 %). Der Behandlungsunterschied war statistisch signifikant ($p = 0,0033$) zugunsten von Riociguat.

Zeit bis zur klinischen Verschlechterung in Studientagen

Der kombinierte Endpunkt Zeit bis zur klinischen Verschlechterung in Studientagen setzte sich wie folgt zusammen:

- Definition in CHEST-1 (Anwendungsgebiet CTEPH):
 1. Tod (Gesamtsterblichkeit)
 2. Herz- oder Lungentransplantation
 3. PEA wegen anhaltender Verschlechterung der PH
 4. Krankenhauseinweisung wegen anhaltender Verschlechterung der PH
 5. Beginn einer neuen PH-spezifischen Therapie 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 studienbedingten Messung der 6MWD wegen Verschlechterung der PH
 7. Anhaltende Verschlechterung der WHO-Funktionsklasse wegen Verschlechterung der PH
- Definition in PATENT-1 (Anwendungsgebiet PAH):
 1. Tod (Gesamtmortalität)
 2. Herz- oder Lungentransplantation
 3. Atrioseptostomie
 4. Krankenhauseinweisung wegen anhaltender Verschlechterung der PH
 5. Beginn einer neuen PH-spezifischen Therapie 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 studienbedingten Messung der 6MWD wegen Verschlechterung der PH
 7. Anhaltende Verschlechterung der WHO-Funktionsklasse wegen Verschlechterung der PH

Das Verzerrungspotential des Endpunkts ist niedrig. Die Patientenrelevanz des kombinierten Endpunkts lässt sich aufgrund der Zusammensetzung aus unterschiedlichen Endpunkt-komponenten mit zum Teil unklarer Patientenrelevanz nicht eindeutig ableiten.

CHEST-1: Im Endpunkt Zeit bis zur klinischen Verschlechterung konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt nachgewiesen werden. Auch die Inzidenz klinischer Verschlechterungen bis zum Ende der Intervention war nicht statistisch signifikant unterschiedlich zwischen dem Riociguat- und dem Placebo-Arm. Insgesamt traten nur wenige Fälle bis Woche 16 auf, 5 (5,7 %) im Placebo-Arm und 4 im Riociguat-Arm (2,3 %).

PATENT-1: Der Behandlungseffekt im Endpunkt Zeit bis zur klinischen Verschlechterung war statistisch signifikant zugunsten von Riociguat ($p = 0,0046$). Auch die Inzidenz der Fälle klinischer Verschlechterung bis zum Ende der Behandlung nach 12 Wochen war statistisch signifikant zugunsten von Riociguat ($p = 0,0285$) bei relativ wenigen Fällen in beiden Behandlungsarmen (8 (6,3 %) im Placebo-Arm und 3 (1,2 %) im Riociguat-Arm).

Dyspnoe und Ermüdungsempfinden

Die Dyspnoe wurde über die Borg-Skala erfasst. Borg-Skalenwerte wurden nach allen 6MWD-Tests ermittelt. Hierzu wurde die Borg CR10-Skala bzw. die modifizierte Borg-Dyspnoe-Skala verwendet. Zwar sind beide Instrumente in der Aufteilung der Items ähnlich, jedoch entsprechen sie sich nicht vollständig. Das Verzerrungspotential dieses Endpunkts wurde daher als unklar eingeschätzt. Eine Validierung bei Patienten mit CTEPH oder PAH als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt liegt nicht vor. Die Dyspnoe ist jedoch bei Patienten mit PH ein typisches Symptom. Die Erfassung der Dyspnoe bei Patienten mit PH wird daher als grundsätzlich relevant eingeschätzt.

CHEST-1: Der Behandlungsunterschied war statistisch signifikant zugunsten von Riociguat ($p = 0,0035$). Zum Ende der Intervention war der Wert auf der Borg-Dyspnoe-Skala für Patienten im Placebo-Arm nahezu identisch zum Ausgangswert (Verschlechterung um 0,17 Punkte), Patienten im Riociguat-Arm hatten sich um 0,83 Punkte verbessert. Anders als in der PATENT-1 Studie wurde keine Responderanalyse durchgeführt.

PATENT-1: Der Behandlungsunterschied war statistisch signifikant zugunsten von Riociguat ($p = 0,0022$). Zum Ende der Intervention war der Wert auf der Borg-Dyspnoe-Skala für Patienten im Placebo-Arm nahezu identisch zum Ausgangswert (Verschlechterung um 0,09 Punkte), Patienten im Riociguat-Arm hatten sich um 0,44 Punkte verbessert. Es wurde in PATENT-1 post-hoc eine Responderanalyse mit einem Responsekriterium einer Verbesserung um eine Einheit auf der Borg-Skala gegenüber dem Ausgangswert durchgeführt. Im Riociguat-Arm waren statistisch signifikant mehr Responder (43,7 %) als im Placebo-Arm (27,8 %) ($p = 0,0023$).

Lebensqualität

Der patientenrelevante Endpunkt Lebensqualität wurde mit dem EQ-5D und dem LPH-Fragebogen erfasst. Der EQ-5D ist ein häufig genutzter, valider, generischer Gesundheitsfragebogen, der die selbstberichtete Lebensqualität eines Patienten in einer eindimensionalen Maßzahl von 5 (sehr gut) bis 15 (extrem niedrig) ausdrückt.

Zur Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit einem krankheitsspezifischen Instrument wurde der Living with Pulmonary Hypertension-Fragebogen eingesetzt. Der LPH-Fragebogen ist eine Adaptation des Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ), der bereits in anderen PAH-Studien eingesetzt wurde. Die Validität des Fragebogens kann aus der Validierungsstudie nicht eindeutig abgeleitet werden. Einige für PAH relevante Symptome und Einschränkungen, wurden möglicherweise nicht ausreichend im Fragebogen erfasst. Es ist zudem nicht sicher, wie gut der Fragebogen geeignet ist, Veränderungen in der Lebensqualität zu messen. Die Auswahl der Patienten für die psychometrische Validierung ist darüber hinaus nicht nachvollziehbar.

Das Verzerrungspotential des Endpunkts ist niedrig.

CHEST-1: Die Lebensqualität gemessen mit dem EQ-5D verbesserte sich statistisch signifikant im Riociguat-Arm im Vergleich mit dem Placebo-Arm ($p < 0,0001$ im stratifizierten Wilcoxon-Test). Die Lebensqualität gemessen mit dem LPH-Fragebogen zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Placebo und Riociguat. Anders als in der PATENT-1-Studie wurden keine Responderanalysen durchgeführt.

PATENT-1: Die Lebensqualität gemessen mit dem EQ-5D zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Placebo und Riociguat. Die Lebensqualität gemessen mit dem LPH-Fragebogen verbesserte sich statistisch signifikant bis Woche 12 um durchschnittlich 5,99 Punkte im Riociguat-Arm im Vergleich zu einer geringen Verschlechterung um 0,36 Punkte im Placebo-Arm. Der pU gab als MID für den LPH-Gesamtscore 7 Punkte und für die psychische und emotionale Subdomäne des LPH-Fragebogens jeweils 3 Punkte an. Auf dieser Basis wurden post-hoc-Responderanalysen durchgeführt mit Patienten, die eine Verbesserung um mindestens 7 Punkte im Summenscore und mindestens 3 Punkte in der physischen Domäne aufwiesen oder die eine Verbesserung um mindestens 7 Punkte im Summenscore und mindestens 3 Punkte in der emotionalen Domäne aufwiesen. In beiden Responderanalysen zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Placebo.

3.2.1 Zusammenfassende Einschätzung zur Wirksamkeit

Der primäre Endpunkt der Studien CHEST-1 und PATENT-1 war die Veränderung der 6MWD. Dieser Endpunkt wurde in der Leitlinie für die Erstellung von klinischen Studien im Krankheitsbild PAH aus dem Jahr 2009 von der EMA als geeigneter primärer Endpunkt anerkannt, sofern die Indikation sich auf eine Verbesserung der Leistungsfähigkeit des Patienten beziehe und keine negativen Auswirkungen auf die Mortalität erwartet würden (EMA, 2009). Im EPAR zu Riociguat wurde darauf hingewiesen, dass die 6MWD weiterhin als Endpunkt in PAH-Studien akzeptiert werde, dass diese jedoch in einem komparativen Design erfasst werden solle, da weitere Behandlungsoptionen für Patienten mit PAH zur Verfügung

Dossierbewertung für Orphan Drugs

Riociguat

stunden (CHMP, 2014). Darüber hinaus wird die höhere Relevanz klinischer Endpunkte gegenüber der Veränderung der 6MWD herausgestellt. Für die CTEPH sei die 6MWD ebenfalls nicht der präferierte Endpunkt, die CHEST-1-Studie sei jedoch die einzige Studie, die bisher einen signifikanten Vorteil einer pharmakologischen Therapie für Patienten mit inoperabler oder persistierender CTEPH nach Operation belegen konnte (CHMP, 2014).

Die 6MWD stellt ein Maß für die Belastbarkeit der Patienten dar und steht im Zusammenhang mit der Ausübung von Aktivitäten des täglichen Lebens und ist relevant für die Abbildung der Leistungsfähigkeit der Patienten. Die Bedeutung der Veränderung der 6MWD für die Prognose der Erkrankung wurde jedoch bisher nur für den Wert zu Beginn oder am Ende einer Therapie nachgewiesen, nicht jedoch für die Veränderung der 6MWD (Gaine et al., 2013). In der Leitlinie des American College of Cardiology zum Krankheitsbild PAH (McLaughlin et al., 2009b) wird zudem aufgrund mangelnder Robustheit des Endpunkts Veränderung der 6MWD empfohlen, die 6MWD als sekundären Endpunkt, nicht aber als primären Endpunkt zu erfassen. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird daher der Einschätzung der EMA gefolgt, dass die Analyse klinischer Endpunkte von höherer Relevanz ist, als die Erfassung der Veränderung der Leistungsfähigkeit gemäß 6MWD.

In der Subgruppenanalyse zeigte sich ein größerer Vorteil von Riociguat für Patienten in der WHO FC I/II im Vergleich zur WHO FC III/IV. In der PATENT-1-Studie ergab die Subgruppenanalyse Belege für eine Effektmodifikation für den absoluten Wert der 6MWD und für die 6MWD-Responderanalyse. Im Riociguat-Arm waren die Veränderungen zum Ende der Behandlung im Vergleich zu den Baseline-Werten für Patienten in der WHO FC I/II und der WHO FC III/IV vergleichbar (30,0 m und 29,3 m). Im Placebo-Arm schnitten die Patienten, die zum Baseline in der WHO FC I/II waren, besser ab als die Patienten mit WHO FC III/IV (17,5 m und -30,2 m). Auch in der Responder-Analyse waren die Veränderungen für Patienten im Riociguat-Arm vergleichbar, unabhängig davon, ob sie zum Baseline in der WHO FC I/II oder der WHO FC III/IV (41,6 % vs. 44,0 %) waren. Im Placebo-Arm schnitten Patienten, die zum Baseline in der WHO FC I/II waren besser ab, als Patienten in der WHO FC III/IV (31,3 % und 14,8 %). In CHEST-1 ergab sich bezüglich der WHO FC ein Hinweis auf eine Effektmodifikation im Endpunkt Veränderung der Dyspnoe und des Ermüdungsempfindens auf der Borg-Skala. Für Patienten im Riociguat-Arm lag der Effekt unabhängig von der WHO FC bei etwa 0,8, während Patienten im Placebo-Arm, die zum Baseline in der WHO FC I/II waren, besser abschnitten, als Patienten die zum Baseline in der WHO FC III/IV waren (-0,88 vs. 0,6). Für den Endpunkt Veränderung der 6MWD zeigten sich im PATENT-1 Riociguat-Arm am Ende der Behandlung vergleichbare Veränderungen, unabhängig davon, ob die Patienten zum Baseline 6MWD-Werte von < 320 m / ≥ 320 m bzw. < 380 m / ≥ 380 m erreicht hatten (jeweils knapp 30 m). Im Placebo-Arm waren die Werte der 6MWD für Patienten mit schlechterer Leistungsfähigkeit zum Baseline (< 320 m bzw. < 380 m) zum Ende der Behandlung gesunken (jeweils über 20 m) und für Patienten mit besserer Leistungsfähigkeit im Vergleich zum Ausgangswert stabil geblieben. Insgesamt scheinen Subgruppeneffekte bezüglich der Funktionsklasse und Leistungsfähigkeit also auf schlechtere Behandlungsergebnisse der Patienten im Placebo-Arm zurückzuführen zu sein, die zum Baseline hinsichtlich der Leistungsfähigkeit gemessen mit dem 6MWD und bezüglich ihrer WHO-Funktionsklasse stärker beeinträchtigt waren. Die Veränderungen im Riociguat-Arm waren unabhängig von der Funktionsklasse und Leistungsfähigkeit stabil.

Dossierbewertung für Orphan Drugs

Riociguat

In PATENT-1 zeigte sich kein Unterschied je nachdem, ob die Patienten vorbehandelt worden waren oder keine Vorbehandlung erhalten hatten. Für Patienten mit Vorbehandlung gab es in der Subgruppenanalyse Hinweise darauf, dass Patienten im Riociguat-Arm mit Prostanoid-Vorbehandlung bessere Ergebnisse im 6MWD erreichen konnten als Patienten mit ERA-Vorbehandlung (56 m und 23 m). Im Placebo-Arm verschlechterten sich Patienten mit Prostanoid-Vorbehandlung um 40 m, während sich für Patienten mit ERA-Vorbehandlung keine Veränderung der 6MWD im Vergleich zum Ausgangswert zeigte.

Hinsichtlich der Klassifikation der CTEPH (inoperable oder postoperative CTEPH) zeigte sich lediglich ein Hinweis auf Effektmodifikation in der Responderanalyse der 6MWD, die darauf hindeutete, dass inoperable Patienten im Riociguat-Arm von der Behandlung stärker profitieren als Patienten mit postoperativer CTEPH (Responder: 60,3 % und 34,6 %), während unabhängig von der Klassifikation der CTEPH etwa ein Viertel der Patienten im Placebo-Arm Responder waren. Eine von der EMA eingeforderte vertiefende Analyse zur Wirksamkeit von Riociguat in den Subgruppen der Patienten mit inoperabler oder postoperativer CTEPH zeigte keine konsistenten Ergebnisse hinsichtlich eines größeren Vorteils für eine der CTEPH Klassifikationen.

Die sekundären Endpunkte wurden hierarchisch in der Reihenfolge PVR, NT-proBNP, WHO-Funktionsklasse, Zeit bis zur klinischen Verschlechterung, Borg, EQ-5D und LPH getestet. Erreichte ein Endpunkt in dieser Hierarchie keine statistische Signifikanz bedeutet das, dass die Auswertung der in der Hierarchie darauf folgenden Punkte nur noch deskriptiven Charakter hatte und eine statistische Signifikanz formal nicht mehr nachgewiesen werden konnte. In der CHEST-1-Studie wurde für die Zeit bis zur klinischen Verschlechterung keine statistische Signifikanz erreicht. Formal konnte daher für die nachfolgenden Endpunkte Borg und Lebensqualität gemessen mit den Lebensqualitätsinstrumenten EQ-5D und LPH-Fragebogen keine statistische Signifikanz gezeigt werden. In der PATENT-1-Studie war der erste Endpunkt in der Hierarchie, für den keine statistische Signifikanz erreicht wurde, die Lebensqualität gemessen mit dem EQ-5D. Für den in der Hierarchie der Testung der sekundären Endpunkte danach folgenden Endpunkt Lebensqualität gemessen mit dem LPH-Fragebogen konnte daher formal keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden.

Die Studiendauer war mit 16 Wochen in CHEST-1 und 12 Wochen in PATENT-1 relativ kurz. Für die PATENT-1-Studie wäre aufgrund der Kontrolle mit Placebo eine längere Studienzeit vermutlich nicht vertretbar gewesen, da bereits weitere Behandlungsoptionen für Patienten mit PAH zur Verfügung standen. Patienten konnten nach Beendigung der Studien CHEST-1 und PATENT-1 in die offenen, unkontrollierten Extensionsstudien CHEST-2 und PATENT-2 wechseln. Patienten des ehemaligen Placebo-Arms von CHEST-1 bzw. PATENT-1 erhielten in CHEST-2 bzw. PATENT-2 nach einer Titrationsphase die Riociguat-Erhaltungsdosis entsprechend des Riociguat-Arms der randomisiert kontrollierten Studien. Patienten des ehemaligen Riociguat-Arms erhielten in CHEST-2 bzw. PATENT-2 ihre zuvor ermittelte Riociguat-Erhaltungsdosis weiter, 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 in den ersten 12 Wochen nach Studienbeginn von CHEST-2 bzw. PATENT-2 durchgeführt.

Von 243 Patienten, die die Behandlung in CHEST-1 abgeschlossen hatten, traten 237 (97,5 %) in CHEST-2 ein. Die Interimsanalyse nach 12 Wochen umfasste Daten von 194 Patienten, von denen 129 Patienten ehemals im Riociguat-Arm und 65 Patienten im Placebo-Arm der CHEST-1 Studie waren. Im Vergleich zum CHEST-1-Ausgangswert verbesserte sich die 6MWD im ehemaligen Riociguat-Arm um durchschnittlich 63,3 m (SD 64,4 m) (der Wert bei der Abschlussvisite dieser Patienten in CHEST-1 lag bei 51,2 m (SD 61,8 m)). Der ehemaligen CHEST-1-Placebo-Arm verbesserte sich um 35,3 m (SD 74,8 m) (der Wert bei der Abschlussvisite dieser Patienten in CHEST-1 lag bei 4,1 m (SD 66,2 m)). In CHEST-2 traten 5 (2,6 %) Todesfälle auf. 3 der in CHEST-2 verstorbenen Patienten gehörten dem ehemaligen CHEST-1 Riociguat-Arm an, 2 dem ehemaligen CHEST-1 Placebo-Arm. Keiner der Todesfälle in CHEST-2 wurde vom Prüfarzt als mit der Studienmedikation assoziiert klassifiziert.

Von den 405 Patienten, die die Behandlung in PATENT-1 abgeschlossen hatten, traten 396 (97,8 %) in PATENT-2 ein. Die Interimsanalyse nach 12 Wochen umfasste Daten von 363 Patienten, von denen 215 Patienten ehemals im Riociguat-1,0-2,5 mg-Arm, 96 Patienten ehemals im Placebo-Arm und 52 Patienten ehemals im Riociguat-1,0-1,5 mg-Arm waren. Im Vergleich zum PATENT-1-Ausgangswert verbesserte sich die 6MWD im ehemaligen Riociguat-Arm um durchschnittlich 52,5 m (SD 61,8 m) (der Wert bei der Abschlussvisite dieser Patienten in PATENT-1 lag bei 36,4 m (SD 53,4 m)). Der ehemaligen PATENT-1-Placebo-Arm verbesserte sich um 42,3 m (SD 75,7 m) (der Wert bei der Abschlussvisite dieser Patienten in PATENT-1 lag bei 8,8 m (SD 57,8 m)). In PATENT-2 traten 18 (5,0 %) Todesfälle auf. 9 der in PATENT-2 verstorbenen Patienten gehörten dem ehemaligen PATENT-1-Riociguat-1,0-2,5 mg-Arm an (4,2 %), 2 dem ehemaligen Riociguat-1,0-1,5 mg-Arm (3,8 %) und 7 dem ehemaligen Placebo-Arm (7,3 %). 2 Todesfälle des ehemaligen Riociguat-1,0-2,5 mg-Arms wurden vom Prüfarzt als mit der Studienmedikation assoziiert klassifiziert.

Eine Aussage über Langzeiteffekte kann aufgrund des Designs der Studien CHEST-2 und PATENT-2 nicht getroffen werden.

3.3 Sicherheit

Die Erhebung der UE und SUE erfolgte gemäß des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 15.0) unter Verwendung der Systemorganklasse (SOC) und dem preferred term. 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 (diese wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung gesondert als Mortalitätsparameter aufgeführt). UE wurden von der erstmaligen Verabreichung der Studienmedikation bis zu 2 Tage nach Beendigung der Behandlung mit der Studienmedikation erfasst. Das Verzerrungspotential des patientenrelevanten Endpunkts UE ist niedrig.

CHEST-1: Die Häufigkeit von UE war im Riociguat-Arm etwas höher als im Placebo-Arm (91,9 % vs. 86,4 %), ohne dass ein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt wurde. Die

häufigsten UE im Riociguat-Arm (preferred term) waren Kopfschmerz (24,9 %), Schwindel (22,5 %) und Dyspepsie (17,9 %). Im Placebo-Arm waren dies periphere Ödeme (20,5%), Husten (18,2 %) und Kopfschmerzen und Dyspnoe (jeweils 13,6 %). Im Placebo-Arm hatten weniger Patienten ein mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehendes UE im Vergleich zum Riociguat-Arm (40,9 % vs. 59,5 %). Die häufigsten mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehenden UE waren im Riociguat-Arm Kopfschmerz (15,6 %), Schwindel (15,0 %) und Dyspepsie (12,1 %) und im Placebo-Arm periphere Ödeme (9,1 %), Kopfschmerz (8,0 %) und Dyspepsie (6,8 %). SUE traten im Placebo-Arm bei 16 % und im Riociguat-Arm bei 20 % der Patienten auf. Die häufigsten SUE im Riociguat-Arm waren Rechtsherzinsuffizienz (3,5 %), Synkope (2,3 %) und Hämoptyse (1,7 %) und im Placebo-Arm Rechtsherzinsuffizienz (3,4 %), Synkope (3,4 %) und Herzstillstand (2,3 %). Bis Woche 16 unterbrachen im Riociguat-Arm 5 von 173 Patienten (2,9 %), im Placebo-Arm 2 von 88 Patienten (2,3 %) die Behandlung mit der Studienmedikation wegen eines unerwünschten Ereignisses. Mit Ausnahme von 2 Fällen von Rechtsherzinsuffizienz in der Placebo-Gruppe, traten alle zum Abbruch der Studienmedikation führenden UE nur einmal auf. Aufgrund der gefäßerweiternden Wirkung von Riociguat traten im Riociguat-Arm häufiger Hypotonien auf als im Placebo-Arm (9,2 % vs. 3,4 %). Blutdrucksenkung trat im Riociguat-Arm geringfügig häufiger auf als im Placebo-Arm (1,7 % vs. 1,1 %). Hämorrhagien traten in den beiden Behandlungsgruppen vergleichbar häufig auf (Riociguat: 23 (13,3 %) vs. Placebo: 10 (11,4 %)). Das ausschließliche Auftreten schwerwiegender Hämoptysen im Riociguat-Arm bei 3 Patienten (1,7 %) kann nach Auffassung des pU ein Hinweis auf eine Erhöhung des Blutungsrisikos durch Riociguat sein. Synkopen traten in beiden Gruppen mit geringer Häufigkeit auf (Riociguat: 4 (2,3 %) vs. Placebo: 3 (3,4 %)).

PATENT-1: Die Häufigkeit von UE war im Riociguat-Arm etwas höher als im Placebo-Arm (89,4 % vs. 85,7 %), ohne dass ein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt wurde. Die häufigsten UE im Riociguat-Arm waren Kopfschmerz (27,2 %), Dyspepsie (18,9 %) und peripheres Ödem (17,3 %). Im Placebo-Arm waren die häufigsten UE Kopfschmerz (19,8 %), Übelkeit (12,7 %) und Schwindel (11,9 %). Im Placebo-Arm hatten weniger Patienten ein mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehendes UE im Vergleich zum Riociguat-Arm (52,4 % vs. 63,8 %). Die häufigsten mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehenden UE waren im Riociguat-Arm Kopfschmerz (20,1 %), Dyspepsie (16,5%) und Schwindel (10,2 %) und im Placebo-Arm Kopfschmerz (15,1 %), Schwindel (9,5 %) und Dyspepsie (7,1 %). SUE traten im Placebo-Arm bei 18,3 % und im Riociguat-Arm bei 11,4 % der Patienten auf. Die häufigsten SUE im Riociguat-Arm waren Synkope (1,2 %) und bei jeweils 2 Patienten (0,8 %) Rechtsherzinsuffizienz, Brustschmerzen, Pneumonie, akutes Nierenversagen und Hämoptyse. Die häufigsten SUE im Placebo-Arm waren Synkope (4,0 %) und pulmonal arterielle Hypertonie (1,6 %). Bis Woche 12 unterbrachen im Riociguat-Arm 8 von 254 Patienten (3,1 %), im Placebo-Arm 7 von 126 Patienten (5,6 %) die Behandlung mit der Studienmedikation wegen eines unerwünschten Ereignisses. Aufgrund der gefäßerweiternden Wirkung von Riociguat traten im Riociguat-Arm häufiger Hypotonien oder Blutdrucksenkung auf als im Placebo-Arm (10,2 % vs. 3,2 %). Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p = 0,0098$). Hämorrhagien traten in den beiden Behandlungsgruppen vergleichbar häufig auf (Riociguat: 31 (12,2 %) vs. Placebo: 13 (10,3 %)). Synkopen traten in beiden Gruppen mit geringer Häufigkeit auf (Riociguat: 2 (0,8 %) vs. Placebo: 3 (2,4 %)).

3.3.1 Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit

Aufgrund der vergleichbaren Patientenpopulation wurden die UE aus CHEST-1 und PATENT-1 im EPAR gepoolt (CHMP, 2014). Die häufigsten UE bezogen auf die Systemorganklasse (SOC) waren gastrointestinale Erkrankungen (53 % in der Riociguat-Gruppe vs. 35 % in der Placebo-Gruppe) und Erkrankungen des Nervensystems (46 % vs. 33 %). Bezogen auf die preferred terms waren die häufigsten UE Kopfschmerz (29 % vs. 17 %), Schwindel (19 % vs. 12 %) und Dyspepsie (18 % vs. 8 %). Diese UE traten in der Riociguat-Gruppe häufiger auf als in der Placebo-Gruppe. Die Inzidenzrate der UE in den gepoolten Studien CHEST-2 und PATENT-2 war 91 %. Die häufigsten UE waren Nasopharyngitis (21 %), Schwindel (18 %), peripheres Ödem (17 %), Durchfall (13 %), Husten (13 %), Kopfschmerz (13 %), Übelkeit (11 %) und Dyspepsie (10 %). Im EPAR wird angemerkt, dass die Nasopharyngitis-Rate vergleichbar mit der Rate bei ERA-Behandlung sei.

Die häufigsten SUE der gepoolten Studien CHEST-1 und PATENT-1 waren Synkope (1,4 % in der Riociguat-Gruppe vs. 3,7 % in der Placebo-Gruppe), Rechtsherzinsuffizienz (2,2 % vs. 1,9 %) und Hämoptyse (1,0 % vs. 0 %). Die Inzidenz der SUE ist in beiden Gruppen vergleichbar und entspricht dem UE-Profil von Vasodilatoren. Im EPAR wird jedoch darauf aufmerksam gemacht, dass Hämoptyse (n = 5) und akutes Nierenversagen (n = 3) ausschließlich im Riociguat-Arm auftreten (CHMP, 2014). Laborparameter lieferten keinen Hinweis auf ein negatives Sicherheitsprofil hinsichtlich der Nierenfunktion.

Die gepoolte Mortalitätsrate lag in der Riociguat-Gruppe mit 1,0 % (5 von 490 Patienten) numerisch unter der der Placebo-Gruppe mit 3,3 % (7 von 214 Patienten). Während der Extensionsphase (CHEST-2 und PATENT-2, mittlere Behandlungsdauer 14 Monate) verstarben 23 von 557 Patienten (4,1 %). Die Mehrheit der Todesfälle waren Folgen der zugrunde liegenden Krankheit und umfassten Rechtsherzversagen (1), chronische Herzinsuffizienz (1), Herzversagen (1), Lungenhochdruck (5), pulmonale arterielle Hypertonie (3), Lungenentzündung (2), Lungenblutungen (3), Herzstillstand (3), plötzlicher Herztod (1), kardiogener Schock (1) und Schock (1) (CHMP, 2014).

Hypotonie, die als UE von besonderem Interesse ausgewiesen wurde, trat bei 23,3 % der gepoolten Riociguat-Gruppe und bei 12,1 % der gepoolten Placebo-Gruppe auf. Bei 2 Patienten der Riociguat-Gruppe war Hypotonie ein SUE und 1 Patient der Riociguat-Gruppe brach die Behandlung aufgrund von Hypotonie ab. Auch Synkopen galten als UE von besonderem Interesse und traten in der Riociguat-Gruppe etwas seltener auf als in der Placebo-Gruppe (3,3 % vs. 4,7 %). Synkopen waren SUE bei 1,6 % der gepoolten Riociguat-Gruppe und bei 4,7 % der gepoolten Placebo-Gruppe. Jeweils 1 Patient in der Riociguat-Gruppe und 1 Patient in der Placebo-Gruppe brachen die Behandlung aufgrund von Synkopen ab. Blutungsereignisse wurden ebenfalls gesondert betrachtet. Diese traten in der Riociguat- und Placebo-Gruppe vergleichbar häufig auf (15,7 % vs. 14,5 %), jedoch traten Blutungsereignisse als SUE (12/490; 2,4 %), mit letalem Ausgang (2/490; 0,4 %) und als Grund für den Abbruch der Behandlung (2/490; 0,4 %) ausschließlich in der Riociguat-Gruppe auf. Ein eindeutiger Zusammenhang zwischen Blutungsereignissen mit demographischen-, medizinischen-, Baseline- oder Erkrankungscharakteristiken oder mit der Komedikation wurde nicht gefunden (CHMP, 2014).

Im Allgemeinen sind die mit Riociguat verbundenen UE wie Kopfschmerzen, Hypotonie und gastrointestinale Erkrankungen aufgrund des Wirkmechanismus als Vasodilatator zu erwarten. Im EPAR wird darüber hinaus auf einige UE aufmerksam gemacht (Hämoptyse, Lungenblutungen und Nierenfunktion), die aufgrund des häufigeren Auftretens in der Riociguat-Gruppe weiter beobachtet werden sollten (CHMP, 2014).

4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Riociguat sollte nur durch in der Therapie von Patienten mit CTEPH oder PAH erfahrene Ärzte erfolgen.

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

Zusammenfassung der Bewertung

Riociguat ist ein Stimulator der löslichen Guanylatcyclyase. Riociguat in der Dosierung bis 2,5 mg dreimal täglich ist zugelassen für erwachsene Patienten der WHO Funktionsklassen II bis III mit inoperabler chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie (CTEPH), persistierender oder rezidivierender CTEPH nach chirurgischer Behandlung und für erwachsene Patienten der WHO Funktionsklassen II bis III mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH).

Die Nutzenbewertung von Riociguat basiert auf den zulassungsbegründenden Studien CHEST-1 und PATENT-1. Bei diesen Studien handelt es sich um randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische, multinationale, doppelblinde Studien der Phase III. In den Studien waren Patienten zwischen 18 und 80 Jahre mit CTEPH bzw. PAH unabhängig vom Schweregrad gemäß WHO-Klasse eingeschlossen. Aufgrund des Designs und der Methodik der Studien CHEST-1 und PATENT-1 wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingeschätzt.

Die Ergebnisse der Studien CHEST-1 und PATENT-1 werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter Riociguat ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem (↑) oder niedrigem (↑↑) Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem (↓) oder niedrigem (↓↓) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied (↔) gezeigt werden konnte.

Tabelle 27: Zusammenfassende Darstellung der Studienergebnisse

Endpunkt ¹⁾	Indikation CTEPH: Placebo vs. Riociguat	Effekt	Indikation PAH: Placebo vs. Riociguat	Effekt
Primärer Endpunkt				
Absolute Veränderung der 6MWD, Mittelwert (Meter)	-5,5 vs. 38,9 LS-MWD 45,69 95 %-KI (24,74;66,63)	↑↑	-5,6 vs. 29,6 LS-MWD 35,78 95 %-KI (20,06;51,51)	↑↑
Mortalität				
Gesamtmortalität, n (%)	3 (3,4) vs. 2 (1,2) OR 0,331 95 %-KI (0,054;2,020)	↔	3 (2,4) vs. 2 (0,8) OR 0,325 95 %-KI (0,054;1,972)	↔
Morbidität				
Änderung der WHO-Funktionsklasse ²⁾	p = 0,0026 ^W	↑↑	p = 0,0033 ^W	↑↑
Zeit bis zur klinischen Verschlechterung ²⁾	p = 0,1724 ^L	↔	p = 0,0046 ^L	↑↑
Veränderung der Dyspnoe und des Ermüdungsempfindens auf der Borg-Skala, Mittelwert	0,17 vs. -0,83 LS-MWD -1,07 95 %-KI (-1,60;-0,52)	↑	0,09 vs. -0,44 LS-MWD -0,53 95 %-KI (-0,89;-0,17)	↑
6MWD Verbesserung um mindestens 40 m, n (%)	21 (23,9) vs. 91 (52,6) OR 3,541 95 %-KI (1,995;6,285)	↑↑	29 (23,0) vs. 109 (42,9) OR 2,514 95 %-KI (1,550;4,078)	↑↑

Dossierbewertung für Orphan Drugs

Riociguat

Endpunkt ¹⁾	Indikation CTEPH: Placebo vs. Riociguat	Effekt	Indikation PAH: Placebo vs. Riociguat	Effekt
Lebensqualität				
Veränderung der Lebensqualität gemäß EQ-5D, Mittelwert	-0,082 vs. 0,062 LS-MWD 0,13 95 %-KI (0,06;0,21)	↑↑	-0,032 vs. 0,033 LS-MWD 0,06 95 % KI (0,01;0,11) ³⁾	↔
Veränderung der Lebensqualität gemäß LPH, Mittelwert	-2,09 vs. -6,72 LS MWD -5,76 95 % KI (-10,45;-1,06)	↔	0,36 vs. -5,99 LS MWD -6,17 95 %-KI (-9,79;-2,54)	↑↑
Unerwünschte Ereignisse				
mindestens 1 UE, n (%)	76 (86,4) vs. 159 (91,9) OR 1,793 95 %-KI (0,791;4,064)	↔	108 (85,7) vs. 227 (89,4) OR 1,401 95 %-KI (0,740;2,655)	↔
mindestens 1 SUE, n (%)	14 (15,9) vs. 34 (19,7) OR 1,293 95 %-KI (0,653;2,560)	↔	23 (18,3) vs. 29 (11,4) OR 0,577 95 %-KI (0,318;1,046)	↔
Zu einer Unterbrechung der Behandlung führendes UE n (%)	2 (2,3) vs. 5 (2,9) OR 1,280 95 %-KI (0,243;6,732)	↔	7 (5,6) vs. 8 (3,1) OR 0,533 95 %-KI (0,196;1,561)	↔
Hypotonie, n (%)	3 (3,4) vs. 16 (9,2)	-	3 (2,4) vs. 25 (9,8)	-
Hämorrhagie, n (%)	23 (13,3) vs. 10 (11,4)	-	13 (10,3) vs. 31 (12,2)	-

¹⁾ Bis auf den Endpunkt Zeit bis zur klinischen Verschlechterung wurden alle Endpunkte nach 16 Wochen in CHEST-1 und nach 12 Wochen in PATENT-1 ausgewertet.

²⁾ Effektschätzer nicht berechnet.

³⁾ In der ANCOVA-Analyse war der Effekt statistisch signifikant. Da gemäß Shapiro-Wilk-Test keine Normalverteilung der Residuen angenommen werden konnte, wurde, wie a priori geplant, ein Wilcoxon-Test durchgeführt. Dieser zeigte keine statistische Signifikanz. Die abgebildeten 95 %-KI wurden mit ANCOVA ermittelt.

Abkürzungen: 6MWD: 6-Minuten-Gehstrecke; KI: Konfidenzintervall, L: Logrank-Test, LPH: Living with pulmonary hypertension, LS MWD: Least squares Mittelwert Differenz, m: Meter, OR: odds ratio, SUE: schwerwiegendes UE, UE: unerwünschtes Ereignis, W: Wilcoxon-Test

Referenzen

American Thoracic Society (ATS). ATS statement - guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166(1): 111-7.

Barst RJ, Chung L, Zamanian RT, Turner M, McGoon MD. Functional class improvement and 3-year survival outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension in the REVEAL Registry. *Chest*. 2013; 144(1): 160-8.

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: 161.

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.

Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). CHMP assessment report. Adempas. 23 Januar 2014. London EMA, 2014.

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.

Frost AE, Badesch DB, Miller DP, Benza RL, Meltzer LA, McGoon MD. Evaluation of the predictive value of a clinical worsening definition using 2-year outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension: a REVEAL Registry analysis. *Chest*. 2013; 144(5): 1521-9.

Gabler NB, French B, Strom BL, Palevsky HI, Taichman DB, Kawut SM, et al. Validation of 6-minute walk distance as a surrogate end point in pulmonary arterial hypertension trials. *Circulation*. 2012;126(3): 349-56.

Gaine S, Simonneau G. The need to move from 6-minute walk distance to outcome trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev*. 2013; 22(130): 487-94.

Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), 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). *Eur Heart J*. 2009; 30 (20): 2493-537.

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. Berlin G-BA. 2008.

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. Berlin G-BA. 2012b.

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. Berlin G-BA. 2011.

G-BA. Zusammenfassende Dokumentation Stand: 9. Mai 2012 über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Pirfenidon. Berlin G-BA. 2012a.

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.

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.

Gilbert C, Brown MC, Cappelleri JC, Carlsson M, McKenna SP. Estimating a minimally important difference in pulmonary arterial hypertension following treatment with sildenafil. Chest 2009; 135(1): 137-42.

Keogh AM, Mayer E, Benza RL, Corris P, Dartevelle PG, Frost AE, et al. Interventional and surgical modalities of treatment in pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 2009; 54(1 Suppl): 67-77.

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.

McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, Barst RJ, Farber HW, Lindner JR, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. Journal of the American College of Cardiology 2009a; 53(17): 1573-619.

McLaughlin VV, Badesch DB, Delcroix M, Fleming TR, Gaine SP, Galiè N, et al. End points and clinical trial design in pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol. 2009b; 54(1 Suppl): 97-107.

Nickel N, Golpon H, Greer M, Knudsen L, Olsson K, Westerkamp V, et al. The prognostic impact of follow-up assessments in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. The European respiratory journal: official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology 2012; 39(3): 589-96.

Olschewski H, Hoeper MM, Borst MM, Ewert R, Grünig E, Kleber FX, et al. Diagnosis and therapy of chronic pulmonary hypertension. Clin Res Cardiol. 2007; 96(5): 301-30.

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.

Redelmeier DA, Bayoumi AM, Goldstein RS, Guyatt GH. Interpreting small differences in functional status: the Six Minute Walk test in chronic lung disease patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997; 155(4): 1278-82.

Ries AL. Minimally clinically important difference for the UCSD shortness of breath questionnaire, Borg Scale, and Visual Analog Scale. *J COPD* 2005; 2: 105-110.

Rosenkranz S. Pulmonale Hypertonie: In: *Klinische Kardiologie.* Erdmann E, Hrsg. Springer Medizin Verlag Heidelberg 2011: 309-34.

Thenappan T, Shah SJ, Rich S, Tian L, Archer SL, Gomberg-Maitland M. Survival in pulmonary arterial hypertension: a reappraisal of the NIH risk stratification equation. *Eur Respir J.* 2010; 35(5): 1079-87.

Twiss J, McKenna S, Ganderton L, Jenkins S, Ben-L'amri M, Gain K, et al. Psychometric performance of the CAMPHOR and SF-36 in pulmonary hypertension. *BMC Pulm Med.* 2013; 13: 45.

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.

Wilkens H, Lang I, Behr J, Berghaus T, Grohe C, Guth S, et al. Chronisch thrombo-embolische pulmonale Hypertonie. *Dtsch med Wochenschr* 2010; 135(S 03): S125-S130.