

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Riociguat (Adempas®)

MSD Sharp & Dohme GmbH

Modul 4 A

*Kinder und Jugendliche im Alter von unter 18 Jahren
und einem Körpergewicht von ≥ 50 kg mit pulmonaler
arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-FK II bis III*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	8
Abkürzungsverzeichnis	9
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	12
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	13
4.2 Methodik	21
4.2.1 Fragestellung	21
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	23
4.2.3 Informationsbeschaffung	25
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	26
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	26
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	27
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA	29
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	30
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	31
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	32
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	32
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	33
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika	34
4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte	34
4.2.5.2.3 Verwendete statistische Methodik	39
4.2.5.3 Meta-Analysen	40
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	41
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	42
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	43
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	46
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	46
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	46
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	46
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	47
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	50
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	51
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	51
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	52
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	52
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene	54
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	55

4.3.1.3.1	<Endpunkt xxx> – RCT	55
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT	60
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	62
4.3.2	Weitere Unterlagen	63
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	63
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	63
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche	63
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	64
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	64
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	66
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT	66
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	67
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	67
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien	67
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	68
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	68
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	69
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	70
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen	71
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	71
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	71
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	73
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	75
4.3.2.3.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	76
4.3.2.3.1.5	Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	77
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	78
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	78
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	87
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	88
4.3.2.3.3.1	Mortalität – weitere Untersuchungen	89
4.3.2.3.3.2	Morbidität – weitere Untersuchungen	90
4.3.2.3.3.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen	94
4.3.2.3.3.4	Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen	101
4.3.2.3.3.5	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	107
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen	107
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	108
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	108
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß	108
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	111
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	112

4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	112
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	112
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	112
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	113
4.6	Referenzliste.....	114
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		118
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		125
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		128
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		129
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen		174
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		187
Anhang 4-G : Weitere Ergebnisse		204

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen.....	15
Tabelle 4-2: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien die für Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen.....	16
Tabelle 4-3: Zusammenfassende Tabelle der Ergebnisse	17
Tabelle 4-4: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen.....	24
Tabelle 4-5: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen.....	25
Tabelle 4-6: Übersicht zu den Endpunktkategorien und Endpunkten.....	34
Tabelle 4-7: Systematik zur Darstellung der Verträglichkeitsendpunkte (Unerwünschte Ereignisse gegliedert nach SOC/PT).....	40
Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmens – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	47
Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmens, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	47
Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	50
Tabelle 4-11: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	51
Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	52
Tabelle 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	53
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	54
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	54
Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	55
Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	55
Tabelle 4-18: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	58
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	59

Tabelle 4-20: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	59
Tabelle 4-21: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	61
Tabelle 4-22: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>.....	61
Tabelle 4-23: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	64
Tabelle 4-24: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	64
Tabelle 4-25: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	65
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	65
Tabelle 4-27: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	65
Tabelle 4-28: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	68
Tabelle 4-29: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	68
Tabelle 4-30: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	68
Tabelle 4-31: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	69
Tabelle 4-32: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
Tabelle 4-33: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	73
Tabelle 4-34: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	75
Tabelle 4-35: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
Tabelle 4-36: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	77
Tabelle 4-37: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	79
Tabelle 4-38: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	80
Tabelle 4-39: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	82
Tabelle 4-40: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88
Tabelle 4-41: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	88

Tabelle 4-42: Operationalisierung des Endpunkts Todesfälle – weitere Untersuchungen	89
Tabelle 4-43: Operationalisierung des Endpunkts Verbesserung der 6MWD – weitere Untersuchungen.....	90
Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt Verbesserung der 6MWD – weitere Untersuchungen.....	91
Tabelle 4-45: Operationalisierung des Endpunkts Klinische Verschlechterung – weitere Untersuchungen.....	92
Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt Klinische Verschlechterung – weitere Untersuchungen.....	93
Tabelle 4-47: Operationalisierung des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-10 – weitere Untersuchungen	94
Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-10 (Physical Summary Score, PHS-10) – weitere Untersuchungen.....	95
Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-10 (Psychosocial Summary Score, PSS-10) – weitere Untersuchungen	95
Tabelle 4-50: Operationalisierung des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels PedsQL – weitere Untersuchungen	96
Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels PedsQL (Gesamtscore) – weitere Untersuchungen.....	97
Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels PedsQL (Summenwert der psychischen Gesundheit) – weitere Untersuchungen	97
Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels PedsQL (Summenwert der psychosozialen Gesundheit) – weitere Untersuchungen	98
Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels PedsQL (Physische Funktion) – weitere Untersuchungen.....	98
Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels PedsQL (Emotionale Funktion) – weitere Untersuchungen	99
Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels PedsQL (Soziale Funktion) – weitere Untersuchungen	99
Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels PedsQL (Schulische Funktion) – weitere Untersuchungen.....	100
Tabelle 4-58: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen.....	101
Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen.....	103
Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse nach SOC/PT – weitere Untersuchungen.....	104
Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC/PT – weitere Untersuchungen.....	105
Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt moderate unerwünschte Ereignisse nach SOC/PT – weitere Untersuchungen	105

Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC/PT – weitere Untersuchungen	106
Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses nach SOC/PT – weitere Untersuchungen	106
Tabelle 4-65: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	112
Tabelle 4-66 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PATENT-CHILD	175
Tabelle 4-67 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PATENT-CHILD	188

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	49
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	74
Abbildung 3: Patientenfluss der Studie PATENT-CHILD, Datenschnitt vom 07. März 2020	186

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
6MWD	6-Minute Walking Distance (6-Minuten-Gehstrecke)
AESI	Adverse events of special interest (Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse)
AHF	Angeborener Herzfehler
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BNP	Brain Natriuretic Peptide (Natriuretisches Peptid Typ B)
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CHQ	Child Health Questionnaire
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CSR	Clinical Study Report (Klinischer Studienbericht)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP	Cytochrom P450
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittelagentur)
ERA	Endothelin-Rezeptorantagonist/en
EU-CTR	European Union Clinical Trials Register
FAS	Full Analysis Set
FK	Funktionsklasse/n
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HPAH	Hereditäre pulmonal arterielle Hypertonie
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
ITT	Intention-to-treat
IPAH	Idiopathische pulmonal arterielle Hypertonie
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LTE	Long Term Extension (Langzeit-Verlängerungsstudie)
Max	Maximum
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
Min	Minimum

Abkürzung	Bedeutung
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MSD	MSD Sharp & Dohme GmbH
MTC	Mixed Treatment Comparison
n. a.	Not applicable (nicht zutreffend)
NO	Stickstoffmonoxid
NTproBNP	N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid
P-gp	P-Glykoprotein
PAH	Pulmonal arterielle Hypertonie
PCA	Prostacyclin Analogue (Prostazyklin-Analoga)
PDE	Phosphodiesterase
PDE-5	Phosphodiesterase-Typ-5
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory
PH	Pulmonale Hypertonie
PHS-10	Physical Summary Score (Körperlicher Gesamtscore)
PSS-10	Psychosocial Summary Score (Psychischer Gesamtscore)
PT	Preferred Terms
Q1/Q3	Erstes Quartil/Drittes Quartil
QC	Quality Control (Qualitätskontrolle)
RCT	Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie)
RHC	Right Heart Catheterization (Rechtsherzkatheteruntersuchung)
SAF	Safety Analysis Set
SBD	Systolischer Blutdruck
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SF-10	Short Form Health Survey-10
SF-36	Short Form Health Survey-36
SGB	Sozialgesetzbuch
sGC	Soluble Guanylate Cyclase (Lösliche Guanylatzyklase)
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
STE	Surrogate Threshold Effects

Abkürzung	Bedeutung
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TID	Three-Times-a-Day (dreimal täglich)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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

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

Es wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit der Texte bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern das generische Maskulinum verwendet, das im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich alle Geschlechter (männlich, weiblich, divers) umfasst.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Die Fragestellung dieses Dossiers zur frühen Nutzenbewertung ist die Festlegung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Riociguat, in Kombination mit Endothelin-Rezeptorantagonisten (ERA), für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 50 kg mit pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) der Weltgesundheitsorganisations (World Health Organization, WHO)-Funktionsklassen (FK) II bis III gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT).

Im Rahmen der Beratungsanforderung 2020-B-388 (16.03.2021) legte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) als zVT eine patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapien, des Schweregrades und der Grunderkrankung unter Auswahl folgender Therapien fest:

- Endothelinrezeptor-Antagonisten: Bosentan
- Phosphodiesterase-Hemmer Typ 5: Sildenafil

Seit dem Beratungsgespräch am 16.03.2021 wurden mit Tadalafil und Ambrisentan zwei weitere Arzneimittel im Anwendungsgebiet von Riociguat zugelassen, die aus Sicht der MSD Sharp & Dohme GmbH (im Folgenden als MSD bezeichnet) ebenfalls als zVT in Betracht kommen.

Die zulassungsbegründende Studie für das vorliegende Anwendungsgebiet ist die internationale, multizentrische, einarmige, offene Phase-III-Dosisfindungsstudie PATENT-CHILD.

Die Bewertung erfolgt anhand der patientenrelevanten Endpunkte aus den Dimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse).

Datenquellen

Neben internen Informationssystemen und Datenbanken wurde eine systematische Literaturrecherche anhand verschiedener Datenbanken durchgeführt. Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach relevanten Studien erfolgte in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE sowie in den Datenbanken der „Cochrane Library“. Zudem wurde eine systematische Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR) und im International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)-Suchportal durchgeführt.

Für die in der bibliografischen Literaturrecherche oder Studienregistersuche identifizierte, im vorliegenden Anwendungsgebiet relevante Studie erfolgte zusätzlich eine Suche nach

Ergebnisberichten über das Suchportal der Europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA), der Arzneimittel-Informationssystem (AMIce)-Datenbank des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) sowie auf der Webseite des G-BA.

Anhand der Suche in den herangezogenen Datenquellen konnte die Studie PATENT-CHILD identifiziert werden, die als Grundlage für die vorliegende Nutzenbewertung dient. Bei der PATENT-CHILD Studie handelt es sich um eine internationale, multizentrische, einarmige, offene Phase-III-Dosisfindungsstudie zur Untersuchung der Sicherheit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik von Riociguat im Rahmen einer Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit PAH im Alter von 6 bis < 18 Jahren in den WHO-FK I bis III.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Das im vorliegenden Dossier untersuchte Anwendungsgebiet ergibt sich aus der Zielpopulation, für die Riociguat zugelassen ist, und umfasst die Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 50 kg mit PAH der WHO-FK II bis III.

Die Prüfintervention ist Riociguat in Kombination mit Endothelin-Rezeptorantagonisten (ERA), welche entsprechend dem Titrationsschema der Fachinformation angewandt wurden. Die Vergleichstherapie entspricht, neben der Ergänzung von Tadalafil und Ambrisentan, der vom G-BA festgelegten zVT „patientenindividuelle Therapie“, unter Berücksichtigung insbesondere der Vortherapien, des Schweregrades und der Grunderkrankungen unter Auswahl von Bosentan und Sildenafil.

Es wurde zunächst nach randomisierten kontrollierten Studien (Randomized Controlled Trial, RCT) im Anwendungsgebiet gesucht. Dabei konnte keine relevante Studie identifiziert werden. Es folgte eine Suche nach weiterer Evidenz im Anwendungsgebiet, welche Daten zu patientenrelevanten Endpunkten gemäß § 2 Absatz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2.2) berichtet. Berücksichtigt wurde Evidenz, deren Berichterstattung auf Grundlage einer Vollpublikation oder auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgte mit dem Zweck der ausreichenden Beurteilung der Methodik.

Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen

		Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
Patientenpopulation	E1	Kinder und Jugendliche im Alter von unter 18 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 50 kg mit PAH der WHO FK II bis III	A1	Nicht E1
Intervention	E2	Riociguat in Kombination mit ERA, Dosierung gemäß Fachinformation	A2	Nicht E2
Vergleichstherapie	E3	Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapien, des Schweregrades und der Grunderkrankung unter Auswahl von • Bosentan* • Sildenafil* • Tadalafil • Ambrisentan	A3	Nicht E3
Endpunkte	E4	Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunkts in den Dimensionen: • Mortalität • Morbidität • Lebensqualität • Verträglichkeit	A4	Nicht E4
Studientyp	E5	RCT	A5	Nicht E5
Studiendauer	E6	Keine Einschränkung	A6	n. a.
Publikationstyp	E7	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar)	A7	Nicht E7
*zVT laut G-BA Beratungsanforderung 2020-B-388 ERA: Endothelin-Rezeptorantagonist/en; FK: Funktionsklasse; n. a.: nicht zutreffend; PAH: Pulmonal arterielle Hypertonie; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; WHO: Weltgesundheitsorganisation				

Tabelle 4-2: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien die für Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen

		Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
Patientenpopulation	E1	Kinder und Jugendliche im Alter von unter 18 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 50 kg mit PAH der WHO FK II bis III	A1	Nicht E1
Intervention	E2	Riociguat in Kombination mit ERA, Dosierung gemäß Fachinformation	A2	Nicht E2
Vergleichstherapie	E3	Keine Einschränkung	A3	n. a.
Endpunkte	E4	Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunkts in den Dimensionen: • Mortalität • Morbidität • Lebensqualität • Verträglichkeit	A4	Nicht E4
Studientyp	E5	Alle nicht randomisierten, Studientypen bis zur besten gefundenen Evidenzstufe	A5	Nicht E5
Studiendauer	E6	Keine Einschränkung	A6	n. a.
Publikationstyp	E7	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar)	A7	Nicht E7
ERA: Endothelin-Rezeptorantagonist/en; FK: Funktionsklasse; n. a.: nicht zutreffend; PAH: Pulmonal arterielle Hypertonie; WHO: Weltgesundheitsorganisation				

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

Zur Bewertung der Aussagekraft der eingeschlossenen Studie wurden die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse endpunktübergreifend und endpunktspezifisch beschrieben. Die Angaben zu den Verzerrungsaspekten basierten auf Studienberichten/-protokollen. Die ausführliche Einschätzung der Verzerrungsaspekte für die eingeschlossene Studie ist den Bewertungsbögen in Anhang 4-F zu entnehmen. Das Design und die Methodik der für die Nutzenbewertung relevanten Studie wurden mit Hilfe des TREND-Statements beschrieben und in Anhang 4-E dargestellt. Für die Erstellung des TREND-Statements wurde der entsprechende Studienbericht herangezogen. Der Patientenfluss wurde mittels eines Flow-Charts dargestellt.

Zur Charakterisierung der Studienpopulation wurden sowohl demografische als auch krankheitsspezifische Merkmale betrachtet.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Nutzenbewertung von Riociguat in Kombination mit ERA für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 50 kg mit PAH der WHO-FK II bis III erfolgt basierend auf der pivotalen, einarmigen Phase-III-Studie PATENT-CHILD.

Aufgrund der insgesamt geringen Anzahl an Patienten ($n = 24$) in der Phase-III-Studie PATENT-CHILD kann keine valide Interpretation der Ergebnisse alleinig für die Zulassungspopulation von Patienten ≥ 50 kg (sieben Patienten) erfolgen. Daher werden nachfolgend ausschließlich Ergebnisse für die Gesamtpopulation der Zulassungsstudie dargestellt.

Tabelle 4-3: Zusammenfassende Tabelle der Ergebnisse

Studie PATENT-CHILD Datenschnitt: 07.03.2020		Riociguat N = 24
Mortalität		
Todesfälle		
Patienten mit Ereignis n/N (%)		0/24 (0,0)
Morbidität		
Verbesserung der 6MWD		
N		19
Veränderung gegenüber Baseline zu Woche 24 Mittelwert (SD)		23,0 (68,8)
Klinische Verschlechterung		
Patienten mit Ereignis n/N (%)		2/24 (8,3)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
SF-10		
N		21
PHS-10: Veränderung gegenüber Baseline zu Woche 24, Mittelwert (SD)		5,8 (12,5)
PSS-10: Veränderung gegenüber Baseline zu Woche 24 Mittelwert (SD)		1,1 (6,9)
PedsQL		
N		19
Gesamtscore: Veränderung gegenüber Baseline zu Woche 24, Mittelwert (SD)		3,5 (10,8)
Summenwert der psychischen Gesundheit: Veränderung gegenüber Baseline zu Woche 24, Mittelwert (SD)		4,3 (13,5)

Studie PATENT-CHILD Datenschnitt: 07.03.2020	Riociguat N = 24
Summenwert der psychosozialen Gesundheit: Veränderung gegenüber Baseline zu Woche 24, Mittelwert (SD)	3,1 (11,2)
Physische Funktion: Veränderung gegenüber Baseline zu Woche 24, Mittelwert (SD)	4,3 (13,5)
Emotionale Funktion: Veränderung gegenüber Baseline zu Woche 24, Mittelwert (SD)	0,3 (12,7)
Soziale Funktion: Veränderung gegenüber Baseline zu Woche 24, Mittelwert (SD)	2,1 (12,8)
Schulische Funktion: Veränderung gegenüber Baseline zu Woche 24, Mittelwert (SD)	6,8 (16,8)
Unerwünschte Ereignisse	
Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten, n/N (%)	20/24 (83,3)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, n/N (%)	4/24 (16,7)
Moderate unerwünschte Ereignisse, n/N (%)	7/24 (29,2)
Schwere unerwünschte Ereignisse, n/N (%)	2/24 (8,3)
Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse, n/N (%)	3/24 (12,5)
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Symptomatische Hypotonie, n/N (%)	3/24 (12,5)
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hämoptyse, n/N (%)	1/24 (4,2)
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Knochen und/oder Wachstumsanomalien, n/N (%)	0/24 (0,0)
6MWD: 6-Minuten-Gehstrecke; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; PHS-10: Körperlicher Gesamtscore; PSS-10: Psychischer Gesamtscore; SF-10: Short Form Health Survey-10; SD: Standardabweichung	

In der Studie PATENT-CHILD wurde unter der Behandlung mit Riociguat in Kombination mit ERA nach 24 Wochen eine mittlere Verbesserung der 6-Minuten-Gehstrecken (6-Minute Walking Distance, 6MWD) von 23 Metern erzielt. Lediglich bei zwei von 24 Patienten (8 %) wurde innerhalb der 24-wöchigen Behandlung eine klinische Verschlechterung in Form von Hospitalisierung aufgrund einer Rechtsherzinsuffizienz beobachtet.

Unter der Behandlung mit Riociguat zeigten sich Verbesserungen bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Dies gilt für beide Gesamtscores des Fragebogens Short Form Health Survey-10 (SF-10), sowie für alle drei Summenwerte und alle vier multidimensionalen Skalen des Fragebogens Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL).

Die Kombination aus Riociguat und ERA war dabei gut verträglich. Es traten keine Todesfälle auf, schwerwiegende (vier Patienten, 16,7 %) und schwere unerwünschte Ereignisse (zwei Patienten, 8,3 %) waren selten. Die Behandlung wurde ebenfalls selten aufgrund eines unerwünschten Ereignisses abgebrochen (drei Patienten, 12,5 %). Im Allgemeinen entspricht

das Sicherheitsprofil von Riociguat dem bereits bekannten Sicherheitsprofil bei erwachsenen Patienten, neue Sicherheitssignale sind nicht aufgetreten.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Bei PAH handelt es sich um eine seltene, stark progressive Erkrankung. Der natürliche Krankheitsverlauf bei Kindern mit unbehandelter idiopathischer pulmonal arterieller Hypertonie/hereditärer pulmonal arterieller Hypertonie (IPAH/HPAH) ist meist rasch fortschreitend und tödlich. Historischen Daten zufolge ist von einer medianen Überlebensdauer von 0,8 Jahren nach Diagnosestellung für unbehandelte Kinder mit IPAH auszugehen [1]. Mit der Verfügbarkeit spezifischer PAH-Medikamente hat sich in den letzten Jahren die Prognose von PAH-Patienten deutlich gebessert. Die 5-Jahres-Überlebensrate wird für Kinder mit IPAH unter spezifischer PAH-Therapie mit 72 % angegeben [1]. Dennoch handelt es sich bei der PAH um eine chronisch progressive, unheilbare Erkrankung, die schlussendlich zu Rechtsherzinsuffizienz und Tod führen kann. Da die PAH bislang nicht heilbar ist, zielt die Therapie darauf ab, das Fortschreiten der Erkrankung zu verzögern und die Symptomatik sowie damit verbunden die Lebensqualität zu verbessern [2].

Die Behandlungsmöglichkeiten für Kinder mit PAH sind sehr eingeschränkt. Bisher hat die EMA für das Kindesalter nur die Phosphodiesterase-Typ-5 (PDE-5)-Inhibitoren Sildenafil (ab dem abgeschlossenen 12. Lebensmonat) und Tadalafil (ab 2 Jahren), sowie die beiden ERA Bosentan (ab dem abgeschlossenen 12. Lebensmonat) und Ambrisentan (ab 8 Jahren) zur Therapie der PAH zugelassen. Aufgrund der nur wenigen zur Behandlung der PAH im Kindesalter zugelassenen Wirkstoffe erfolgt die Therapie häufig Off-Label mit Wirkstoffen, die zur Therapie der PAH bei Erwachsenen zugelassen sind.

Riociguat ist der erste klinisch verfügbare Vertreter der Klasse der löslichen Guanylatzyklase (soluble Guanylate Cyclase, sGC)-Stimulatoren. Bei erwachsenen Patienten mit PAH konnte bereits nach zwölf Wochen ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis mit deutlichen Verbesserungen der körperlichen Leistungsfähigkeit, der WHO-FK, der Zeit bis zur klinischen Verschlechterung, hämodynamischen Parametern und der Borg-Dyspnoe-Skala im Vergleich zu Placebo gezeigt werden [3]. Diese kurzzeitigen Verbesserungen blieben auch nach über zwei Jahren erhalten und es zeigten sich keine zusätzlichen Sicherheitssignale [4].

Die Erteilung der Zulassungserweiterung von Riociguat in Kombination mit ERA für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 50 kg mit PAH der WHO-FK II bis III stützt sich auf Daten der einarmigen, offenen Dosisfindungsstudie PATENT-CHILD.

Mortalität

In der Studie PATENT-CHILD verstarb kein Patient. Dieses Ergebnis belegt den hohen medizinischen Nutzen von Riociguat in Kombination mit ERA in der Endpunktkategorie Mortalität bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren.

Morbidität

Unter der Behandlung mit Riociguat in Kombination mit ERA wurde nach 24 Wochen eine Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit erzielt. Diese konnte über eine mittlere Verbesserung der 6MWD von 23 Metern gezeigt werden. Zudem traten unter der Behandlung mit Riociguat in Kombination mit ERA in nur wenigen Fällen schwerwiegende Symptome auf. So wurde lediglich bei zwei von 24 Patienten (8 %) eine klinische Verschlechterung in Form von Hospitalisierung aufgrund einer Rechtsherzinsuffizienz beobachtet. Diese Ergebnisse belegen den hohen medizinischen Nutzen von Riociguat in Kombination mit ERA in der Endpunktkategorie Morbidität bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Unter der Behandlung mit Riociguat in Kombination mit ERA zeigten sich Verbesserungen in der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität. Dies gilt sowohl für den körperlichen und den psychischen Gesamtscore des Fragebogens SF-10, sowie für alle drei Summenwerte (Gesamtscore, Summenwert der physischen- und Summenwert der psychosozialen Gesundheit) und alle vier multidimensionalen Skalen (physische-, emotionale-, soziale- und schulische Funktion) des Fragebogens PedsQL. Diese Ergebnisse belegen den hohen medizinischen Nutzen von Riociguat in Kombination mit ERA in der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren.

Unerwünschte Ereignisse

Die Studie PATENT-CHILD belegt die Sicherheit und Verträglichkeit von Riociguat in Kombination mit ERA. Es traten keine Todesfälle auf. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bei vier Patienten (16,7 %), moderate unerwünschte Ereignisse bei sieben Patienten (29,2 %) und schwere unerwünschte Ereignisse bei zwei Patienten (8,3 %) auf. Die Behandlung wurde von drei Patienten (12,5 %) aufgrund unerwünschter Ereignisse abgebrochen. Das Sicherheitsprofil entspricht im Allgemeinen dem bereits bekannten Sicherheitsprofil bei erwachsenen Patienten und es sind keine neuen Sicherheitssignale aufgetreten. Diese Ergebnisse belegen den hohen medizinischen Nutzen von Riociguat in Kombination mit ERA in der Endpunktkategorie unerwünschte Ereignisse bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren.

Schlussfolgerung

Mit Riociguat in Kombination mit ERA, steht nun auch für Kinder und Jugendliche im Alter von unter 18 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 50 kg der WHO-FK II bis III eine neue Therapieoption zur Behandlung einer PAH zur Verfügung.

Aufgrund der Seltenheit dieser stark progredienten Erkrankung, gibt es nur sehr wenige klinische Studien bei Kindern mit PAH. Die Ergebnisse der Studie PATENT-CHILD zeigen, dass Riociguat in Kombination mit ERA einen hohen medizinischen Nutzen aufweist. Die verfügbaren Sicherheitsdaten zeigen ein vergleichbares Profil wie bei erwachsenen Patienten, was auf die Wirkungsweise von Riociguat bzw. die zugrunde liegende Krankheit zurückzuführen ist. Eine Extrapolation der Wirksamkeit von Riociguat auf pädiatrische

Patienten wird somit durch die Ähnlichkeiten in der Pathologie und Pharmakokinetik unterstützt.

Die erteilte Zulassung von Riociguat durch die EMA belegt, dass die präsentierte Studie die regulatorischen Anforderungen für pädiatrische Studien in dieser Indikation umfassend erfüllt und ein einarmiges Studiendesign adäquat ist, um Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet zu bewerten.

Der in der Studie PATENT-CHILD in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse gezeigte hohe medizinische Nutzen entspricht einem bedeutsamen Zusatznutzen, der aufgrund des nichtvergleichenden Studiendesigns nicht quantifiziert werden kann. Aus diesem Grund wird in der Gesamtschau für Riociguat in Kombination mit ERA ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** abgeleitet.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

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

Die Fragestellung dieses Dokuments zur frühen Nutzenbewertung ist die Festlegung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Riociguat in Kombination mit ERA, für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 50 kg mit PAH der WHO-FK II bis III gegenüber der zVT

- **Patientenpopulation**

Riociguat (Adempas®), in Kombination mit ERA, ist für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 50 kg mit PAH der WHO-FK II bis III zugelassen.

- **Intervention**

Die empfohlene Anfangsdosis für erwachsene Patienten und Kinder und Jugendliche im Alter von 6 Jahren oder älter mit einem Körpergewicht ≥ 50 kg beträgt 1 mg dreimal täglich für 2 Wochen. Die Dosistitration von Riociguat ist auf Grundlage des systolischen Blutdrucks des Patienten und der allgemeinen Verträglichkeit vorzunehmen und liegt im Ermessen des behandelnden Arztes. Wenn der systolische Blutdruck in der Altersgruppe der 6 bis < 12-Jährigen bei ≥ 90 mmHg bzw. in der Altersgruppe der 12 bis < 18-Jährigen bei ≥ 95 mmHg liegt und der Patient keine Anzeichen oder Symptome einer Hypotonie aufweist, sollte die Dosierung alle 2 Wochen um 0,5 mg bis zu einer Maximaldosis von 2,5 mg 3-mal täglich erhöht werden.

Wenn der systolische Blutdruck unter diese vorgegebenen Werte fällt, sollte die Dosierung beibehalten werden, sofern der Patient keine Anzeichen oder Symptome einer Hypotonie aufweist. Wenn der systolische Blutdruck zu irgendeiner Zeit während der Dosistitrationsphase unter die vorgegebenen Werte fällt oder der Patient Anzeichen und Symptome einer Hypotonie zeigt, sollte die gegenwärtige Dosis um 0,5 mg 3-mal täglich verringert werden.

- **Vergleichstherapie**

Die Vergleichstherapie entspricht, neben den aus Sicht von MSD vorgenommenen Ergänzungen von Tadalafil und Ambrisentan, welche nach der G-BA Beratung am 16.03.2021 zugelassen worden sind, der vom G-BA festgelegten zVT „patientenindividuelle Therapie“, unter Berücksichtigung insbesondere der Vortherapien, des Schweregrades und der Grunderkrankungen unter Auswahl von:

- Endothelinrezeptor-Antagonisten: Bosentan
- Phosphodiesterase-Hemmer Typ 5: Sildenafil.

- **Endpunkte**

Die Bewertung erfolgt hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte der Dimensionen Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit (siehe Abschnitt 4.2.5.2).

- **Studientypen**

Die Bewertung des medizinischen Nutzens/Zusatznutzens erfolgt auf der höchsten verfügbaren Evidenzstufe.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde sowohl nach direkt vergleichenden Studien von Riociguat mit der zVT als auch nach weiterer verfügbarer Evidenz gesucht.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Das im vorliegenden Dossier untersuchte Anwendungsgebiet ergibt sich aus der Zielpopulation, für die Riociguat zugelassen ist, und umfasst die Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 50 kg mit PAH der WHO-FK II bis III.

Die Prüfintervention ist Riociguat in Kombination mit ERA, welche entsprechend dem Titrationsschema der Fachinformation angewandt wurden. Die Vergleichstherapie entspricht, neben der Ergänzung von Tadalafil und Ambrisentan, der vom G-BA festgelegten zVT „patientenindividuelle Therapie“, unter Berücksichtigung insbesondere der Vortherapien, des Schweregrades und der Grunderkrankungen unter Auswahl von Bosentan und Sildenafil.

Es wurde zunächst nach RCT im Anwendungsgebiet gesucht. Dabei konnte keine relevante Studie identifiziert werden. Es folgte eine Suche nach weiterer Evidenz im Anwendungsgebiet, welche Daten zu patientenrelevanten Endpunkten gemäß § 2 Absatz 3 der AM-NutzenV (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2.2) berichtet. Berücksichtigt wurde Evidenz, deren Berichterstattung auf Grundlage einer Vollpublikation oder auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgte mit dem Zweck der ausreichenden Beurteilung der Methodik.

Tabelle 4-4: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen

		Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
Patientenpopulation	E1	Kinder und Jugendliche im Alter von unter 18 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 50 kg mit PAH der WHO FK II bis III	A1	Nicht E1
Intervention	E2	Riociguat in Kombination mit ERA, Dosierung gemäß Fachinformation	A2	Nicht E2
Vergleichstherapie	E3	Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapien, des Schweregrades und der Grunderkrankung unter Auswahl von • Bosentan* • Sildenafil* • Tadalafil • Ambrisentan	A3	Nicht E3
Endpunkte	E4	Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunkts in den Dimensionen: • Mortalität • Morbidität • Lebensqualität • Verträglichkeit	A4	Nicht E4
Studientyp	E5	RCT	A5	Nicht E5
Studiendauer	E6	Keine Einschränkung	A6	n. a.
Publikationstyp	E7	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar)	A7	Nicht E7
*zVT laut Beratungsanforderung 2020-B-388 ERA: Endothelin-Rezeptorantagonist/en; FK: Funktionsklasse; n. a.: nicht zutreffend; PAH: Pulmonal arterielle Hypertonie; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; WHO: Weltgesundheitsorganisation				

Tabelle 4-5: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen

		Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
Patientenpopulation	E1	Kinder und Jugendliche im Alter von unter 18 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 50 kg mit PAH der WHO FK II bis III	A1	Nicht E1
Intervention	E2	Riociguat in Kombination mit ERA, Dosierung gemäß Fachinformation	A2	Nicht E2
Vergleichstherapie	E3	Keine Einschränkungen	A3	n. a.
Endpunkte	E4	Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunkts in den Dimensionen: • Mortalität • Morbidität • Lebensqualität • Verträglichkeit	A4	Nicht E4
Studientyp	E5	Alle nicht randomisierten, Studientypen bis zur besten gefundenen Evidenzstufe	A5	Nicht E5
Studiendauer	E6	Keine Einschränkung	A6	n. a.
Publikationstyp	E7	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar)	A7	Nicht E7
ERA: Endothelin-Rezeptorantagonist/en; FK: Funktionsklasse; n. a.: nicht zutreffend; PAH: Pulmonal arterielle Hypertonie; WHO: Weltgesundheitsorganisation				

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

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

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

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

Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach relevanten Studien erfolgte in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials“ (CENTRAL). Die für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategien wurden in Blöcken getrennt nach Indikation, Intervention und Studientyp aufgebaut. Für die Einschränkung nach Studientyp (RCT) wurde für die Datenbanken EMBASE und MEDLINE der Filter nach Wong zur Optimierung von Genauigkeit und Sensitivität verwendet [5]. Die Suchstrategie für CENTRAL wurde hinsichtlich des Studientyps nicht eingeschränkt. Es wurden keine Jahreseinschränkungen und Einschränkungen hinsichtlich der Sprache vorgenommen. Für die Suche in der MEDLINE-, EMBASE- und CENTRAL Datenbank wurde die OVID-Plattform bzw. die Webseite der Cochrane Library verwendet.

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

Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A1 dokumentiert.

Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach relevanter Evidenz erfolgte in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE sowie in den Datenbanken der „Cochrane Library“ (Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR: Cochrane Reviews, Cochrane Protocols, Editorials), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Special Collections, Cochrane Clinical Answers). Die für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategien wurden in Blöcken getrennt nach Indikation und Intervention aufgebaut. Es wurden keine Jahreseinschränkungen und Einschränkungen hinsichtlich der Sprache oder des Studientyps vorgenommen. Für die Suche in den MEDLINE-, EMBASE- und den Cochrane-Datenbanken wurde die OVID-Plattform bzw. die Cochrane Library verwendet.

Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen sind in Abschnitt 4.3.2.3.1.2 beschrieben.

Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A4 dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte

Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

Die Suchen nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien erfolgte in den folgenden Studienregistern mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie:

- ClinicalTrials.gov
- EU-CTR
- ICTRP

Es wurden keine Jahreseinschränkungen vorgenommen. Die Ergebnisse der Suche nach RCT sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 und diejenigen nach weiteren Untersuchungen in Abschnitt 4.3.2.3.1.3 beschrieben.

Die Suchstrategien und die Anzahl der Treffer sind in Anhang 4-B1 (RCT) bzw. in Anhang 4-B4 (weitere Untersuchungen) dokumentiert.

Für die in der bibliografischen Literaturrecherche oder Studienregistersuche identifizierten, im vorliegenden Anwendungsgebiet relevanten Studien erfolgte zusätzlich eine Suche nach Ergebnisberichten über das Suchportal der EMA und der AMIce-Datenbank des BfArM.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Webseite des G-BA wurde mittels des Suchfelds nach allen Namen und Nummern der bereits zuvor als relevant identifizierten Studie PATENT-CHILD durchsucht. Hierbei wurden alle Treffer bei „Suchbegriffen gefunden in:“ auf Relevanz geprüft und gegebenenfalls im Volltext gesichtet. Die Ergebnisse der Suche sind in Abschnitt 4.3.1.1.4 sowie in Abschnitt 4.3.2.3.1.4 dargestellt.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Selektion relevanter Publikationen aus den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche

Zwei Reviewer bewerteten unabhängig voneinander, ob die identifizierten Publikationen die in Abschnitt 4.2.2 gelisteten Einschlusskriterien erfüllen und somit relevant für die vorliegende Fragestellung sind. Diese Bewertung erfolgte in zwei Schritten:

- 1) Sichtung des Titels und – sofern vorhanden – des Abstracts aller identifizierter Publikationen
- 2) Sichtung des Volltextes der nach Selektionsschritt 1 verbleibenden Publikationen.

Diskrepanzen zwischen den Reviewern wurden durch Diskussion aufgelöst; wenn nötig wurde ein dritter Reviewer in die Diskussion miteinbezogen. Der Selektionsprozess wurde elektronisch dokumentiert. Die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Publikationen aus der bibliografischen Literaturrecherche wurden mit Ausschlussgrund in Anhang 4-C1 (RCT) bzw. in Anhang 4-C4 (weitere Untersuchungen) dokumentiert.

Selektion relevanter Studien aus den Ergebnissen der Studienregisterrecherche

Die aus den Recherchen in den Studienregistern identifizierten Studien wurden ebenfalls von zwei unabhängigen Reviewern anhand der zuvor festgelegten Kriterien (siehe Abschnitt 4.2.2) auf ihre Relevanz hin bewertet. Diskrepanzen zwischen den beiden Reviewern wurden durch Diskussion aufgelöst; wenn nötig, wurde ein dritter Reviewer in die Diskussion miteinbezogen. Die als relevant erachteten Studien wurden dem Studienpool zugeführt. Der Selektionsprozess wurde elektronisch dokumentiert. Die durch die Studienregistersuchen identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien, wurden mit Ausschlussgrund in Anhang 4-D1 (RCT) bzw. in Anhang 4-D4 (weitere Untersuchungen) dokumentiert.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgte anhand der Kriterien der Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten gemäß Anhang 4-F – soweit zutreffend für die eingeschlossene einarmige, nicht kontrollierte Studie.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

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

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

³ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Es wurden keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Riociguat in dem relevanten Anwendungsgebiet identifiziert. Das Design und die Methodik der eingeschlossenen pivotalen einarmigen Studie wird (anhand der Anforderungen nach TREND inklusive von Flow-Charts) in Anhang 4-E beschrieben.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgte auf der Grundlage der offenen, einarmigen, multizentrischen Studie PATENT-CHILD. Das Ziel der Studie war die Untersuchung der Sicherheit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik von Riociguat im Rahmen einer Behandlung

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

von Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis < 18 Jahren mit PAH in den WHO-FK I bis III.

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

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Die vollständigen Patientencharakteristika der eingeschlossenen Studie PATENT-CHILD werden in Tabelle 4-39 dargestellt.

4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte

Der Nutzen eines Arzneimittels ist gemäß Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA, 5. Kapitel, 1. Abschnitt, § 3 „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ [6].

Die folgende Tabelle 4-6, bietet eine Übersicht sämtlicher im Dossier berichteten Endpunkte sowie deren Zuordnung zu den Endpunktkategorien. Die Patientenrelevanz der einzelnen Endpunkte ist nachfolgend zur Tabelle näher erläutert.

Tabelle 4-6: Übersicht zu den Endpunktkategorien und Endpunkten

Endpunktkategorien	Patientenrelevante Endpunkte
Mortalität	• Todesfälle
Morbidität	• Verbesserung der 6MWD • Klinische Verschlechterung
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	• SF-10 Fragebogen • PedsQL Fragebogen
Unerwünschte Ereignisse	• Unerwünschte Ereignisse gesamt ○ Moderate unerwünschte Ereignisse ○ Schwere unerwünschte Ereignisse • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse • Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse^{a, b} • Unerwünschte Ereignisse nach SOC/PT^a ○ Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC/PT)^c ○ Moderate unerwünschte Ereignisse (SOC/PT)^c ○ Schwere unerwünschte Ereignisse (SOC/PT)^c ○ Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC/PT)^c ○ Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (SOC/PT)^c

Endpunktkategorien	Patientenrelevante Endpunkte
a: Diese Endpunkte werden in der vorliegenden Nutzenbewertung ergänzend dargestellt b: Folgende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse wurden im Studienprotokoll definiert: „Symptomatische Hypotonie“, „Hämoptyse“, „Knochen und/oder Wachstumsanomalien“ c: Schwellenwerte zur Darstellung der unerwünschten Ereignisse auf SOC/PT-Ebene finden sich in Tabelle 4-7. 6MWD: 6-Minuten-Gehstrecke; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; PT: Preferred Term; SF-10: Short Form Health Survey-10; SOC: Systemorganklasse	

Mortalität

Todesfälle

Nach § 3 Absatz 1 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“[6].

Entsprechend ist die Mortalität als patientenrelevanter Endpunkt im Sinne der VerfO des G-BA anzusehen.

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

Morbidität

Verbesserung der 6-Minuten-Gehstrecke (6-Minute Walking Distance, 6MWD)

Beim 6-Minuten-Gehtest handelt sich um ein standardisiertes und etabliertes Testverfahren, welches zur Messung der körperlichen Leistungsfähigkeit bzw. der körperlichen Fitness entwickelt wurde [7]. In der Studie PATENT-CHILD wurde der Test nach den Vorgaben der American Thoracic Society von geschultem klinischen Studienpersonal durchgeführt [7]. Die Patienten wurden angehalten, innerhalb von 6 Minuten so viel Wegstrecke wie möglich durch Gehen zurückzulegen. Die zurückgelegte Strecke wurde nach Ablauf der 6 Minuten in Metern erfasst. Der 6-Minuten-Gehtest wurde zu Baseline und zu Woche 24 (Visite 9) durchgeführt und die Änderung bis zu Woche 24 (Visite 9) im Vergleich zum Ausgangswert (Baseline) dargestellt.

Die 6MWD ist als Maß für die aktuelle körperliche Leistungsfähigkeit der Patienten von Bedeutung und steht als solche in Verbindung mit den täglichen Aktivitäten der Patienten. Gerade für generell körperlich sehr aktive Kinder stellen Beeinträchtigungen in der körperlichen Leistungsfähigkeit große Probleme dar. Im Versorgungsalltag in Deutschland wird die 6MWD in Übereinstimmung mit der europäischen Leitlinie als Verlaufsparmeter empfohlen [8]. Entsprechend wurde die 6MWD vom G-BA zur Bewertung der Leistungsfähigkeit als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt [9, 10].

Nach § 3 Absatz 1 des 5. Kapitels der Verfo des G-BA ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ [6].

Entsprechend ist die 6MWD als patientenrelevanter Endpunkt im Sinne der Verfo des G-BA anzusehen.

Klinische Verschlechterung

Der kombinierte Endpunkt Klinische Verschlechterung setzt sich aus Endpunkten verschiedener Endpunktkategorien (Mortalität und Morbidität) zusammen:

Mortalität:

- 1) Tod

Morbidität:

- 2) Hospitalisierung wegen Rechtsherzinsuffizienz
- 3) Lungentransplantation
- 4) Potts-Anastomose und Atrioseptostomie
- 5) Verschlechterung der PAH-Symptome, die entweder:
 - Eine Erhöhung der WHO-FK im Vergleich zum Ausgangswert, oder
 - Auftreten/Verschlechterung der Symptome einer Rechtsherzinsuffizienz und Notwendigkeit einer zusätzlichen PAH-Therapie umfassten

Dieser kombinierte Endpunkt wird ebenfalls von der EMA für klinische Studien empfohlen, wobei explizit die unter 1, 2 und 5 genannten Endpunktkomponenten vorgeschlagen werden [11].

Die Patientenrelevanz der Mortalität ergibt sich unmittelbar aus dem 5. Kapitel § 3 Absatz 1 Verfo des G-BA [6].

Entsprechend den allgemeinen Methoden des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wird unter patientenrelevant verstanden „wie ein Patient fühlt, seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob er überlebt“ [12]. Eine Hospitalisierung an sich ist bereits ein patientenrelevantes Ereignis, da dieses Ereignis wegen der Verschlechterung des Gesundheitszustands eine belastende Situation für den Patienten darstellt und ihn in der Wahrnehmung seiner üblichen Aktivitäten und Funktionen eingeschränkt.

Lungentransplantationen sowie Atrioseptostomien sind mit erheblichen Risiken behaftete Eingriffe und als solche patientenrelevant [2].

Die WHO-FK wird zum einen in der EMA-Leitlinie als Endpunkt für klinische Studien im Bereich der PAH empfohlen [11]. In der Analyse eines PAH-Registers konnte die WHO-FK als eine Variable identifiziert werden, die eng mit dem Mortalitätsrisiko verknüpft ist [13]. Des Weiteren stellt die WHO-FK im deutschen Versorgungsalltag einen gebräuchlichen Parameter dar und ist eine Grundlage für die Therapiezieldefinition [14]. Auch dient sie in Übereinstimmung mit der europäischen Leitlinie als Verlaufsparemeter, der die Morbidität der Patienten direkt widerspiegelt [8].

Eine Verschlechterung der Symptome einer Rechtsherzinsuffizienz und die Notwendigkeit einer zusätzlichen PAH-Therapie sind beides Indikatoren für eine weitergehende Behandlungsbedürftigkeit, die als solche patientenrelevant ist.

Somit wird die Patientenrelevanz des kombinierten Endpunktes „Klinische Verschlechterung“ durch die Patientenrelevanz seiner einzelnen Komponenten unterstrichen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Krankheitsbedingte und therapiebedingte Symptome, mentale Gesundheitsprobleme sowie soziale Aspekte stellen bei Patienten mit einer PAH eine große Belastung dar, die sich negativ auf die Lebensqualität und den Krankheitsverlauf auswirkt [15].

Von der EMA wird empfohlen, die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in Studien mit PAH-Patienten als sekundären Endpunkt zu erheben [11]. Die Patientenrelevanz der Lebensqualität ergibt sich unmittelbar aus dem 5. Kapitel § 3 Absatz 1 VerfO des G-BA [6].

In der PATENT-CHILD Studie wurden zwei Fragebögen zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität eingesetzt. Diese sind im Folgenden beschrieben.

Short Form Health Survey-10 (SF-10)

Der Gesundheitsfragebogen SF-10 ist ein von den Eltern ausgefüllter Fragebogen zur Beurteilung körperlicher und psychosozialer Aspekte der Gesundheit von Kindern im Alter von 5-18 Jahren. Dieser Fragebogen leitet sich vom Short Form Health Survey-36 (SF-36) ab und wurde speziell für Kinder entwickelt [16]. Die Items wurden aus dem Child Health Questionnaire (CHQ) adaptiert und beziehen sich auf die letzten vier Wochen.

Der Fragebogen besteht aus neun Items, wobei Item 2 Einschränkungen während zwei verschiedener Aktivitäten abfragt. Hierbei werden zwei Scores abgebildet:

- Körperlicher Gesamtscore (Physical Summary Score, PHS-10): Items 1, 2a, 2b, 3 und 5
- Psychischer Gesamtscore (Psychosocial Summary Score, PSS-10): Items 4, 6, 7, 8 und 9.

Höhere Werte stellen eine bessere Lebensqualität dar.

Der Fragebogen wurde zu Beginn der Studie (Visite 0) und zu Woche 24 (Visite 9) erhoben. Bei Patienten, die die Behandlung abbrachen (nach Visite 1 und vor Visite 9) wurde der Fragebogen bei der Visite zum Behandlungsende ausgefüllt.

Nach § 3 Absatz 1 des 5. Kapitels der Verfo des G-BA ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ [6].

Entsprechend ist der SF-10-Fragebogen als patientenrelevanter Endpunkt im Sinne der Verfo des G-BA anzusehen.

Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)

Der PedsQL (Version 4.0) ist ein validiertes und zuverlässiges Instrument zur Erfassung der Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen mit chronischen Erkrankungen [17]. Er besteht aus vier multidimensionalen Skalen: physische Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion und schulische Funktion mit insgesamt 23 Items und drei Summenwerten: Gesamtscore, Summenwert der physischen Gesundheit, Summenwert der psychosozialen Gesundheit. In Abhängigkeit vom Alter der Testperson wurden unterschiedliche Versionen des PedsQL-Kernmoduls für die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität eingesetzt: Der Kleinkind-Fragebogen für 5-7-Jährige, der Kinder-Fragebogen für 8-12-Jährige sowie der Teenager-Fragebogen für 13-18-Jährige. Die Fragebögen wurden von den Kindern und Jugendlichen selbst beantwortet [18].

Die Bewertung einzelner Fragen erfolgt auf einer 5-Punkte-Skala von 0 (nie ein Problem) bis 4 (fast immer ein Problem). Die Werte werden umgekehrt und durch lineare Transformation in eine Skala von 0-100 umgewandelt, so dass höhere Werte einer höheren Lebensqualität entsprechen [17, 19]. Um die Benutzerfreundlichkeit für die Selbsteinschätzung des Kleinkindes (Alter 5-7 Jahre) weiter zu erhöhen, wurde die Antwortskala auf eine 3-Punkte-Skala vereinfacht (0: überhaupt kein Problem; 2: manchmal ein Problem; 4: großes Problem), wobei jede Antwortmöglichkeit auf einer Skala mit glücklichen bis traurigen Gesichtern bildlich dargestellt ist.

Wenn mehr als 50 % der Items einer Skala vorhanden waren, wurden die fehlenden Items anhand des Mittelwerts der vorhandenen Items dieser Skala imputiert. Wenn jedoch mehr als 50 % der Items in einer Skala fehlten, wurde der Skalenwert nicht berechnet.

Der Fragebogen wurde zu Beginn der Studie (Visite 0) und zu Woche 24 (Visite 9) erhoben. Bei Patienten, die die Behandlung abbrachen (nach Visite 1 und vor Visite 9) wurde der Fragebogen bei der Visite zum Behandlungsende ausgefüllt.

Nach § 3 Absatz 1 des 5. Kapitels der Verfo des G-BA ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ [6].

Entsprechend ist der PedsQL-Fragebogen als patientenrelevanter Endpunkt im Sinne der Verfo des G-BA anzusehen.

Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse)

Nach § 3 Absatz 1 des 5. Kapitels der Verfo des G-BA ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ [6].

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

Im vorliegenden Dossier werden die Kategorien Unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse dargestellt. Des Weiteren werden unerwünschte Ereignisse nach SOC/PT und unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Symptomatische Hypotonie, Hämoptyse, Knochen und/oder Wachstumsanomalien) berichtet. Die Schwellenwerte zur Darstellung der unerwünschten Ereignisse auf SOC/PT-Ebene sind in Tabelle 4-7 dargestellt.

4.2.5.2.3 Verwendete statistische Methodik

Für den Endpunkt „Todesfälle“ wird die Anzahl an Patienten mit Ereignis berichtet.

Für den Endpunkt „Klinische Verschlechterung“ werden die Anzahl und der Anteil an Patienten mit Ereignis gezeigt.

Für die Verbesserung der 6MWD sowie für die patientenberichteten Endpunkte zur Lebensqualität (SF-10, PedsQL) wird jeweils eine deskriptive Übersicht der Änderung des Ausgangswerts (Baseline) gegenüber Woche 24 dargestellt. Hierzu werden für den Ausgangswert und für die Änderung bis Woche 24 der Mittelwert (inklusive Standardabweichung [Standard Deviation, SD]), der Median, sowie Minimum und Maximum zum jeweiligen Zeitpunkt tabellarisch dargestellt.

Folgende Scores werden für die verwendeten Fragebögen dargestellt:

- SF-10: Körperlicher Gesamtscore (PHS-10) und psychischer Gesamtscore (PSS-10)
- PedsQL: Gesamtscore, Summenwert der physischen Gesundheit, Summenwert der psychosozialen Gesundheit, physischen Funktion, emotionalen Funktion, sozialen Funktion, schulischen Funktion

Die Darstellung der unerwünschten Ereignisse erfolgt ebenfalls deskriptiv über die Anzahl und den Anteil an Patienten, bei denen ein Ereignis auftrat. Unerwünschte Ereignisse werden

gegliedert nach SOC/PT dargestellt, wenn sie die unter Tabelle 4-7 genannten Inzidenzkriterien erfüllen.

Tabelle 4-7: Systematik zur Darstellung der Verträglichkeitsendpunkte (Unerwünschte Ereignisse gegliedert nach SOC/PT)

Endpunkte	Darstellung der SOC bzw. PT (Kriterium)
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC/PT)	Ereignisse bei mindestens 10 % der Patienten ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC/PT) und Moderate unerwünschte Ereignisse (SOC/PT) und Schwere unerwünschte Ereignisse (SOC/PT)	Ereignisse bei mindestens 5 % der Patienten ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten
Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (SOC/PT)	Ereignisse bei > 0 % der Patienten
PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse	

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2015: 25-27.

linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g , als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7,5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p -Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

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

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

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

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

Auf die Darstellung von Sensitivitätsanalysen wird im vorliegenden Dossier verzichtet.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

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

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Subgruppenanalysen zur Identifizierung potenzieller Effektmodifikatoren können mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufdecken. Aufgrund des nicht-vergleichenden Designs der Studie PATENT-CHILD sind Interaktionstests nicht durchführbar. Zudem sind Subgruppenanalysen bei kleinen Stichproben von geringer Aussagekraft. Bei der Studienpopulation von 24 Patienten kann keine valide Interpretation der Ergebnisse erfolgen, weshalb auf Subgruppenanalysen verzichtet wird. Aus diesem Grund wird auch auf die Beschreibung der Methodik von Subgruppenanalysen verzichtet.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWiG_GMDs_IBS_DR.pdf.

⁹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*

¹² Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.

¹⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909

¹⁵ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Da für die Beurteilung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Riociguat nur eine einarmige Studie identifiziert werden konnte, wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt. In die entsprechenden Abschnitte wird „nicht zutreffend“ eingetragen.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
Es wurde keine relevante RCT im zu bewertenden Anwendungsgebiet von Riociguat identifiziert.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Im zu bewertenden Anwendungsgebiet von Riociguat liegen keine RCT vor, an denen der pharmazeutische Unternehmer finanziell beteiligt ist. Stand: 03.04.2023

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-8 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend.	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach

Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

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

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

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

Die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene systematische bibliografische Literaturrecherche wurde am 03.04.2023 in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE auf der OVID-Plattform und am 03.04.2023 in CENTRAL über die Webseite der Cochrane Library durchgeführt.

Die Suche nach RCT mit Riociguat ergab insgesamt 33 Treffer. Nach automatisiertem und händischem Ausschluss der Duplikate ($n = 7$) wurden die verbleibenden 26 Publikationen gemäß der in Abschnitt 4.2.2 definierten Einschlusskriterien (Tabelle 4-1) von zwei Personen unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz gesichtet. Basierend auf den Informationen aus Titel und – soweit vorhanden – Abstracts wurden alle 26 Publikationen als nicht relevant eingestuft und ausgeschlossen.

Die Suchstrategien samt Trefferzahlen sind in Anhang 4-A1 angegeben.

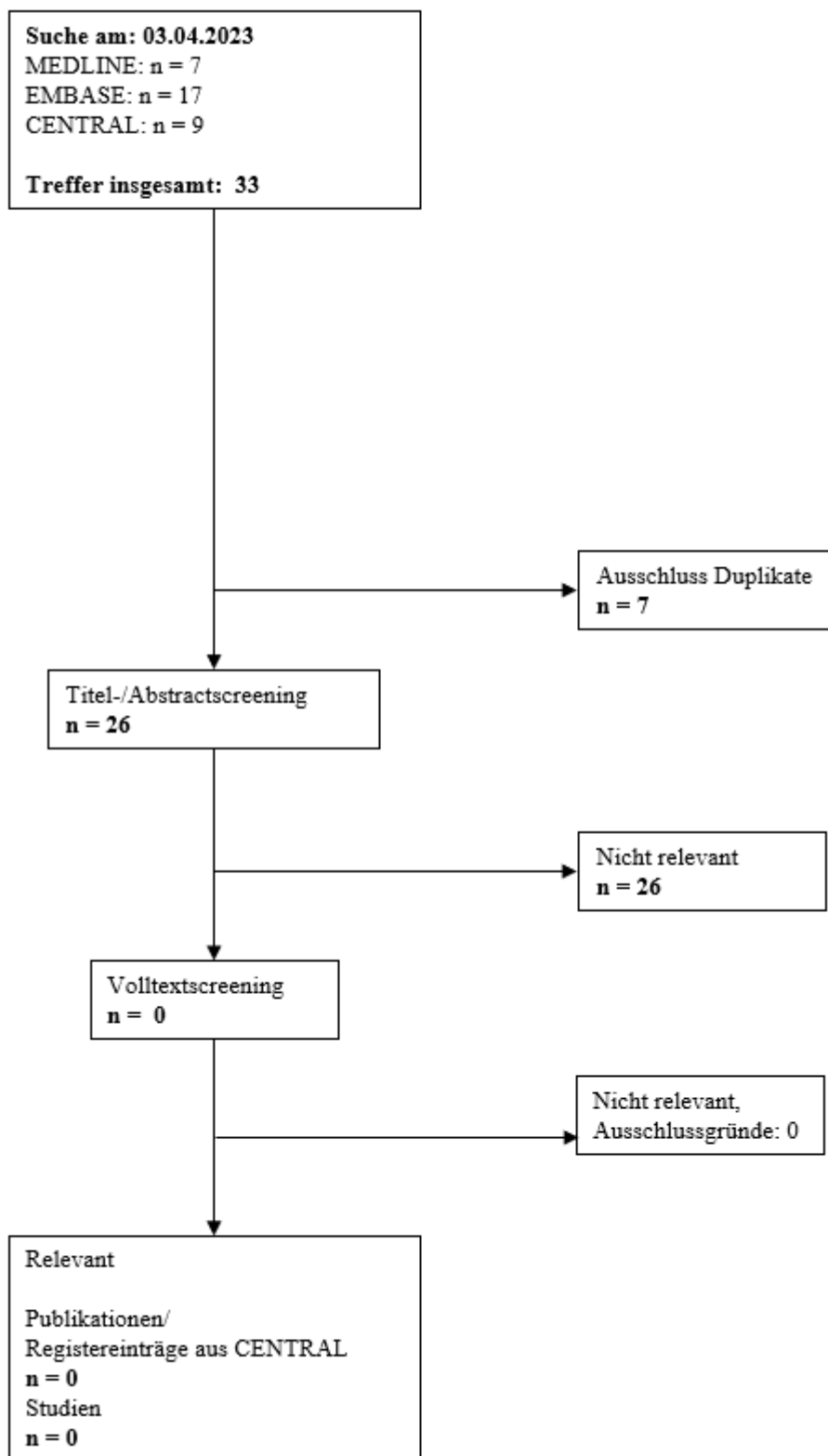


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-8) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Es wurde keine relevante RCT im zu bewertenden Anwendungsgebiet von Riociguat identifiziert.				
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche erfolgte am 03.04.2023 in den in Abschnitt 4.2.3.3 genannten, öffentlich zugänglichen Studienregistern. Die identifizierten Studien wurden von zwei Personen unabhängig voneinander gemäß den in Abschnitt 4.2.2 definierten Einschlusskriterien (Tabelle 4-1) auf ihre Relevanz bewertet.

Es wurde keine relevante RCT im zu bewertenden Anwendungsgebiet von Riociguat identifiziert.

Die Suchstrategien samt Trefferzahlen sind in Anhang 4-B1 angegeben. Die ausgeschlossenen Studien sind in Anhang 4-D1 unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes aufgeführt.

Da keine relevante RCT im zu bewertenden Anwendungsgebiet von Riociguat identifiziert wurde, wurde keine Suche über das Suchportal der EMA und die Datenbank AMice durchgeführt.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-8) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-11: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Es wurde keine relevante RCT im zu bewertenden Anwendungsgebiet von Riociguat identifiziert.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Da keine relevante RCT im zu bewertenden Anwendungsgebiet von Riociguat identifiziert wurde, wurde keine Suche nach Studien auf der Webseite des G-BA durchgeführt.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich

zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
Es wurde keine relevante RCT im zu bewertenden Anwendungsgebiet von Riociguat identifiziert.						
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Es wurde keine relevante RCT im zu bewertenden Anwendungsgebiet von Riociguat identifiziert.						

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

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
Es wurde keine relevante RCT im zu bewertenden Anwendungsgebiet von Riociguat identifiziert.			

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrecher, Studienabbrecher, weitere Basisdaten projektabhängig
Es wurde keine relevante RCT im zu bewertenden Anwendungsgebiet von Riociguat identifiziert.				

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

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

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppeneinteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Es wurde keine relevante RCT im zu bewertenden Anwendungsgebiet von Riociguat identifiziert.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Es wurde keine relevante RCT im zu bewertenden Anwendungsgebiet von Riociguat identifiziert.					

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von

und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)

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

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird

davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.
6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).
7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen

durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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

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

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

Tabelle 4-18: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
	Nicht zutreffend.

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

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

Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-20: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Nicht zutreffend.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum

einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmotifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.

¹⁶ unbesetzt

- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-21: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Nicht zutreffend.						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-22 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-22: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Nicht zutreffend.						
k.A.: keine Angabe.						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur

Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Es wurde keine relevante RCT im zu bewertenden Anwendungsgebiet von Riociguat identifiziert.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-23: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

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

Tabelle 4-24: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-25: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
	Nicht zutreffend.

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

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

Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
						Nicht zutreffend.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-27: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
	Nicht zutreffend.

Nicht zutreffend.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-28: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
Nicht zutreffend.						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-29: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-30: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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

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

Tabelle 4-31: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend.				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche weitere Untersuchungen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und

durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-32: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
PATENT-CHILD	ja	ja	24-wöchige Hauptphase abgeschlossen, optionale LTE-Phase laufend	Behandlung 24 Wochen: Titrationsphase 8 Wochen, Erhaltungsphase 16 Wochen, Nachbeobachtung 60 Tage (± 8) Optionale Teilnahme an der LTE-Phase nach 24 Wochen <u>Datenschnitt Hauptphase:</u> 07.03.2020 <u>Datenschnitt optionale LTE-Phase:</u> 01.01.2022	Riociguat in Kombination mit ERA
ERA: Endothelin-Rezeptorantagonist; LTE: Long Term Extension					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-32 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Aufgelistet sind alle weiteren Untersuchungen im zu bewertenden Anwendungsgebiet von Riociguat, die geplant, laufend oder durchgeführt worden sind und an denen der pharmazeutische Unternehmer finanziell beteiligt ist. Stand: 03.04.2023.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-32 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-33: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend.	

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

Die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene systematische bibliografische Literaturrecherche wurde am 03.04.2023 in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE auf der OVID-Plattform und am 03.04.2023 in den Cochrane-Datenbanken über die Cochrane Library durchgeführt.

Die Suche nach weiterer Evidenz mit Riociguat ergab insgesamt 104 Treffer. Nach automatisiertem und händischem Ausschluss der Duplikate (n = 22) wurden die verbleibenden 82 Publikationen gemäß den in Abschnitt 4.2.2 definierten Einschlusskriterien (Tabelle 4-2) von zwei Personen unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz gesichtet. Basierend auf den Informationen aus Titel und – soweit vorhanden – Abstracts wurden 81 Publikationen als nicht relevant eingestuft und ausgeschlossen. Die Publikation der Ergebnisse der Studie PATENT-CHILD erfüllte die Einschlusskriterien für die im vorliegenden Dossier untersuchte Patientenpopulation [20].

Die Suchstrategien samt Trefferzahlen sind in Anhang 4-A4 angegeben.

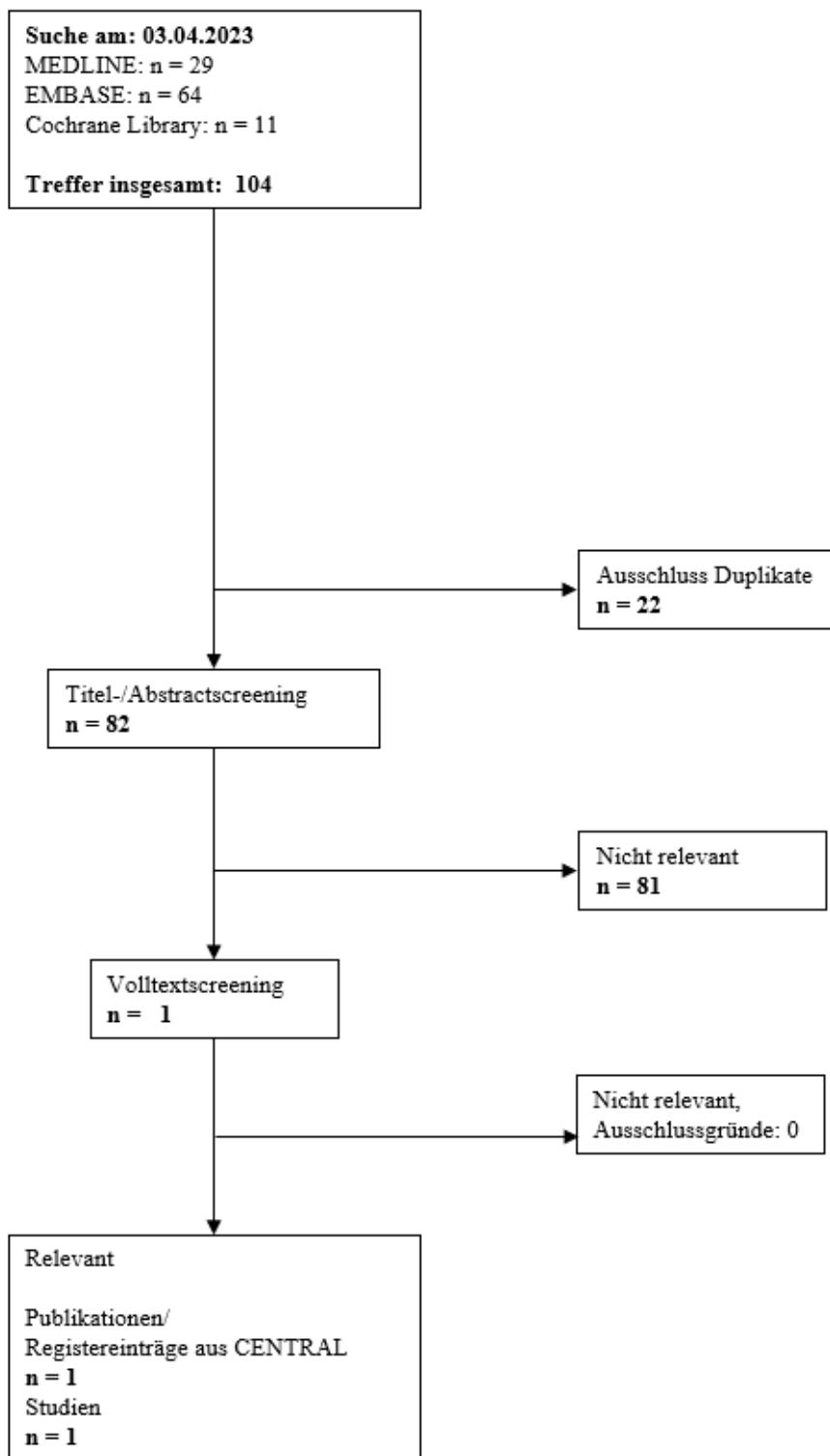


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-32) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-34: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen/ laufend)
PATENT-CHILD	ClinicalTrials.gov [21] EU-CTR [22] ICTRP Search Portal [23]	ja	ja	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-34 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche erfolgte am 03.04.2023 in den in Abschnitt 4.2.3.3 genannten, öffentlich zugänglichen Studienregistern. Die identifizierten Studien wurden von zwei Personen unabhängig voneinander gemäß den in Abschnitt 4.2.2 definierten Einschlusskriterien (Tabelle 4-2) auf ihre Relevanz bewertet.

Im hier relevanten Anwendungsgebiet wurde im Rahmen der Suche in den Studienregistern die pivotale einarmige Phase III-Studie PATENT-CHILD identifiziert.

Die Suchstrategien samt Trefferzahlen sind in Anhang 4-B4 angegeben. Die ausgeschlossenen Studien sind in Anhang 4-D4 unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes aufgeführt.

Über das Suchportal der EMA und die Datenbank AMIce konnten bei der Suche am 03.04.2023 keine zusätzlichen bewertungsrelevanten Dokumente als die bereits vorliegenden Registereinträge sowie die Publikation und der Studienbericht der Studie PATENT-CHILD identifiziert werden.

4.3.2.3.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-32) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-35: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
PATENT-CHILD	Keine	ja	ja	ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-35 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche auf der Webseite des G-BA am 03.04.2023 ergab keine Studienergebnisse oder bewertungsrelevanten Dokumente für die bereits zuvor als relevant identifizierte Studie PATENT-CHILD.

4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.3.1.1, 4.3.2.3.1.2, 4.3.2.3.1.3 und 4.3.2.3.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.2.3.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-36: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
PATENT-CHILD	ja	ja	nein	ja [18]	ja [21-23]	ja [20]
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.2.3.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.						

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-37: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
PATENT- CHILD	Offene, einarmige, Phase-III-Dosis- findungsstudie	Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis < 18 Jahren mit PAH der WHO- FK I bis III	Riociguat N = 24 Zulassungs- population: Riociguat N = 7	Behandlung 24 Wochen: Titrationsphase 8 Wochen, Erhaltungsphase 16 Wochen, Nachbeobachtung 60 Tage (±8) Optionale Teilnahme an der LTE-Phase nach 24 Wochen <u>Datenschnitt</u> <u>Hauptphase:</u> 07.03.2020 <u>Datenschnitt</u> <u>optionale</u> <u>LTE-Phase:</u> 01.01.2022	14 Studienzentren in 7 Ländern ^a : Deutschland (3), Italien (1), Japan (4), Mexiko (2), Polen (1), Taiwan (1) und Ungarn (2) 24-wöchige Hauptphase: 10/2015 – 03/2020 Die optionale LTE- Phase ist noch nicht abgeschlossen	<u>Primäre Endpunkte:</u> Sicherheit und Pharmakokinetik <u>Sekundäre</u> <u>Endpunkte:</u> Veränderungen bis Woche 24 im Vergleich zum Ausgangswert von: - 6MWD - WHO-FK - NTproBNP oder BNP - Gesundheits- bezogene Lebensqualität (SF-10 und PedsQL) - Echokardiographie Klinische Verschlechterung
a: Zwei Zentren mit jeweils einem Patienten, welche aufgrund von Screeningfehlern keine Medikation erhielten, wurden hier nicht aufgeführt, was zu geringfügigen Diskrepanzen zwischen der vorliegenden Tabelle und dem CSR führt. 6MWD: 6-Minuten-Gehstrecke; BNP: Natriuretisches Peptid Typ B; CSR: Klinischer Studienbericht; FK: Funktionsklasse; LTE: Long Term Extension; NTproBNP: N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid; PedsQL: Paediatric Quality of Life; PAH: Pulmonal arterielle Hypertonie; SF-10: Short Form Health Survey-10; WHO: Weltgesundheitsorganisation						

Tabelle 4-38: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Intervention	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.
PATENT-CHILD	Patienten < 50 kg: Körpergewichtsabhängige Dosierung äquivalent zur Dosierung von 1,0-2,5 mg Riociguat TID bei Erwachsenen. Patienten ≥ 50 kg: 1,0-2,5 mg Riociguat TID	8-wöchige Titrationsphase: Zu Beginn erhielt jeder Patient eine (äquivalente) Dosis von 1,0 mg Riociguat TID. Im Abstand von zwei Wochen ($\pm$ 2 Tage) konnte die Dosis um 0,5 mg TID bis zu einer maximalen Dosis von 2,5 mg TID nach dem folgenden Algorithmus erhöht werden: • SBD mehr als 5 mmHg unter dem alters-, geschlechts- und größenangepassten Wert der 50. SBD-Perzentile [24]: Erhöhung der (äquivalenten) Dosis um 0,5 mg TID • $SBD \geq 5$ mmHg und weniger als 10 mmHg unter dem alters-, geschlechts- und größenangepassten Wert der 50. SBD-Perzentile: Beibehaltung der Dosis • $SBD \geq 10$ mmHg unter dem alters-, geschlechts- und größenangepassten Wert der 50. SBD-Perzentile: Reduktion der (äquivalenten) Dosis um 0,5 mg TID • $SBD \geq 5$ mmHg unter dem alters-, geschlechts- und größenangepassten Wert der 50. SBD-Perzentile mit Symptomen einer Hypotonie wie Schwindel oder Präsynkope: Unterbrechung der Behandlung und nach 24 Stunden Wiederaufnahme mit einer um 0,5 mg TID reduzierten (äquivalenten) Dosis Am Ende der individuellen Titrationsphase (Visite 4) hatten die Patienten ihre individuell angepasste Dosis erreicht (maximal 2,5 mg Riociguat TID). Diese (äquivalente) Dosis der Studienmedikation am Ende der Titrationsphase wurde in der anschließenden 16-wöchigen Erhaltungsphase beibehalten. Während der Erhaltungsphase waren Dosisreduktionen aus Sicherheitsgründen erlaubt, eine anschließende Wiedererhöhung war jedoch nicht möglich. Während der optionalen LTE-Phase konnte die Dosis nach Ermessen des Prüfarztes wieder erhöht werden. Vorbehandlung Die Patienten mussten seit mindestens zwölf Wochen vor der Erstuntersuchung mit PAH-Standardmedikamenten behandelt werden. Erlaubt waren ERA und/oder PCA.

Studie	Intervention <i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.</i>
	Nicht erlaubte (Begleit-)Medikation Die gleichzeitige Einnahme von Riociguat mit den folgenden Begleitmedikamenten war während der Studie nicht erlaubt: • PDE-5-Inhibitoren (wie Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil) und unspezifische PDE-Inhibitoren (wie Theophyllin oder Dipyridamol) aufgrund des erhöhten Risikos einer Hypotonie • Nitrate oder Stickstoffmonoxid (NO)-Donatoren (wie Amylnitrit) in jeglicher Form (z. B. Nitrate, Molsidomin, Natriumnitroprussid) aufgrund des erhöhten Risikos einer Hypotonie Dosisunterbrechungen Eine Unterbrechung der Studienmedikationseinnahme während der individuellen Titrationsphase von mehr als drei Tagen in Folge (neun Dosen) führte zum Ausschluss des Patienten aus der Studie. Eine Unterbrechung nach Beendigung der Titrationsphase von mehr als 14 Tagen in Folge führte dazu, dass die Behandlung mit der Studienmedikation nicht wieder aufgenommen werden durfte. Bei kurzzeitigeren Unterbrechungen lag es im Ermessen des Prüfarztes, die Medikationseinnahme wieder aufzunehmen.
BCRP: Breast Cancer Resistance Protein; CYP: Cytochrom P450; ERA: Endothelin-Rezeptorantagonist; LTE: Long Term Extension; mmHg: Millimeter-Quecksilbersäule; NO: Stickstoffmonoxid; PAH: Pulmonal arterielle Hypertonie; PCA: Prostazyklin-Analoga; PDE: Phosphodiesterase; PDE-5: Phosphodiesterase-Typ-5; P-gp: P-Glykoprotein; SBD: Systolischer Blutdruck; TID: dreimal täglich	

Tabelle 4-39: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Charakteristikum	Studie: PATENT-CHILD (MK4836) ^a
	Riociguat N ^b = 24
Geschlecht, n (%)	
Männlich	13 (54,2)
Weiblich	11 (45,8)
Alter zu Baseline (Jahre)	
Mittelwert (SD)	12,8 (2,8)
Median (Q1; Q3)	13,0 (11,5; 14,0)
Min, Max	6,0; 17,0
Raucherstatus, n (%)	
Nie	24 (100,0)
Ehemalig	0 (0,0)
Aktiv	0 (0,0)
Gewicht zu Baseline (kg)	
Mittelwert (SD)	46,4 (15,9)
Median (Q1; Q3)	45,5 (36,6; 55,9)
Min, Max	12,4; 80,9
Körpergröße zu Baseline (cm)	
Mittelwert (SD)	155,1 (17,8)
Median (Q1; Q3)	158,6 (147,9; 166,7)
Min, Max	107,0; 178,5
Body-Mass-Index zu Baseline (kg/m²)	
Mittelwert (SD)	18,7 (4,0)
Median (Q1; Q3)	18,6 (16,0; 21,2)
Min, Max	10,8; 30,1
Herzfrequenz zu Baseline (Schläge/min)	
Mittelwert (SD)	84,5 (19,0)
Median (Q1; Q3)	83,5 (74,0; 87,0)
Min, Max	55,0; 150,0
Primärdiagnose der Pulmonalen Hypertonie (PH), n (%)	
Idiopathische PAH	18 (75,0)
Vererbt	1 (4,2)
Entwicklungsanomalien	1 (4,2)
Angeborene Herzerkrankung	4 (16,7)
6MWD zu Baseline (m)	
Patienten, für die Daten vorliegen	23
Mittelwert (SD)	442,1 (109,7)
Median (Q1; Q3)	442,0 (404,0; 508,0)
Min, Max	91,0; 683,5
WHO-FK zu Baseline	
Klasse I	1 (4,2)
Klasse II	18 (75,0)
Klasse III	5 (20,8)
Klasse IV	0 (0,0)

Charakteristikum	Studie: PATENT-CHILD (MK4836) ^a
	Riociguat N ^b = 24
NT-proBNP zu Baseline (pg/mL)^c	
Patienten, für die Daten vorliegen	15
Mittelwert (SD)	982,7 (1595,8)
Median (Q1; Q3)	202,0 (50,5; 646,0)
Min, Max	22,0; 4440,0
BNP zu Baseline (pg/mL)^c	
Patienten, für die Daten vorliegen	7
Mittelwert (SD)	10,5 (9,1)
Median (Q1; Q3)	7,3 (3,2; 17,3)
Min, Max	2,0; 27,6
SF-10 Körperlicher Gesamtscore (PHS-10) zu Baseline	
Mittelwert (SD)	31,0 (13,3)
Median (Q1; Q3)	26,1 (22,6; 41,3)
Min, Max	5,2; 53,8
SF-10 Psychosozialer Gesamtscore (PSS-10) zu Baseline	
Mittelwert (SD)	48,8 (8,3)
Median (Q1; Q3)	48,9 (42,2; 56,9)
Min, Max	31,1; 62,3
Knochenalter (Jahre) zu Baseline^d	
Patienten, für die Daten vorliegen	23
Mittelwert (SD)	14,1 (3,0)
Median (Q1; Q3)	15,0 (13,0; 16,0)
Min, Max	6,0; 19,0
Knochenalter im Vergleich zum chronologischen Alter zu Baseline, n (%)^d	
Verzögert	1 (4,2)
In Übereinstimmung	13 (54,2)
Fortgeschritten	9 (37,5)
Unbekannt	1 (4,2)
Knochenmorphologie zu Baseline, n (%)	
normal	23 (95,8)
Abnormal	0 (0,0)
Unbekannt	1 (4,2)
Tanner Stadien zu Baseline - Genitalien (männlich), n (%)	
Stadium 1	1 (4,2)
Stadium 2	2 (8,3)
Stadium 3	1 (4,2)
Stadium 4	7 (29,2)
Stadium 5	2 (8,3)
Unbekannt	11 (45,8)
Tanner Stadien zu Baseline - Brust (weiblich), n (%)	
Stadium 1	4 (16,7)
Stadium 2	2 (8,3)
Stadium 3	3 (12,5)
Stadium 4	0 (0,0)
Stadium 5	2 (8,3)
Unbekannt	13 (54,2)

Charakteristikum	Studie: PATENT-CHILD (MK4836) ^a
	Riociguat N ^b = 24
Tanner Stadien zu Baseline - Schamhaar, n (%)	
Stadium 1	7 (29,2)
Stadium 2	5 (20,8)
Stadium 3	1 (4,2)
Stadium 4	8 (33,3)
Stadium 5	3 (12,5)
Begleitende PAH-Medikation, n (%)	
Nur ERA	15 (62,5)
ERA + PCA	9 (37,5)
Nur PCA	0 (0,0)
a: Datenschnitt: 07. März 2020 b: Anzahl der Patienten: Safety Analysis Set c: Labor-Biomarker (NT-proBNP oder BNP). Wenn beide Werte verfügbar sind, wird nur NT-proBNP berichtet d: Bei einem Patienten wurde ein Fehler in Bezug auf das Knochenalter bei Studienbeginn festgestellt, der erst nach Databaselock für die Hauptphase der Studie erkannt wurde. Der Fehler wurde vor dem Databaselock der optionalen LTE-Phase korrigiert, was geringfügige Diskrepanzen bei den Einträgen zum Knochenalter zwischen der vorliegenden Tabelle und dem CSR erklärt. 6MWD: 6-Minuten-Gehstrecke; BNP: Natriuretisches Peptid Typ B; CSR: Klinischer Studienbericht; ERA: Endothelin-Rezeptor-Antagonisten; FK: Funktionsklasse; LTE: Long Term Extension; Max: Maximum; Min: Minimum; NT-proBNP: N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid; PAH: Pulmonal arterielle Hypertonie; PCA: Prostazyklin-Analoga; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; PH: Pulmonale Hypertonie; PHS-10: Körperlicher Gesamtscore; PSS-10: Psychischer Gesamtscore; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung; SF-10: Short Form Health Survey-10; WHO: Weltgesundheitsorganisation	

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Studiendesign

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde die pivotale Studie PATENT-CHILD identifiziert [20].

Bei der Studie PATENT-CHILD handelt es sich um eine internationale, multizentrische, einarmige, offene, Phase-III-Dosisfindungsstudie zur Untersuchung der Sicherheit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik von Riociguat im Rahmen einer Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis < 18 Jahren mit PAH in den WHO-FK I bis III.

Die Diagnose der PAH umfasste dabei:

- IPAH
- HPAH
- PAH assoziiert mit:
 - Bindegewebserkrankungen
 - Angeborenen Herzfehlern (AHF) mit Shuntverschluss vor mehr als sechs Monaten (keine offenen Shunts [bestätigt durch Rechtsherzkatheteruntersuchung] nicht weniger als vier Monate nach der Operation)

Die Studie wurde in 14 Studienzentren in sieben Ländern durchgeführt, darunter drei Zentren in Deutschland (siehe Tabelle 4-37). Insgesamt wurden 26 Patienten gescreent, zwei Patienten erfüllten die Einschlusskriterien nicht, die eingeschlossenen 24 Patienten erhielten mindestens eine Dosis Riociguat.

Die Studie umfasste eine zweiwöchige Vorbeobachtungsphase (Screening) und eine 24-wöchige Behandlungsphase, welche aus einer achtwöchigen Titrationsphase und einer 16-wöchigen Erhaltungsphase bestand. Patienten, die die 24-wöchige Behandlungsphase mit Riociguat abgeschlossen hatten, wurde die Teilnahme an der optionalen Long Term Extension (LTE)-Phase der Studie angeboten. Eine Nachbeobachtung 60 ($\pm$ acht) Tage nach der letzten Riociguat-Dosis wurde bei allen Patienten durchgeführt.

Die Dosierung von Riociguat erfolgte individuell angepasst an das Körpergewicht der Patienten, um eine ähnliche Exposition zu erreichen, wie sie bei Erwachsenen, die wegen PAH behandelt wurden, beobachtet wurde. Patienten mit einem Körpergewicht < 50 kg erhielten eine körperlsgewichtsabhängige Dosierung äquivalent zur Dosierung von 1,0-2,5 mg Riociguat dreimal täglich (Three-Times-a-Day, TID) bei Erwachsenen. Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 50 kg erhielten 1,0-2,5 mg Riociguat TID.

Die individuell optimale (Erhaltungs)-Dosis wurde während der achtwöchigen Titrationsphase auf der Grundlage der Überwachung des systolischen Blutdrucks, des Wohlbefindens und des klinischen Zustands der Patienten bestimmt. Die empfohlene (äquivalente) Anfangsdosis betrug 1,0 mg TID für zwei Wochen. Die Dosis wurde alle zwei Wochen um 0,5 mg TID bis zu maximal 2,5 mg TID gemäß des im Protokoll festgelegten Behandlungsalgorithmus erhöht (siehe Tabelle 4-38). Die Dosis zum Zeitpunkt der letzten Visite der achtwöchigen Titrationsphase wurde als individuelle optimale Dosis bestimmt und während der 16-wöchigen Erhaltungsphase beibehalten. Die tägliche maximale Gesamtdosis betrug 7,5 mg (2,5 mg TID).

In die Studie PATENT-CHILD wurden pädiatrische Patienten im Alter von 6 bis < 18 Jahren mit PAH der WHO-FK I bis III eingeschlossen. Die Patienten mussten seit mindestens zwölf Wochen vor der Erstuntersuchung mit PAH-üblicher Medikation, d.h. mit ERA und/oder Prostazyklin-Analoga (Prostacyclin Analogue, PCA), behandelt worden sein. Patienten, die gleichzeitig eine Behandlung mit PDE-5-Inhibitoren wie Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil, oder mit unspezifischen Phosphodiesterase (PDE)-Inhibitoren wie Theophyllin oder Dipyridamol

erhielten, wurden aufgrund des erhöhten Risikos einer Hypotonie nicht in die Studie eingeschlossen. Ebenso durften die Patienten keine Nitrate oder Stickstoffmonoxid (NO)-Donatoren (wie Amylnitrit) in jeglicher Form vor Studienbeginn erhalten haben. Patienten mit aktiven Hämoptysen (Bluthusten) und Lungenblutungen wurden nicht in die Studie eingeschlossen.

Primäre Endpunkte der PATENT-CHILD Studie waren die Sicherheit und Verträglichkeit von Riociguat bis zum Ende der Hauptphase (Woche 24) im Vergleich zum Ausgangswert sowie Analysen zur Pharmakokinetik. Ein wichtiger sekundärer Endpunkt zur Wirksamkeit war die Veränderung vom Ausgangswert bis zum Ende der Hauptphase (Woche 24) bezüglich der 6MWD sowie der Lebensqualität (erhoben anhand eines Fragebogens zum Gesundheitszustand des Kindes (SF-10) und der PedsQL Generic Core Skalen zur Selbsteinschätzung). Ein weiterer wichtiger sekundärer Endpunkt war die Klinische Verschlechterung, definiert als Tod, Krankenhausaufenthalt wegen Rechtsherzinsuffizienz, Lungentransplantation, Potts-Anastomose und Atrioseptostomie oder Verschlechterung der PAH-Symptome. In die Analysen wurden alle Patienten eingeschlossen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten („Safety Analysis Set“ [SAF] entspricht dem „Full Analysis Set“ [FAS]).

Der Datenschnitt der PATENT-CHILD Studie erfolgte am 07.03.2020. Zu diesem Zeitpunkt hatte der letzte Patient die letzte Visite abgeschlossen, das im Studienprotokoll festgelegte Ende der Hauptstudie war somit erreicht. Die mediane Behandlungsdauer der Patienten betrug zum Zeitpunkt des Datenschnitts 24,0 Wochen (0,9 – 25,1 Wochen), mehr als 80 % der Patienten (21 Patienten) hatten Riociguat für ≥ 23 Wochen erhalten [18].

Die optionale LTE-Phase der Studie ist derzeit noch nicht abgeschlossen.

Patientenpopulation

Von den 24 Patienten waren 13 Patienten (54,2 %) männlich. Das mittlere Alter betrug 12,8 Jahre. Die mittlere Körpergröße und das mittlere Körpergewicht betrugen bei Studieneinschluss (Baseline) 155,1 cm bzw. 46,4 kg. Die meisten Patienten wurden primär mit IPAH diagnostiziert (18 Patienten; 75,0 %). Zu Studieneinschluss (Baseline) hatte die Mehrheit der Patienten eine WHO-FK von II (18 Patienten; 75,0 %). Im Mittel konnten die Patienten innerhalb von 6 Minuten eine Strecke von 442,1 Metern gehen. Die mittlere Konzentration des N-terminalen pro B-Typ natriuretischen Peptid (NTproBNP) betrug zu Baseline 982,7 pg/ml, die mittlere Konzentration des natriuretischen Peptid Typ B (Brain Natriuretic Peptide, BNP) 10,5 pg/ml. Die Ausgangswerte des körperlichen Gesamtscores (PHS-10) und des psychischen Gesamtscores (PSS-10) des SF-10 Fragebogens betrugen im Mittel 31,0 bzw. 48,8. Das mittlere Knochenalter betrug 14,1 Jahre und entsprach bei der Mehrheit der Patienten (13 Patienten, 54,2 %) dem chronologischen Alter. Die Knochenmorphologie war für alle 23 Patienten, für die zu Studienbeginn eine Beurteilung vorlag, normal.

Ungefähr die Hälfte der männlichen Patienten (sieben von 13 Patienten) befanden sich im Tanner-Stadium 4 der Genitalentwicklung. Bei den meisten weiblichen Patientinnen wurde das Tanner-Stadium 1 (vier von elf Patientinnen) oder 3 (drei von elf Patientinnen) in Bezug auf

die Brustdrüsenentwicklung berichtet. Ein Drittel der Patienten (acht Patienten, 33,3 %) befanden sich im Tanner-Stadium 4 in Bezug auf die Entwicklung der Schambehaarung.

Alle Patienten erhielten Riociguat in Kombination mit ERA, wobei mehr als die Hälfte der Patienten (15 Patienten, 62,5 %) als Begleitmedikation nur ERA und ungefähr ein Drittel zusätzlich zu den ERA PCA (ERA + PCA: neun Patienten, 37,5 %) einnahmen.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Bei der Studie PATENT-CHILD handelt es sich um eine internationale, multizentrische Studie, die in 14 Zentren in sieben Ländern durchgeführt wurde, darunter auch in drei deutschen Zentren. Die Hälfte der Patienten kam aus Europa, sodass sich die Studienergebnisse in Bezug auf Ethnie und geographische Region sehr gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragen lassen.

Alle eingeschlossenen Patienten wiesen zu Studienbeginn eine WHO-FK von I-III auf und mehr als die Hälfte der Patienten (13 Patienten, 54,2 %) waren männlich. Daten aus europäischen Studien bei Kindern mit PAH zeigen, dass sich die große Mehrheit (82-89 %) der pädiatrischen Patienten in den WHO-FK I bis III befinden und zu 44-50 % männlich sind [25-27]. Ein Gewicht von ≥ 50 kg wiesen in der Studie PATENT-CHILD 29 % (sieben von 24) der Patienten auf. Auswertungen zur Gewichtsverteilung bei deutschen Kindern und Jugendlichen aus dem COMPERA-KIDS Register zeigen, dass 27 % der PAH-Patienten im Alter von 6 bis < 18 Jahren ein Gewicht von ≥ 50 kg aufwiesen [28].

Eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist somit gegeben.

4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-40: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
PATENT-CHILD	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nein	nein	ja	ja	-

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der eingeschlossenen Studie PATENT-CHILD handelt es sich um eine einarmige, nicht kontrollierte, offene Studie. Die Ergebnisse sind potenziell hoch verzerrt und müssen individuell bewertet werden. Eine weitere detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist aufgrund des Designs nicht angezeigt.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-41: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	Todesfälle	Verbesserung der 6MWD	Klinische Verschlechterung	Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-10	Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels PedsQL	Unerwünschte Ereignisse
PATENT-CHILD	ja	ja	ja	ja	ja	ja
6MWD: 6-Minuten-Gehstrecke; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; SF-10: Short Form Health Survey-10						

4.3.2.3.3.1 Mortalität – weitere Untersuchungen**4.3.2.3.3.1.1 Todesfälle – weitere Untersuchungen**

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

Tabelle 4-42: Operationalisierung des Endpunkts Todesfälle – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
PATENT-CHILD	Die Darstellung der Todesfälle erfolgt im Rahmen des kombinierten Endpunktes „Klinische Verschlechterung“ (siehe Tabelle 4-45) [18]. Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage des SAF. Das SAF umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis Riociguat erhalten haben. Die Ergebnisse basieren auf dem Datenschnitt vom 07. März 2020. Ergebnisse zum Datenschnitt vom 07. Januar 2022 der optionalen LTE-Phase der Studie sind in Anhang 4-G dargestellt.
LTE: Long Term Extension; SAF: Safety Analysis Set	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Bei der Studie PATENT-CHILD handelt es sich um eine einarmige, nicht kontrollierte, offene Studie. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials ist somit nicht angezeigt. Da der Endpunkt der Mortalität eindeutig zu bestimmen ist, wird für diesen Endpunkt keine Verzerrung angenommen.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

In der Studie PATENT-CHILD sind keine Todesfälle aufgetreten (Tabelle 4-46). Ergebnisse der optionalen LTE-Phase der Studie sind in Anhang 4-G dargestellt.

Die Studienergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1).

4.3.2.3.3.2 Morbidität – weitere Untersuchungen

4.3.2.3.3.2.1 Verbesserung der 6-Minuten-Gehstrecke (6MWD) – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-43: Operationalisierung des Endpunkts Verbesserung der 6MWD – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
PATENT-CHILD	Der 6-Minuten-Gehtest wurde nach den Vorgaben der American Thoracic Society durchgeführt [7]. So wurde die 6MWD innerhalb eines Gebäudes, in einem vorzugsweise 30 Meter 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 des Ganges zum anderen zurückzulegen. Sie sollten dabei ihre Gehgeschwindigkeit selbst bestimmen. Es war ihnen gestattet, sich bei Bedarf auszuruhen, sie sollten aber weitergehen, sobald sie sich dazu wieder in der Lage fühlten. Eine längere Wegstrecke entspricht also einer höheren Belastbarkeit eines Patienten. Der 6-Minuten-Gehtest wurde zu Baseline und zu Woche 24 (Visite 9) durchgeführt. Bei Patienten, die die Behandlung abbrachen (nach Visite 1 und vor Visite 9) wurde der 6-Minuten-Gehtest bei der Visite zum Behandlungsende durchgeführt. Während der optionalen LTE-Phase der Studie wurde der 6-Minuten-Gehtest alle drei Monate (± 14 Tage) durchgeführt. Es wird die Änderung bis zu Woche 24 (Visite 9) im Vergleich zum Ausgangswert (Baseline) dargestellt. Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage des SAF. Das SAF umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis Riociguat erhalten haben. Die Ergebnisse basieren auf dem Datenschnitt vom 07. März 2020. Ergebnisse zum Datenschnitt vom 07. Januar 2022 der optionalen LTE-Phase der Studie sind in Anhang 4-G dargestellt.
6MWD: 6-Minuten-Gehstrecke; LTE: Long Term Extension; SAF: Safety Analysis Set	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Bei der Studie PATENT-CHILD handelt es sich um eine einarmige, nicht kontrollierte offene Studie. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials ist somit nicht angezeigt. Da der Endpunkt der Verbesserung der 6MWD klar und nach objektiv bestimmbar Kriterien messbar ist, wird für diesen Endpunkt keine Verzerrung angenommen.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt Verbesserung der 6MWD – weitere Untersuchungen

Veränderung der 6-Minuten-Gehstrecke (Meter) gegenüber Baseline	Studie: PATENT-CHILD (MK4836) ^a
	Riociguat N ^b = 24
Woche 24	
N ^c	19
Mittelwert (SD)	23,0 (68,8)
Median (Q1; Q3)	16,0 (-15,0; 58,0)
Min, Max	-101,0; 200,0
a: Datenschnitt: 07. März 2020	
b: Anzahl der Patienten: Safety Analysis Set	
c: Anzahl der Patienten ohne fehlende Erhebung zur Baseline und zur jeweiligen Visite	
Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung	

Die Patienten in der Studie PATENT-CHILD absolvierten zu Baseline innerhalb von 6 Minuten im Durchschnitt eine Strecke von 442,1 Metern (Tabelle 4-39). Bis Woche 24 (Visite 9) zeigte sich eine mittlere Verbesserung der 6MWD um 23,0 Meter (Tabelle 4-44). Ergebnisse der optionalen LTE-Phase der Studie sind in Anhang 4-G dargestellt.

Die Studienergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1).

4.3.2.3.3.2 Klinische Verschlechterung – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-45: Operationalisierung des Endpunkts Klinische Verschlechterung – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
PATENT-CHILD	Der Endpunkt Klinische Verschlechterung ist definiert als das jeweils erstmalige Auftreten der folgenden Ereignisse: • Tod • Hospitalisierung wegen Rechtsherzinsuffizienz • Lungentransplantation • Potts-Anastomose und Atrioseptostomie • Verschlechterung der PAH-Symptome, die entweder: ○ Eine Erhöhung der WHO-FK im Vergleich zum Ausgangswert, oder ○ Auftreten/Verschlechterung der Symptome einer Rechtsherzinsuffizienz und Notwendigkeit einer zusätzlichen PAH-Therapie umfassten Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage des SAF. Das SAF umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis Riociguat erhalten haben. Die Ergebnisse basieren auf dem Datenschnitt vom 07. März 2020. Ergebnisse zum Datenschnitt vom 07. Januar 2022 der optionalen LTE-Phase der Studie sind in Anhang 4-G dargestellt.
FK: Funktionsklasse; LTE: Long Term Extension; PAH: Pulmonal arterielle Hypertonie; SAF: Safety Analysis Set; WHO: Weltgesundheitsorganisation	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Bei der Studie PATENT-CHILD handelt es sich um eine einarmige, nicht kontrollierte, offene Studie. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials ist somit nicht angezeigt. Da der Endpunkt Klinische Verschlechterung klar und nach objektiv bestimmbar Kriterien messbar ist, wird für diesen Endpunkt keine Verzerrung angenommen.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt Klinische Verschlechterung – weitere Untersuchungen

Studie: PATENT-CHILD (MK4836) ^a	Riociguat (N ^b = 24)
Klinische Verschlechterung, n (%)^c	
Patienten mit klinischer Verschlechterung	2 (8,3)
Hospitalisierung durch Rechtsherzinsuffizienz	2 (8,3)
Tod (jeglicher Ursache)	0 (0,0)
Lungentransplantation	0 (0,0)
Potts Anastomose und/oder Atrioseptostomie	0 (0,0)
Anstieg der WHO-FK gegenüber Baseline	0 (0,0)
Symptome ^d der Rechtsherzinsuffizienz und Bedarf einer zusätzlichen PAH-Therapie	0 (0,0)
a: Datenschnitt: 07. März 2020	
b: Anzahl der Patienten: Safety Analysis Set	
c: Jeder Patient wird für jedes auftretende Ereignis nur einmal gewertet	
d: Beinhaltet neue oder verschlimmerte Symptome einer Rechtsherzinsuffizienz	
FK: Funktionsklasse; PAH: Pulmonal arterielle Hypertonie; WHO: Weltgesundheitsorganisation	

Bis zum Datenschnitt am 07. März 2020 zeigte sich bei insgesamt 2 von 24 Patienten (8,3 %) eine klinische Verschlechterung. Bei beiden Verschlechterungen handelte es sich um Hospitalisierungen wegen Rechtsherzinsuffizienz (Tabelle 4-46). Ergebnisse der optionalen LTE-Phase der Studie sind in Anhang 4-G dargestellt.

Die Studienergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1).

4.3.2.3.3.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen

4.3.2.3.3.3.1 Short Form Health Survey-10 for Children (SF-10) – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-47: Operationalisierung des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-10 – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
PATENT-CHILD	Der SF-10 ist ein von den Eltern ausgefüllter Fragebogen zur Beurteilung körperlicher und psychosozialer Aspekte der Gesundheit von Kindern im Alter von 5-18 Jahren [16]. Der Fragebogen besteht aus neun Items, wobei Item 2 Einschränkungen während zwei verschiedener Aktivitäten abfragt. Der körperliche Gesamtscore (PHS-10) wird durch die Items 1, 2a, 2b, 3 und 5 abgebildet, der psychische Gesamtscore (PSS-10) durch die Items 4, 6, 7, 8 und 9. Höhere Werte stellen eine bessere Lebensqualität dar. Der Bezugszeitraum umfasst vier Wochen. Der Fragebogen wurde zu Beginn der Studie (Visite 0) und zu Woche 24 (Visite 9) erhoben. Bei Patienten, die die Behandlung abbrachen (nach Visite 1 und vor Visite 9), wurde der Fragebogen bei der Visite zum Behandlungsende ausgefüllt. Während der optionalen LTE-Phase der Studie wurde der Fragebogen alle drei Monate (± 14 Tage) erhoben. Es wird die Änderung bis zu Woche 24 (Visite 9) im Vergleich zum Ausgangswert (Baseline) dargestellt. Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage des SAF. Das SAF umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis Riociguat erhalten hatten. Die Ergebnisse basieren auf dem Datenschnitt vom 07. März 2020 Ergebnisse zum Datenschnitt vom 07. Januar 2022 der optionalen LTE-Phase der Studie sind in Anhang 4-G dargestellt.
LTE: Long Term Extension; PHS-10: Körperlicher Gesamtscore; PSS-10: Psychischer Gesamtscore; SAF: Safety Analysis Set; SF-10: Short Form Health Survey-10	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Bei der Studie PATENT-CHILD handelt es sich um eine einarmige, nicht kontrollierte, offene Studie. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials ist somit nicht angezeigt. Patientenberichtete Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unterliegen aufgrund des offenen Studiendesigns einer potenziellen Verzerrung.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die

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

Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-10 (Physical Summary Score, PHS-10) – weitere Untersuchungen

Veränderung des SF-10 körperlichen Gesamtscores (PHS-10) zur Baseline	Studie: PATENT-CHILD (MK4836) ^a
	Riociguat
	N ^b = 24
Woche 24	
N ^c	21
Mittelwert (SD)	5,8 (12,5)
Median (Q1; Q3)	4,5 (0,0; 14,5)
Min, Max	-24,7; 31,8
a: Datenschnitt: 07. März 2020	
b: Anzahl der Patienten: Safety Analysis Set	
c: Anzahl der Patienten ohne fehlende Erhebung zur Baseline und zur jeweiligen Visite	
Max: Maximum; Min: Minimum; PHS-10: Körperlicher Gesamtscore; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung; SF-10: Short Form Health Survey-10	

Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-10 (Psychosocial Summary Score, PSS-10) – weitere Untersuchungen

Veränderung des SF-10 psychischen Gesamtscores (PSS-10) zur Baseline	Studie: PATENT-CHILD (MK4836) ^a
	Riociguat
	N ^b = 24
Woche 24	
N ^c	21
Mittelwert (SD)	1,1 (6,9)
Median (Q1; Q3)	0,0 (-5,3; 5,3)
Min, Max	-11,6; 13,4
a: Datenschnitt: 07. März 2020	
b: Anzahl der Patienten: Safety Analysis Set	
c: Anzahl der Patienten ohne fehlende Erhebung zur Baseline und zur jeweiligen Visite	
Max: Maximum; Min: Minimum; PSS-10: Psychischer Gesamtscore; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung; SF-10: Short Form Health Survey-10	

Die Rücklaufquoten des SF-10 Fragebogens lagen zu Baseline bei 100 % und zu Woche 24 bei 87,5 % (21 von 24 Patienten) (Anhang 4-G). Zwischen Ausgangswert (Baseline) und Woche 24 (Visite 9) zeigten sich Verbesserungen sowohl beim körperlichen Gesamtscore (PHS-10) mit einer mittleren Veränderung von 5,8 (Tabelle 4-48) und beim psychischen Gesamtscore (PSS-10) mit einer mittleren Veränderung von 1,1 (Tabelle 4-49). Ergebnisse der optionalen LTE-Phase der Studie sind in Anhang 4-G dargestellt.

Die Studienergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1).

4.3.2.3.3.2 Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-50: Operationalisierung des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels PedsQL – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
PATENT-CHILD	Der PedsQL (Version 4.0) ist ein validiertes und zuverlässiges Instrument zur Erfassung der Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen mit chronischen Erkrankungen [17]. Er besteht aus vier multidimensionalen Skalen: • physische Funktion (acht Items), • emotionale Funktion (fünf Items), • soziale Funktion (fünf Items) und • schulische Funktion (fünf Items) mit insgesamt 23 Items und drei Summenwerten: Gesamtscore, Summenwert der physischen Gesundheit, Summenwert der psychosozialen Gesundheit. Die Bewertung einzelner Fragen erfolgt auf einer 5-Punkte-Skala von 0 bis 4 (0 = beste Funktion [nie ein Problem] bis 4 = schlechteste Funktion [fast immer ein Problem]). Die Werte werden anschließend in eine Skala von 1 bis 100 transformiert; höhere Werte zeigen eine höhere Lebensqualität an [17]. Wenn mehr als 50 % der Items einer Skala vorhanden waren, wurden die fehlenden Items anhand des Mittelwerts der vorhandenen Items dieser Skala imputiert. Wenn jedoch mehr als 50 % der Items in einer Skala fehlten, wurde der Skalenwert nicht berechnet. In der Studie PATENT-CHILD wurde in Abhängigkeit vom Alter der Testperson unterschiedliche Versionen des PedsQL-Kernmoduls für die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität eingesetzt: Der Kleinkind-Fragebogen für 5-7-Jährige, Der Kinder-Fragebogen für 8-12-Jährige und der Teenager-Fragebogen für 13-18-Jährige. Die Fragebögen wurden von den Kindern und Jugendlichen selbst beantwortet. Der Fragebogen wurde zu Beginn der Studie (Visite 0) und zu Woche 24 (Visite 9) erhoben. Bei Patienten, die die Behandlung abbrachen (nach Visite 1 und vor Visite 9), wurde der Fragebogen bei der Visite zum Behandlungsende ausgefüllt. Während der optionalen LTE-Phase der Studie wurde der Fragebogen alle drei Monate (± 14 Tage) erhoben. Es wird die Änderung bis zu Woche 24 (Visite 9) im Vergleich zum Ausgangswert (Baseline) dargestellt. Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage des SAF. Das SAF umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis Riociguat erhalten haben. Die Ergebnisse basieren auf dem Datenschnitt vom 07. März 2020. Ergebnisse zum Datenschnitt vom 07. Januar 2022 der optionalen LTE-Phase der Studie sind in Anhang 4-G dargestellt.
LTE: Long Term Extension; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; SAF: Safety Analysis Set	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Bei der Studie PATENT-CHILD handelt es sich um eine einarmige, nicht kontrollierte, offene Studie. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials ist somit nicht angezeigt. Patientenberichtete Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unterliegen aufgrund des offenen Studiendesigns einer potenziellen Verzerrung.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels PedsQL (Gesamtscore) – weitere Untersuchungen

Veränderung des PedsQL Gesamtscores gegenüber Baseline	Studie: PATENT-CHILD (MK4836) ^a
	Riociguat N ^b = 24
Woche 24	
N ^c	19
Mittelwert (SD)	3,5 (10,8)
Median (Q1; Q3)	3,3 (-6,5; 15,2)
Min, Max	-12,0; 21,7
a: Datenschnitt: 07. März 2020 b: Anzahl der Patienten: Safety Analysis Set c: Anzahl der Patienten ohne fehlende Erhebung zur Baseline und zur jeweiligen Visite, inklusive Imputation. Wenn 50 % oder mehr Items in der Skala ausgefüllt sind, werden die fehlenden Items mit dem Mittelwert der ausgefüllten Items in der jeweiligen Skala imputiert. Wenn mehr als 50 % der Items fehlen, wird der Skalenwert nicht berechnet. Max: Maximum; Min: Minimum; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung	

Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels PedsQL (Summenwert der psychischen Gesundheit) – weitere Untersuchungen

Veränderung des PedsQL Summenwerts der psychischen Gesundheit gegenüber Baseline	Studie: PATENT-CHILD (MK4836) ^a
	Riociguat N ^b = 24
Woche 24	
N ^c	19
Mittelwert (SD)	4,3 (13,5)
Median (Q1; Q3)	6,3 (-6,3; 12,5)
Min, Max	-21,9; 31,3
a: Datenschnitt: 07. März 2020 b: Anzahl der Patienten: Safety Analysis Set c: Anzahl der Patienten ohne fehlende Erhebung zur Baseline und zur jeweiligen Visite, inklusive Imputation. Wenn 50 % oder mehr Items in der Skala ausgefüllt sind, werden die fehlenden Items mit dem Mittelwert der ausgefüllten Items in der jeweiligen Skala imputiert. Wenn mehr als 50 % der Items fehlen, wird der Skalenwert nicht berechnet. Max: Maximum; Min: Minimum; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung	

Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels PedsQL (Summenwert der psychosozialen Gesundheit) – weitere Untersuchungen

Veränderung des PedsQL Summenwerts der psychosozialen Gesundheit zu Baseline	Studie: PATENT-CHILD (MK4836) ^a
	Riociguat
	N ^b = 24
Woche 24	
N ^c	19
Mittelwert (SD)	3,1 (11,2)
Median (Q1; Q3)	1,7 (-6,7; 11,7)
Min, Max	-11,7; 26,7
a: Datenschnitt: 07. März 2020 b: Anzahl der Patienten: Safety Analysis Set c: Anzahl der Patienten ohne fehlende Erhebung zur Baseline und zur jeweiligen Visite, inklusive Imputation. Wenn 50 % oder mehr Items in der Skala ausgefüllt sind, werden die fehlenden Items mit dem Mittelwert der ausgefüllten Items in der jeweiligen Skala imputiert. Wenn mehr als 50 % der Items fehlen, wird der Skalenwert nicht berechnet. Max: Maximum; Min: Minimum; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung	

Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels PedsQL (Physische Funktion) – weitere Untersuchungen

Veränderung der PedsQL Dimensionsskala der physischen Funktion gegenüber Baseline	Studie: PATENT-CHILD (MK4836) ^a
	Riociguat
	N ^b = 24
Woche 24	
N ^c	19
Mittelwert (SD)	4,3 (13,5)
Median (Q1; Q3)	6,3 (-6,3; 12,5)
Min, Max	-21,9; 31,3
a: Datenschnitt: 07. März 2020 b: Anzahl der Patienten: Safety Analysis Set c: Anzahl der Patienten ohne fehlende Erhebung zur Baseline und zur jeweiligen Visite, inklusive Imputation. Wenn 50 % oder mehr Items in der Skala ausgefüllt sind, werden die fehlenden Items mit dem Mittelwert der ausgefüllten Items in der jeweiligen Skala imputiert. Wenn mehr als 50 % der Items fehlen, wird der Skalenwert nicht berechnet. Max: Maximum; Min: Minimum; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung	

Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels PedsQL (Emotionale Funktion) – weitere Untersuchungen

Veränderung der PedsQL Dimensionsskala der emotionalen Funktion zur Baseline	Studie: PATENT-CHILD (MK4836) ^a
	Riociguat
	N ^b = 24
Woche 24	
N ^c	19
Mittelwert (SD)	0,3 (12,7)
Median (Q1; Q3)	0,0 (-5,0; 5,0)
Min, Max	-25,0; 25,0
a: Datenschnitt: 07. März 2020 b: Anzahl der Patienten: Safety Analysis Set c: Anzahl der Patienten ohne fehlende Erhebung zur Baseline und zur jeweiligen Visite, inklusive Imputation. Wenn 50 % oder mehr Items in der Skala ausgefüllt sind, werden die fehlenden Items mit dem Mittelwert der ausgefüllten Items in der jeweiligen Skala imputiert. Wenn mehr als 50 % der Items fehlen, wird der Skalenwert nicht berechnet. Max: Maximum; Min: Minimum; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung	

Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels PedsQL (Soziale Funktion) – weitere Untersuchungen

Veränderung der PedsQL Dimensionsskala der sozialen Funktion gegenüber Baseline	Studie: PATENT-CHILD (MK4836) ^a
	Riociguat
	N ^b = 24
Woche 24	
N ^c	19
Mittelwert (SD)	2,1 (12,8)
Median (Q1; Q3)	0,0 (-5,0; 5,0)
Min, Max	-30,0; 30,0
a: Datenschnitt: 07. März 2020 b: Anzahl der Patienten: Safety Analysis Set c: Anzahl der Patienten ohne fehlende Erhebung zur Baseline und zur jeweiligen Visite, inklusive Imputation. Wenn 50 % oder mehr Items in der Skala ausgefüllt sind, werden die fehlenden Items mit dem Mittelwert der ausgefüllten Items in der jeweiligen Skala imputiert. Wenn mehr als 50 % der Items fehlen, wird der Skalenwert nicht berechnet. Max: Maximum; Min: Minimum; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung	

Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels PedsQL (Schulische Funktion) – weitere Untersuchungen

Veränderung der PedsQL Dimensionsskala der schulischen Funktion gegenüber Baseline	Studie: PATENT-CHILD (MK4836) ^a
	Riociguat
	N ^b = 24
Woche 24	
N ^c	19
Mittelwert (SD)	6,8 (16,8)
Median (Q1; Q3)	5,0 (-5,0; 20,0)
Min, Max	-20,0; 40,0
a: Datenschnitt: 07. März 2020 b: Anzahl der Patienten: Safety Analysis Set c: Anzahl der Patienten ohne fehlende Erhebung zur Baseline und zur jeweiligen Visite, inklusive Imputation. Wenn 50 % oder mehr Items in der Skala ausgefüllt sind, werden die fehlenden Items mit dem Mittelwert der ausgefüllten Items in der jeweiligen Skala imputiert. Wenn mehr als 50 % der Items fehlen, wird der Skalenwert nicht berechnet. Max: Maximum; Min: Minimum; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung	

Die Rücklaufquoten des PedsQL Fragebogens lagen zu Baseline bei 87,5 % (21 von 24 Patienten) und zu Woche 24 bei 79,2 % (19 von 24 Patienten) (Anhang 4-G). Zwischen Ausgangswert (Baseline) und Woche 24 (Visite 9) zeigten sich bei allen drei Summenwerten und bei allen vier multidimensionalen Skalen des PedsQL Verbesserungen. Beim PedsQL-Gesamtscore zeigte sich eine mittlere Veränderung von 3,5 (Tabelle 4-51), beim Summenwert der physischen Gesundheit eine mittlere Veränderung von 4,3 (Tabelle 4-52) und beim Summenwert der psychosozialen Gesundheit eine mittlere Veränderung von 3,1 (Tabelle 4-53). Bei den vier multidimensionalen Skalen zeigten sich folgende mittlere Veränderungen: 4,3 bei der physischen Funktion (Tabelle 4-54), 0,3 bei der emotionalen Funktion (Tabelle 4-55), 2,1 bei der sozialen Funktion (Tabelle 4-56) und 6,8 bei der schulischen Funktion (Tabelle 4-57). Ergebnisse der optionalen LTE-Phase der Studie sind in Anhang 4-G dargestellt.

Die Studienergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1).

4.3.2.3.4 Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-58: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
PATENT-CHILD	Folgende Kategorien unerwünschter Ereignisse wurden in der Studie PATENT-CHILD betrachtet: <u>Gesamtrate unerwünschter Ereignisse</u> Ein unerwünschtes Ereignis, einschließlich unerwünschter Ereignisse, die in Zusammenhang mit einem Medizinprodukt stehen, ist definiert als jedes unvorhergesehene medizinische Ereignis bei einem Patienten, dem ein Arzneimittel verabreicht wurde, das aber nicht notwendigerweise in kausalem Zusammenhang zur Therapie stehen muss. Ein unerwünschtes Ereignis kann daher jedes nachteilige und unbeabsichtigte Anzeichen (einschließlich z. B. abnormer Laborergebnisse), Symptom oder jede Krankheit sein, die in zeitlichem Zusammenhang mit der Verwendung des Arzneimittels steht - unabhängig von einem eventuellen kausalen Zusammenhang mit dem Arzneimittel. Für jedes unerwünschte Ereignis erfolgte eine Einstufung des Schweregrades (Intensität des unerwünschten Ereignisses: mild, moderat oder schwer) und der Kausalität eines unerwünschten Ereignisses durch den Prüfarzt. Da milde unerwünschte Ereignisse nicht als patientenrelevant erachtet werden, werden nachfolgend nur moderate und schwere unerwünschte Ereignisse berichtet: • Moderat: Unbehagen ausreichend, um die normalen täglichen Aktivitäten einzuschränken oder zu beeinflussen. • Schwer: Bemerkenswertes Unbehagen oder Unfähigkeit zur Ausübung normaler täglicher Aktivitäten. <u>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</u> Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis ist jegliches unerwünschte medizinische Ereignis, das bei einer beliebigen Dosis auftritt und zu einem der folgenden Ausgänge führt: • zum Tod • einem lebensbedrohenden Ereignis • einem Krankenhausaufenthalt oder einer Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes • zu andauernder oder signifikanter Behinderung/Unfähigkeit • eine kongenitale Anomalie bzw. einen Geburtsfehler nach sich zieht • medizinisch bedeutsam oder eine Intervention erforderlich, um eines der oben genannten Ereignisse zu verhindern. Ein Krankenhausaufenthalt, der weniger als 12 Stunden dauerte, bereits im Voraus geplant war (z. B. zur Durchführung einer routinemäßigen RHC) oder nicht im Zusammenhang mit einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis stand (d. h. sozialer Krankenhausaufenthalt zum Zweck der Entlastungspflege), wurde nicht als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis erfasst. <u>Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse</u> Als Ereignis wurden unerwünschte Ereignisse gezählt, die den Abbruch der Studienmedikation zufolge hatten.

Studie	Operationalisierung
	<u>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</u> Folgende unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse wurden gemäß Studienprotokoll definiert: • Symptomatische Hypotonie • Hämoptyse • Knochen und/oder Wachstumsanomalien <u>Unerwünschte Ereignisse nach SOC/PT</u> Die endpunktspezifische Darstellungssystematik der SOC/PT ist in Tabelle 4-7 aufgeschlüsselt. Unerwünschte Ereignisse wurden ab Beginn der ersten Studienmedikation bei allen Visiten während der Titrations- und Erhaltungsphase, bei der Sicherheitsnachbeobachtung nach 60 ($\pm$ acht) Tagen sowie alle drei bis vier Monate in der optionalen LTE-Phase erfasst. Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage des SAF und wurden gemäß MedDRA^a kodiert. Das SAF umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis Riociguat erhalten haben. Die Ergebnisse der Hauptphase der Studie basieren auf dem Datenschnitt vom 07. März 2020 und berichten alle unerwünschten Ereignisse, die ab der ersten Einnahme der Studienmedikation und vor dem Ende der Hauptphase der Studie auftraten oder sich verschlechterten. Die Ergebnisse der optionalen LTE-Phase basieren auf dem Datenschnitt vom 07. Januar 2022 und berichten alle unerwünschten Ereignisse, die ab der ersten Einnahme der Studienmedikation auftraten oder sich verschlechterten. Die Ergebnisse der optionalen LTE-Phase der Studie sind in Anhang 4-G dargestellt. a: Für die Analysen der Hauptphase der Studie wurde die MedDRA Version 22.1, für die Analysen der optionalen LTE-Phase wurde die MedDRA Version 24.1 verwendet. LTE: Long Term Extension; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; RHC: Rechtsherzkatheteruntersuchung; SAF: Safety Analysis Set; SOC: Systemorganklasse

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Bei der Studie PATENT-CHILD handelt es sich um eine einarmige, nicht kontrollierte, offene Studie. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials ist somit nicht angezeigt. Für die Verträglichkeitsendpunkte wird aufgrund des offenen Studiendesign von einer potenziellen Verzerrung ausgegangen.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

Studie: PATENT-CHILD (MK4836) ^a	Patienten mit Ereignis n (%)
	Riociguat (N ^b = 24)
Unerwünschte Ereignisse^c	
Alle unerwünschten Ereignisse	20 (83,3)
Alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse	4 (16,7)
Unerwünschtes Ereignis moderater Intensität	7 (29,2)
Unerwünschtes Ereignis schwerer Intensität	2 (8,3)
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse	3 (12,5)
Alle unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse	4 (16,7)
Symptomatische Hypotonie	3 (12,5)
Hämoptyse	1 (4,2)
Knochen- und/oder Wachstumsanomalien	0 (0,0)
a: Datenschnitt: 07. März 2020	
b: Anzahl der Patienten: Safety Analysis Set	
c: Unerwünschte Ereignisse, die nach dem Beginn der Behandlung und vor dem Ende der Hauptphase oder dem Ende der Sicherheitsnachbeobachtung begannen oder sich verschlimmerten (für Patienten, die die Sicherheitsnachbeobachtung abgeschlossen haben)	

Bei insgesamt 20 Patienten (83,3 %) trat mindestens ein unerwünschtes Ereignis auf. Sieben (29,2 %) der aufgetretenen unerwünschten Ereignisse waren von moderater Intensität, zwei (8,3 %) von schwerer Intensität. Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis trat bei vier Patienten (16,7 %) auf. Bei drei Patienten (12,5 %) trat ein unerwünschtes Ereignis auf, welches zum Abbruch der Behandlung führte. Ein unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse events of special interest, AESI) trat bei insgesamt vier Patienten (16,7 %) auf. Bei drei Patienten (12,5 %) handelte es sich um das AESI „symptomatische Hypotonie“, bei einem Patienten (4,2 %) trat das AESI „Hämoptyse“ auf. Es wurden keine Knochen und/oder Wachstumsanomalien berichtet (Tabelle 4-59).

Unerwünschte Ereignisse nach SOC/PT

Im Folgenden werden die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC/PT) dargestellt. Die Systematik zur Darstellung des Endpunkts im Dossier richtet sich nach dem in Tabelle 4-7 beschriebenen Vorgehen.

Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse nach SOC/PT – weitere Untersuchungen

Studie: PATENT-CHILD (MK4836) ^a	Patienten mit Ereignis n (%)
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC/PT) ^{b, c}	Riociguat (N ^d = 24)
Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis	20 (83,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	4 (16,7)
Abdominalschmerz ^e	3 (12,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	6 (25,0)
Fieber	3 (12,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	14 (58,3)
Nasopharyngitis	4 (16,7)
Infektion der oberen Atemwege	4 (16,7)
Erkrankungen des Nervensystems	8 (33,3)
Kopfschmerzen	7 (29,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3 (12,5)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	3 (12,5)
Gefäßerkrankungen ^f	3 (12,5)
Hypotonie	3 (12,5)
a: Datenschnitt: 07. März 2020 b: Unerwünschte Ereignisse, die nach dem Beginn der Behandlung und vor dem Ende der Hauptphase oder dem Ende der Sicherheitsnachbeobachtung begannen oder sich verschlimmerten (für Patienten, die die Sicherheitsnachbeobachtung abgeschlossen haben) c: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden nur dargestellt, wenn Inzidenz $\geq 10\%$ oder (Inzidenz $\geq 1\%$ und mindestens 10 Patienten) d: Anzahl der Patienten: Safety Analysis Set e: Ein berichtetes Ereignis wurde im CSR in Woche 24 als Unterleibsschmerzen kodiert und während des QC-Prozesses für den Databaselock am 07JAN2022 in Myalgie umkodiert f: Ein berichtetes Ereignis von Hypotonie wurde fälschlicherweise als diastolische Hypotonie kodiert. Die diastolische Hypotonie ist im Zwischenbericht über die ersten 24 Wochen der PATENT-CHILD Studie enthalten. Bei der Bereinigung der Daten für den Databaselock am 07JAN2022 wurde dieser Fehler korrigiert und in Hypotonie umkodiert. Da die bereinigten Daten bevorzugt verwendet werden, erscheint der Begriff nicht mehr in der vorliegenden Tabelle. CSR: Klinischer Studienbericht; PT: Preferred Terms; QC: Qualitätskontrolle; SOC: Systemorganklasse	

Die häufigsten berichteten unerwünschten Ereignisse gesamt nach SOC waren „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (14 Patienten, 58,3 %), „Erkrankungen des Nervensystems“ (8 Patienten, 33,3 %) und „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (6 Patienten, 25 %). Die häufigsten PT innerhalb der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ waren „Nasopharyngitis“ und „Infektionen der oberen Atemwege“, innerhalb der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ der PT „Kopfschmerzen“ und bei der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ trat der PT „Fieber“ am häufigsten auf (Tabelle 4-60).

Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC/PT – weitere Untersuchungen

Studie: PATENT-CHILD (MK4836) ^a	Patienten mit Ereignis n (%)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC/PT)^{b, c}	Riociguat (N^d = 24)
Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis	4 (16,7)
Herzerkrankungen	2 (8,3)
Rechtsherzinsuffizienz	2 (8,3)

a: Datenschnitt: 07. März 2020
b: Unerwünschte Ereignisse, die nach dem Beginn der Behandlung und vor dem Ende der Hauptphase oder dem Ende der Sicherheitsnachbeobachtung begannen oder sich verschlimmerten (für Patienten, die die Sicherheitsnachbeobachtung abgeschlossen haben)
c: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden nur dargestellt, wenn Inzidenz 5% oder (Inzidenz ≥ 1% und mindestens 10 Patienten)
d: Anzahl der Patienten: Safety Analysis Set
PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

Die häufigsten berichteten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse nach SOC waren „Herzerkrankungen“ (2 Patienten, 8,3 %) mit dem häufigsten PT „Rechtsherzinsuffizienz“ (Tabelle 4-61).

Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt moderate unerwünschte Ereignisse nach SOC/PT – weitere Untersuchungen

Studie: PATENT-CHILD (MK4836) ^a	Patienten mit Ereignis n (%)
Unerwünschtes Ereignis moderater Intensität nach SOC/PT^{b, c}	Riociguat (N^d = 24)
Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis	7 (29,2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (12,5)
Gefäßerkrankungen	3 (12,5)
Hypotonie	3 (12,5)

a: Datenschnitt: 07. März 2020
b: Unerwünschte Ereignisse, die nach dem Beginn der Behandlung und vor dem Ende der Hauptphase oder dem Ende der Sicherheitsnachbeobachtung begannen oder sich verschlimmerten (für Patienten, die die Sicherheitsnachbeobachtung abgeschlossen haben)
c: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden nur dargestellt, wenn Inzidenz 5% oder (Inzidenz ≥ 1% und mindestens 10 Patienten)
d: Anzahl der Patienten: Safety Analysis Set
PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

Bei den moderaten unerwünschten Ereignissen handelte es sich am häufigsten um unerwünschte Ereignisse der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ und „Gefäßerkrankungen“ (jeweils 3 Patienten, 12,5 %). Innerhalb der SOC „Gefäßerkrankungen“ war der häufigste PT „Hypotonie“ (Tabelle 4-62).

Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC/PT – weitere Untersuchungen

Studie: PATENT-CHILD (MK4836) ^a	Patienten mit Ereignis n (%)
Unerwünschtes Ereignis schwerer Intensität nach SOC/PT^{b, c}	Riociguat (N^d = 24)
Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis	2 (8,3)
Herzerkrankungen	2 (8,3)
Rechtsherzinsuffizienz	2 (8,3)

a: Datenschnitt: 07. März 2020
b: Unerwünschte Ereignisse, die nach dem Beginn der Behandlung und vor dem Ende der Hauptphase oder dem Ende der Sicherheitsnachbeobachtung begannen oder sich verschlimmerten (für Patienten, die die Sicherheitsnachbeobachtung abgeschlossen haben)
c: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden nur dargestellt, wenn Inzidenz 5% oder (Inzidenz ≥ 1% und mindestens 10 Patienten)
d: Anzahl der Patienten: Safety Analysis Set
PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

Schwere unerwünschte Ereignisse traten am häufigsten in der SOC „Herzerkrankungen“ (2 Patienten, 8,3 %) mit dem häufigsten PT „Rechtsherzinsuffizienz“ auf (Tabelle 4-63).

Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses nach SOC/PT – weitere Untersuchungen

Studie: PATENT-CHILD (MK4836) ^a	Patienten mit Ereignis n (%)
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)^{b, c}	Riociguat (N^d = 24)
Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis	3 (12,5)
Herzerkrankungen	1 (4,2)
Rechtsherzinsuffizienz	1 (4,2)
Gefäßerkrankungen	2 (8,3)
Hypotonie	2 (8,3)

a: Datenschnitt: 07. März 2020
b: Unerwünschte Ereignisse, die nach dem Beginn der Behandlung und vor dem Ende der Hauptphase oder dem Ende der Sicherheitsnachbeobachtung begannen oder sich verschlimmerten (für Patienten, die die Sicherheitsnachbeobachtung abgeschlossen haben)
c: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn die Inzidenz > 0 % ist
d: Anzahl der Patienten: Safety Analysis Set
PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, gehörten zu den SOC „Herzerkrankungen“ (1 Patient, 4,2 %) sowie „Gefäßerkrankungen“ (2 Patienten, 8,3 %). Innerhalb der SOC „Herzerkrankungen“ war der häufigste PT „Rechtsherzinsuffizienz“, innerhalb der SOC „Gefäßerkrankungen“ der PT „Hypotonie“ (Tabelle 4-64).

Riociguat war im Allgemeinen gut verträglich, das Sicherheitsprofil entspricht dem bereits bekannten bei Erwachsenen. Ergebnisse der optionalen LTE-Phase der Studie sind in Anhang 4-G dargestellt. Daraus ergaben sich ebenfalls keine neuen Sicherheitssignale.

Die Studienergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1).

4.3.2.3.3.5 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Wie in Abschnitt 4.2.5.5 angeführt, sind Subgruppenanalysen bei kleinen Stichproben von geringer Aussagekraft. Bei der Studienpopulation von lediglich 24 Patienten kann keine valide Interpretation der Ergebnisse erfolgen, weshalb auf Subgruppenanalysen verzichtet wird.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Studienbericht

- 1) Bayer AG. Clinical Study Report (CSR). Open-label, individual dose titration study to evaluate safety, tolerability and pharmacokinetics of riociguat in children from 6 to less than 18 years of age with pulmonary arterial hypertension (PAH). Riociguat in children with PAH (PATENT-CHILD study). Report No. PH-41307. Stand: 18.08.2020. 2020.

Studienregistereinträge

- 2) Bayer. Clinicaltrials.gov: NCT02562235. Riociguat in Children With Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) [online]. Stand: 21.03.2023. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02562235> [Zugriff: 03.04.2023]. 2023.
- 3) Bayer AG. EU-CTR: 2014-003952-29. Open-label, individual dose titration study to evaluate safety, tolerability and pharmacokinetics of riociguat in children from 6 to less than 18 years of age with pulmonary arterial hypertension (PAH) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003952-29 [Zugriff: 03.04.2023]. 0000.
- 4) Bayer AG. ICTRP: EU-CTR2014-003952-29-HU. Open-label, individual dose titration study to evaluate safety, tolerability and pharmacokinetics of riociguat in children from 6 to less than 18 years of age with pulmonary arterial hypertension (PAH) - PATENT-CHILD [online]. Stand: 04.04.2022. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003952-29-HU> [Zugriff: 03.04.2023]. 2022.

Publikation

- 5) García Aguilar, H., Gorenflo, M., Ivy, D. D., Moledina, S., Castaldi, B. et al. Riociguat in children with pulmonary arterial hypertension: The PATENT-CHILD study. *Pulm Circ* 2022; 12(3): e12133.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Für das zu bewertende Anwendungsgebiet zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH), liegt eine eingeschränkte Evidenzlage vor. Bei der für die Nutzenbewertung relevanten pivotalen Studie PATENT-CHILD handelt es sich um eine einarmige, offene Dosisfindungsstudie mit 24 eingeschlossenen Patienten, weshalb weder ein direkter noch ein adjustierter indirekter Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) möglich ist.

Die Studie untersucht die Sicherheit und Wirksamkeit von Riociguat mittels patientenrelevanter Endpunkte aus den Dimensionen Mortalität (Todesfälle), Morbidität (Verbesserung der 6-Minuten-Gehstrecke [6-Minute Walking Distance, 6MWD]; Klinische Verschlechterung), gesundheitsbezogene Lebensqualität (mittels Short Form Health Survey-10, SF-10 und Pediatric Quality of Life Inventory, PedsQL) sowie Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse, Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse und Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse, SOC/Preferred Term, PT). Da die Endpunkte der Mortalität, der Verbesserung der 6MWD und Klinische Verschlechterung eindeutig und mittels objektiver Kriterien bestimmbar sind, wird keine Verzerrung angenommen. Die weiteren Endpunkte unterliegen einer potenziellen Verzerrung.

Die erteilte Zulassung von Riociguat durch die europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) belegt, dass ein einarmiges Studiendesign adäquat ist, um Evidenz im hier relevanten Anwendungsgebiet zu generieren, sodass ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen für Kinder und Jugendliche im Alter von unter 18 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 50 kg mit PAH der WHO-FK II bis III abgeleitet werden kann.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Bei PAH handelt es sich um eine seltene, stark progressive Erkrankung. Der natürliche Krankheitsverlauf bei Kindern mit unbehandelter idiopathischer pulmonal arterieller Hypertonie/hereditärer pulmonal arterieller Hypertonie (IPAH/HPAH) ist meist rasch fortschreitend und tödlich. Historischen Daten zufolge ist von einer medianen Überlebensdauer von 0,8 Jahren nach Diagnosestellung für unbehandelte Kinder mit IPAH auszugehen [1]. Mit der Verfügbarkeit spezifischer PAH-Medikamente hat sich in den letzten Jahren die Prognose von PAH-Patienten deutlich gebessert. Die 5-Jahres-Überlebensrate wird für Kinder mit IPAH unter spezifischer PAH-Therapie mit 72 % angegeben [1]. Dennoch handelt es sich bei der PAH um eine chronisch progressive, unheilbare Erkrankung, die schlussendlich zu Rechtsherzinsuffizienz und Tod führen kann. Da die PAH bislang nicht heilbar ist, zielt die Therapie darauf ab, das Fortschreiten der Erkrankung zu verzögern und die Symptomatik sowie damit verbunden die Lebensqualität zu verbessern [2].

Die Behandlungsmöglichkeiten für Kinder mit PAH sind sehr eingeschränkt. Bisher hat die EMA für das Kindesalter nur die Phosphodiesterase-Typ-5 (PDE-5)-Inhibitoren Sildenafil (ab dem abgeschlossenen 12. Lebensmonat) und Tadalafil (ab 2 Jahren), sowie die beiden Endothelin-Rezeptorantagonisten (ERA) Bosentan (ab dem abgeschlossenen 12. Lebensmonat) und Ambrisentan (ab 8 Jahren) zur Therapie der PAH zugelassen. Aufgrund der nur wenigen zur Behandlung der PAH im Kindesalter zugelassenen Wirkstoffe erfolgt die Therapie häufig Off-Label mit Wirkstoffen, die zur Therapie der PAH bei Erwachsenen zugelassen sind.

Riociguat ist der erste klinisch verfügbare Vertreter der Klasse der löslichen Guanylatzyklase (soluble Guanylate Cyclase, sGC)-Stimulatoren. Bei erwachsenen Patienten mit PAH konnte

bereits nach zwölf Wochen ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis mit deutlichen Verbesserungen der körperlichen Leistungsfähigkeit, der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO)-Funktionsklasse (FK), der Zeit bis zur klinischen Verschlechterung, hämodynamischen Parametern und der Borg-Dyspnoe-Skala im Vergleich zu Placebo gezeigt werden [3]. Diese kurzzeitigen Verbesserungen blieben auch nach über zwei Jahren erhalten und es zeigten sich keine zusätzlichen Sicherheitssignale [4].

Die Erteilung der Zulassungserweiterung von Riociguat in Kombination mit ERA, für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 50 kg mit PAH der WHO-FK II bis III stützt sich auf Daten der einarmigen, offenen Dosisfindungsstudie PATENT-CHILD.

Mortalität

In der Studie PATENT-CHILD verstarb kein Patient. Dieses Ergebnis belegt den hohen medizinischen Nutzen von Riociguat in Kombination mit ERA in der Endpunktkategorie Mortalität bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren.

Morbidität

Unter der Behandlung mit Riociguat in Kombination mit ERA wurde nach 24 Wochen eine Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit erzielt. Diese konnte über eine mittlere Verbesserung der 6MWD von 23 Metern gezeigt werden. Zudem traten unter der Behandlung mit Riociguat in Kombination mit ERA in nur wenigen Fällen schwerwiegende Symptome auf. So wurde lediglich bei zwei von 24 Patienten (8 %) eine klinische Verschlechterung in Form von Hospitalisierung aufgrund einer Rechtsherzinsuffizienz beobachtet. Diese Ergebnisse belegen den hohen medizinischen Nutzen von Riociguat in Kombination mit ERA in der Endpunktkategorie Morbidität bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Unter der Behandlung mit Riociguat in Kombination mit ERA zeigten sich Verbesserungen in der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität. Dies gilt sowohl für den körperlichen und den psychischen Gesamtscore des Fragebogens SF-10, sowie für alle drei Summenwerte (Gesamtscore, Summenwert der physischen- und Summenwert der psychosozialen Gesundheit) und alle vier multidimensionalen Skalen (physische-, emotionale-, soziale- und schulische Funktion) des Fragebogens PedsQL. Diese Ergebnisse belegen den hohen medizinischen Nutzen von Riociguat in Kombination mit ERA in der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren.

Unerwünschte Ereignisse

Die Studie PATENT-CHILD belegt die Sicherheit und Verträglichkeit von Riociguat in Kombination mit ERA. Es traten keine Todesfälle auf. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bei vier Patienten (16,7 %), moderate unerwünschte Ereignisse bei sieben Patienten (29,2 %) und schwere unerwünschte Ereignisse bei zwei Patienten (8,3 %) auf. Die Behandlung wurde von drei Patienten (12,5 %) aufgrund unerwünschter Ereignisse abgebrochen. Das Sicherheitsprofil entspricht im Allgemeinen dem bereits bekannten

Sicherheitsprofil bei erwachsenen Patienten und es sind keine neuen Sicherheitssignale aufgetreten. Diese Ergebnisse belegen den hohen medizinischen Nutzen von Riociguat in Kombination mit ERA in der Endpunktkategorie unerwünschte Ereignisse bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren.

Schlussfolgerung

Mit Riociguat in Kombination mit ERA, steht nun auch für Kinder und Jugendliche im Alter von unter 18 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 50 kg der WHO-FK II bis III eine neue Therapieoption zur Behandlung einer PAH zur Verfügung.

Aufgrund der Seltenheit dieser stark progredienten Erkrankung, gibt es nur sehr wenige klinische Studien bei Kindern mit PAH. Die Ergebnisse der Studie PATENT-CHILD zeigen, dass Riociguat in Kombination mit ERA einen hohen medizinischen Nutzen aufweist. Die verfügbaren Sicherheitsdaten zeigen ein vergleichbares Profil wie bei erwachsenen Patienten, was auf die Wirkungsweise von Riociguat bzw. die zugrunde liegende Krankheit zurückzuführen ist. Eine Extrapolation der Wirksamkeit von Riociguat auf pädiatrische Patienten wird somit durch die Ähnlichkeiten in der Pathologie und Pharmakokinetik unterstützt.

Die erteilte Zulassung von Riociguat durch die EMA belegt, dass die präsentierte Studie die regulatorischen Anforderungen für pädiatrische Studien in dieser Indikation umfassend erfüllt und ein einarmiges Studiendesign adäquat ist, um die Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet zu bewerten.

Der in der Studie PATENT-CHILD in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse gezeigte hohe medizinische Nutzen entspricht einem bedeutsamen Zusatznutzen, der aufgrund des nichtvergleichenden Studiendesigns nicht quantifiziert werden kann. Aus diesem Grund wird in der Gesamtschau für Riociguat in Kombination mit ERA ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** abgeleitet.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-65: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Kinder und Jugendliche im Alter von unter 18 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 50 kg mit PAH der WHO-FK II bis III	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. D'Alonzo, G. E., Barst, R. J., Ayres, S. M., Bergofsky, E. H., Brundage, B. H. et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991; 115(5): 343-9.

2. Hansmann, G., Koestenberger, M., Alastalo, T. P., Apitz, C., Austin, E. D. et al. 2019 updated consensus statement on the diagnosis and treatment of pediatric pulmonary hypertension: The European Pediatric Pulmonary Vascular Disease Network (EPPVDN), endorsed by AEPC, ESPR and ISHLT. *J Heart Lung Transplant* 2019; 38(9): 879-901.

3. Ghofrani, H. A., Galiè, N., Grimminger, F., Grünig, E., Humbert, M. et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369(4): 330-40.

4. Ghofrani, H. A., Grimminger, F., Grünig, E., Huang, Y., Jansa, P. et al. Predictors of long-term outcomes in patients treated with riociguat for pulmonary arterial hypertension: data from the PATENT-2 open-label, randomised, long-term extension trial. *Lancet Respir Med* 2016; 4(5): 361-71.

5. Wong, S. S., Wilczynski, N. L., Haynes, R. B. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc* 2006; 94(4): 451-5.

6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. Stand: 04.02.2023. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3055/VerfO_2022-10-20_iK_2023-02-04.pdf [Zugriff: 14.04.2023]. 2023.

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

8. Humbert, M., Kovacs, G., Hoeper, M. M., Badagliacca, R., Berger, R. M. F. et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Respir J 2023; 61(1): 2200879.

9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Macitentan [online]. Stand: 17.07.2014. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2888/2014-07-17_AM-RL-XII_Macitentan_2014-02-01-D-096_TrG.pdf [Zugriff: 12.04.2023]. 2014.

10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Riociguat [online]. Stand: 16.10.2014. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2978/2014-10-16_AM-RL-XII_Riociguat_2014-05-01-D-103_TrG.pdf [Zugriff: 12.04.2023]. 2014.

11. European Medicines Agency (EMA). Committee for medicinal products for human use (CHMP). Guideline on the clinical investigations of medicinal products for the treatment of pulmonary arterial hypertension [online]. Stand: 22.10.2009. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigations-medicinal-products-treatment-pulmonary-arterial-hypertension_en.pdf [Zugriff: 12.04.2023]. 2009.

12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 6.1 vom 24.01.2022 [online]. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf> [Zugriff: 12.04.2023]. 2022.

13. Hoeper, M. M., Kramer, T., Pan, Z., Eichstaedt, C. A., Spiesshoefer, J. et al. Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. Eur Respir J 2017; 50(2).

14. Hoeper, M. M., Apitz, C., Grünig, E., Halank, M., Ewert, R. et al. Gezielte Therapie der pulmonal arteriellen Hypertonie: Empfehlungen der Kölner Konsensus Konferenz 2016. Dtsch Med Wochenschr 2016; 141(S 01): S33-s41.

15. Grünig, E., Benjamin, N., Krüger, U., Kaemmerer, H., Harutyunova, S. et al. General measures and supportive therapy for pulmonary arterial hypertension: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol* 2018; 272s: 30-36.
16. Saris-Baglama, R. N., DeRosa, M. A., Raczek, A. E., Bjorner, J. B., Ware, J. E. Development, validation, and norming of the SF-10 for Children Health Survey [Abstract]. *Quality of Life Research* 2006; 15(S1): A-145.
17. Varni, J. W., Burwinkle, T. M., Seid, M., Skarr, D. The PedsQL 4.0 as a pediatric population health measure: feasibility, reliability, and validity. *Ambul Pediatr* 2003; 3(6): 329-41.
18. Bayer AG. Clinical Study Report (CSR). Open-label, individual dose titration study to evaluate safety, tolerability and pharmacokinetics of riociguat in children from 6 to less than 18 years of age with pulmonary arterial hypertension (PAH). Riociguat in children with PAH (PATENT-CHILD study). Report No. PH-41307. Stand: 18.08.2020. 2020.
19. Varni, J. W., Seid, M., Kurtin, P. S. PedsQL 4.0: reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory version 4.0 generic core scales in healthy and patient populations. *Med Care* 2001; 39(8): 800-12.
20. García Aguilar, H., Gorenflo, M., Ivy, D. D., Moledina, S., Castaldi, B. et al. Riociguat in children with pulmonary arterial hypertension: The PATENT-CHILD study. *Pulm Circ* 2022; 12(3): e12133.
21. Bayer. Clinicaltrials.gov: NCT02562235. Riociguat in Children With Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) [online]. Stand: 21.03.2023. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02562235> [Zugriff: 03.04.2023]. 2023.
22. Bayer AG. EU-CTR: 2014-003952-29. Open-label, individual dose titration study to evaluate safety, tolerability and pharmacokinetics of riociguat in children from 6 to less than 18 years of age with pulmonary arterial hypertension (PAH) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003952-29 [Zugriff: 03.04.2023]. 0000.
23. Bayer AG. ICTRP: EU-CTR2014-003952-29-HU. Open-label, individual dose titration study to evaluate safety, tolerability and pharmacokinetics of riociguat in children from 6 to less than 18 years of age with pulmonary arterial hypertension (PAH) - PATENT-CHILD [online]. Stand: 04.04.2022. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003952-29-HU> [Zugriff: 03.04.2023]. 2022.

24. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents (NHBPEP). The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004; 114(2 Suppl 4th Report): 555-76.

25. van Loon, R. L., Roofthoof, M. T., Hillege, H. L., ten Harkel, A. D., van Osch-Gevers, M. et al. Pediatric pulmonary hypertension in the Netherlands: epidemiology and characterization during the period 1991 to 2005. *Circulation* 2011; 124(16): 1755-64.

26. del Cerro Marín, M. J., Sabaté Rotés, A., Rodríguez Ogando, A., Mendoza Soto, A., Quero Jiménez, M. et al. Assessing pulmonary hypertensive vascular disease in childhood. Data from the Spanish registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190(12): 1421-9.

27. Constantine, A., Dimopoulos, K., Haworth, S. G., Muthurangu, V., Moledina, S. Twenty-Year Experience and Outcomes in a National Pediatric Pulmonary Hypertension Service. *Am J Respir Crit Care Med* 2022; 206(6): 758-766.

28. COMPERA Study Group. COMPERA-KIDS registry: PAH prevalence 2018 - 2021. Stand: 23.01.2023. 2023.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	EMBASE (EMBASE Classic+EMBASE)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	03.04.2023	
Zeitsegment	1947 bis 02.04.2023	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp pulmonary hypertension/	111976
2	(arterial or primary).mp.	3395799
3	1 and 2	47951
4	(pulmonary arterial hypertension or primary pulmonary hypertension or PPH or PPHN or PAH or IPAH or HPAH or FPAH).mp.	64852
5	3 or 4	82981
6	exp riociguat/	1828
7	(riociguat or adempas or bay 63-2521 or bay63-2521 or bay-63-2521 or 625115-55-1).mp.	1929
8	6 or 7	1929
9	5 and 8	1046
10	exp child/	3063474
11	child*.mp.	3148975
12	exp adolescent/	1749332
13	adolescen*.mp.	1868664
14	exp infant/	1127172
15	infant*.mp.	998974
16	exp p?ediatrics/	126891
17	p?ediatric*.mp.	807513
18	10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17	4770858
19	9 and 18	64
20	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	2222559
21	19 and 20	17

Datenbankname	MEDLINE (Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R))	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	03.04.2023	
Zeitsegment	1946 bis 02.04.2023	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Hypertension, Pulmonary/	41575
2	(arterial or primary).mp.	2362697
3	1 and 2	19109
4	(pulmonary arterial hypertension or primary pulmonary hypertension or PPH or PPHN or PAH or IPAH or HPAH or FPAH).mp.	45032
5	3 or 4	50744
6	(riociguat or adempas or bay 63-2521 or bay63-2521 or bay-63-2521 or 625115-55-1).mp.	512
7	5 and 6	291
8	exp child/	2135329
9	child*.mp.	2731912
10	exp adolescent/	2207046
11	adolescen*.mp.	2295057
12	exp infant/	1244302
13	infant*.mp.	1385956
14	exp p?ediatrics/	62892
15	p?ediatric*.mp.	503736
16	8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15	4547164
17	7 and 16	29
18	randomi#ed controlled trial.pt. or randomi#ed.mp. or placebo.mp.	1118524
19	17 and 18	7

Datenbankname	CENTRAL	
Suchoberfläche	Cochrane Library (https://www.cochranelibrary.com/)	
Datum der Suche	03.04.2023	
Zeitsegment	1991 bis 02.04.2023	
Suchfilter	kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	MeSH descriptor: [Hypertension, Pulmonary] explode all trees	1468
#2	arterial or primary	571724
#3	#1 and #2	986
#4	"pulmonary arterial hypertension" or "primary pulmonary hypertension" or PPH or PPHN or PAH or IPAH or HPAH or FPAH	3255
#5	#3 or #4	3554
#6	riociguat or adempas or "bay 63-2521" or "bay63-2521" or "bay-63-2521" or "625115-55-1"	251
#7	#5 and #6	144
#8	MeSH descriptor: [Child] explode all trees	77476
#9	child*	210852
#10	MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees	125165
#11	adolescen*	162676
#12	MeSH descriptor: [Infant] explode all trees	41440
#13	Infant*	74334
#14	MeSH descriptor: [Pediatrics] explode all trees	1178
#15	Pediatric*	71031
#16	#8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15	345939
#17	#7 and #16 in Trials	9

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Datenbankname	EMBASE (EMBASE Classic+EMBASE)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	03.04.2023	
Zeitsegment	1947 bis 02.04.2023	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp pulmonary hypertension/	111976
2	(arterial or primary).mp.	3395799
3	1 and 2	47951
4	(pulmonary arterial hypertension or primary pulmonary hypertension or PPH or PPHN or PAH or IPAH or HPAH or FPAH).mp.	64852
5	3 or 4	82981
6	exp riociguat/	1828
7	(riociguat or adempas or bay 63-2521 or bay63-2521 or bay-63-2521 or 625115-55-1).mp.	1929
8	6 or 7	1929
9	5 and 8	1046
10	exp child/	3063474
11	child*.mp.	3148975
12	exp adolescent/	1749332
13	adolescen*.mp.	1868664
14	exp infant/	1127172
15	infant*.mp.	998974
16	exp p?ediatrics/	126891
17	p?ediatric*.mp.	807513
18	10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17	4770858
19	9 and 18	64

Datenbankname	MEDLINE (Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R))	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	03.04.2023	
Zeitsegment	1946 bis 02.04.2023	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Hypertension, Pulmonary/	41575
2	(arterial or primary).mp.	2362697
3	1 and 2	19109
4	(pulmonary arterial hypertension or primary pulmonary hypertension or PPH or PPHN or PAH or IPAH or HPAH or FPAH).mp.	45032
5	3 or 4	50744
6	(riociguat or adempas or bay 63-2521 or bay63-2521 or bay-63-2521 or 625115-55-1).mp.	512
7	5 and 6	291
8	exp child/	2135329
9	child*.mp.	2731912
10	exp adolescent/	2207046
11	adolescen*.mp.	2295057
12	exp infant/	1244302
13	infant*.mp.	1385956
14	exp p?ediatrics/	62892
15	p?ediatric*.mp.	503736
16	8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15	4547164
17	7 and 16	29

Datenbankname	Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR: Cochrane Reviews, Cochrane Protocols, Editorials), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Special Collections, Cochrane Clinical Answers	
Suchoberfläche	Cochrane Library (https://www.cochranelibrary.com/)	
Datum der Suche	03.04.2023	
Zeitsegment	1991 bis 02.04.2023	
Suchfilter	kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	MeSH descriptor: [Hypertension, Pulmonary] explode all trees	1468
#2	arterial or primary	571724
#3	#1 and #2	986
#4	"pulmonary arterial hypertension" or "primary pulmonary hypertension" or PPH or PPHN or PAH or IPAH or HPAH or FPAH	3255
#5	#3 or #4	3554
#6	riociguat or adempas or "bay 63-2521" or "bay63-2521" or "bay-63-2521" or "625115-55-1"	251
#7	#5 and #6	144
#8	MeSH descriptor: [Child] explode all trees	77476
#9	child*	210852
#10	MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees	125165
#11	adolescen*	162676
#12	MeSH descriptor: [Infant] explode all trees	41440
#13	Infant*	74334
#14	MeSH descriptor: [Pediatrics] explode all trees	1178
#15	Pediatric*	71031
#16	#8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15	345939
#17	#7 and #16	11

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	03.04.2023
Suchstrategie	Riociguat OR Adempas OR BAY 63-2521 OR BAY63-2521 OR BAY-63-2521 OR 625115-55-1 [Other terms]
Treffer	64

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	03.04.2023
Suchstrategie	Riociguat OR Adempas OR (BAY 63-2521) OR BAY63-2521 OR BAY-63-2521 OR 625115-55-1
Treffer	31

Studienregister	WHO ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	03.04.2023
Suchstrategie	Riociguat OR Adempas OR BAY 63-2521 OR BAY63-2521 OR BAY-63-2521 OR 625115-55-1 [Basic Search]
Treffer	215 Einträge für 81 Studien
Gesamttreffer: 81 Duplikate: 9 Verbleibende Treffer: 72	

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	03.04.2023
Suchstrategie	Riociguat OR Adempas OR BAY 63-2521 OR BAY63-2521 OR BAY-63-2521 OR 625115-55-1 [Other terms]
Treffer	64

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	03.04.2023
Suchstrategie	Riociguat OR Adempas OR (BAY 63-2521) OR BAY63-2521 OR BAY-63-2521 OR 625115-55-1
Treffer	31

Studienregister	WHO ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	03.04.2023
Suchstrategie	Riociguat OR Adempas OR BAY 63-2521 OR BAY63-2521 OR BAY-63-2521 OR 625115-55-1 [Basic Search]
Treffer	215 Einträge für 81 Studien
Gesamttreffer: 81 Duplikate: 9 Verbleibende Treffer: 72	

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es wurden keine im Volltext gesichteten Publikationen ausgeschlossen.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es wurden keine im Volltext gesichteten Publikationen ausgeschlossen.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Register	Trefferzahl (exkl. Duplikate)	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge (Tabelle 4-10)
ClinicalTrials.gov	64	64	0
ICTRP	72	72	0
EU-CTR	31	31	0
Summe	$\Sigma = 167$	$\Sigma = 167$	$\Sigma = 0$

Liste ausgeschlossener Registereinträge aus Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel:

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Tabelle 4-4)
ClinicalTrials.gov			
[001]	NCT00454558	ClinicalTrials.gov: NCT00454558. An Open Multiple Dose Titration Study In Patients With Pulmonary Hypertension [online]. Stand: 10.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00454558 [Zugriff: 03.04.2023]. 2015.	A5
[002]	NCT00640315	ClinicalTrials.gov: NCT00640315. Single Dose Study in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Associated Pulmonary Hypertension [online]. Stand: 12.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00640315 [Zugriff: 03.04.2023]. 2016.	A5
[003]	NCT00680654	ClinicalTrials.gov: NCT00680654. Interaction Study in Patients With Pulmonary Hypertension and Stable Treatment of Sildenafil 20 mg TID [online]. Stand: 12.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00680654 [Zugriff: 03.04.2023]. 2015.	A5

#	Registernummer	Titel	Aus- schluss- grund (Tabelle 4-4)
ClinicalTrials.gov			
[004]	NCT00694850	ClinicalTrials.gov: NCT00694850. Impact of Multiple Doses of BAY63-2521 on Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Patients With Interstitial Lung Disease (ILD) Associated Pulmonary Hypertension (PH) [online]. Stand: 03.2023. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00694850 [Zugriff: 03.04.2023]. 2023.	A5
[005]	NCT00810693	ClinicalTrials.gov: NCT00810693. A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Oral BAY63-2521 in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) [online]. Stand: 11.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00810693 [Zugriff: 03.04.2023]. 2016.	A1
[006]	NCT00855465	ClinicalTrials.gov: NCT00855465. A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Oral BAY63-2521 in Patients With CTEPH [online]. Stand: 11.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00855465 [Zugriff: 03.04.2023]. 2016.	A1
[007]	NCT00855660	ClinicalTrials.gov: NCT00855660. Effect of Riociguat on Bone Metabolism [online]. Stand: 01.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00855660 [Zugriff: 03.04.2023]. 2016.	A1
[008]	NCT00863681	ClinicalTrials.gov: NCT00863681. BAY63-2521:Long-term Extension Study in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension [online]. Stand: 10.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00863681 [Zugriff: 03.04.2023]. 2020.	A5
[009]	NCT00910429	ClinicalTrials.gov: NCT00910429. BAY63-2521 - Long-term Extension Study in Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension [online]. Stand: 10.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00910429 [Zugriff: 03.04.2023]. 2020.	A5
[010]	NCT01014247	ClinicalTrials.gov: NCT01014247. Influence of Moxifloxacin on QTc Interval in Healthy Subjects for Positive Control Validation [online]. Stand: 06.2013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01014247 [Zugriff: 03.04.2023]. 2013.	A1
[011]	NCT01065051	ClinicalTrials.gov: NCT01065051. Hemodynamic and Echocardiographic Assessment of Riociguat Effects on Myocardial Wall Contractility and Relaxation Kinetics [online]. Stand: 01.2014. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01065051 [Zugriff: 03.04.2023]. 2014.	A2
[012]	NCT01065454	ClinicalTrials.gov: NCT01065454. A Study to Test the Effects of Riociguat in Patients With Pulmonary Hypertension Associated With Left Ventricular Systolic Dysfunction [online]. Stand: 03.2023. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01065454 [Zugriff: 03.04.2023]. 2023.	A1
[013]	NCT01165931	ClinicalTrials.gov: NCT01165931. Coronary Vasomotor Response After Riociguat Exposure [online]. Stand: 10.2013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01165931 [Zugriff: 03.04.2023]. 2013.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Tabelle 4-4)
ClinicalTrials.gov			
[014]	NCT01172756	ClinicalTrials.gov: NCT01172756. A Study to Test the Effects of Riociguat in Patients With Pulmonary Hypertension Associated With Left Ventricular Diastolic Dysfunction [online]. Stand: 11.2014. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01172756 [Zugriff: 03.04.2023]. 2014.	A1
[015]	NCT01179334	ClinicalTrials.gov: NCT01179334. Evaluation of the Pharmacodynamic Effect of the Combination of Sildenafil and Riociguat on Blood Pressure and Other Safety Parameters [online]. Stand: 08.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01179334 [Zugriff: 03.04.2023]. 2016.	A1
[016]	NCT01266265	ClinicalTrials.gov: NCT01266265. Study of Incidence of Respiratory Tract AEs in Patients Treated With Tyvaso® Compared to Other FDA Approved PAH Therapies [online]. Stand: 02.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01266265 [Zugriff: 03.04.2023]. 2016.	A5
[017]	NCT01347216	ClinicalTrials.gov: NCT01347216. Compera Compera-Kids [online]. Stand: 01.2023. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01347216 [Zugriff: 03.04.2023]. 2023.	A5
[018]	NCT01489488	ClinicalTrials.gov: NCT01489488. Relative Bioavailability and Food Effect Study [online]. Stand: 07.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01489488 [Zugriff: 03.04.2023]. 2015.	A1
[019]	NCT01784562	ClinicalTrials.gov: NCT01784562. Riociguat in Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH) [online]. Stand: 01.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01784562 [Zugriff: 03.04.2023]. 2016.	A5
[020]	NCT01926847	ClinicalTrials.gov: NCT01926847. Digital Flow Enhancement in Raynaud's Phenomenon With an sGC (Soluble Guanylate Cyclase) Stimulator [online]. Stand: 06.2014. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01926847 [Zugriff: 03.04.2023]. 2014.	A1
[021]	NCT02007629	ClinicalTrials.gov: NCT02007629. Riociguat Clinical Effects Studied in Patients With Insufficient Treatment Response to Phosphodiesterase-5 Inhibitor [online]. Stand: 02.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02007629 [Zugriff: 03.04.2023]. 2019.	A5
[022]	NCT02024386	ClinicalTrials.gov: NCT02024386. Efficacy Study of Riociguat and Its Effects on Exercise Performance and Pulmonary Artery Pressure at High Altitude [online]. Stand: 04.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02024386 [Zugriff: 03.04.2023]. 2017.	A5
[023]	NCT02092818	ClinicalTrials.gov: NCT02092818. EXPERT, EXPosurE Registry Riociguat in Patients With Pulmonary Hypertension [online]. Stand: 06.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02092818 [Zugriff: 03.04.2023]. 2019.	A5

#	Registernummer	Titel	Aus- schluss- grund (Tabelle 4-4)
ClinicalTrials.gov			
[024]	NCT02094001	ClinicalTrials.gov: NCT02094001. Pilot Study to Evaluate Right Ventricular Function With Riociguat in CTEPH [online]. Stand: 08.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02094001 [Zugriff: 03.04.2023]. 2018.	A5
[025]	NCT02117791	ClinicalTrials.gov: NCT02117791. Prospective, Non-interventional, Multi-center Post-authorization Safety Study of Riociguat for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH) [online]. Stand: 03.2023. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02117791 [Zugriff: 03.04.2023]. 2023.	A5
[026]	NCT02138825	ClinicalTrials.gov: NCT02138825. Efficacy and Safety of Riociguat in Patients With Symptomatic Pulmonary Hypertension (PH) Associated With Idiopathic Interstitial Pneumonias (IIP) [online]. Stand: 12.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02138825 [Zugriff: 03.04.2023]. 2017.	A1
[027]	NCT02159313	ClinicalTrials.gov: NCT02159313. Relative Bioavailability Study [online]. Stand: 02.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02159313 [Zugriff: 03.04.2023]. 2016.	A1
[028]	NCT02159326	ClinicalTrials.gov: NCT02159326. Microgynon Riociguat Drug Interaction Study in Healthy Postmenopausal Women [online]. Stand: 08.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02159326 [Zugriff: 03.04.2023]. 2015.	A1
[029]	NCT02170025	ClinicalTrials.gov: NCT02170025. Early Signs of Efficacy Study With Riociguat in Adult Homozygous Delta F508 Cystic Fibrosis Patients [online]. Stand: 09.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02170025 [Zugriff: 03.04.2023]. 2018.	A1
[030]	NCT02191137	ClinicalTrials.gov: NCT02191137. Measuring Outcomes In Patients With Pulmonary Arterial Hypertension Not on Active Treatment (MOTION) [online]. Stand: 10.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02191137 [Zugriff: 03.04.2023]. 2017.	A5
[031]	NCT02283762	ClinicalTrials.gov: NCT02283762. Efficacy and Safety of Riociguat in Patients With Systemic Sclerosis [online]. Stand: 02.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02283762 [Zugriff: 03.04.2023]. 2020.	A1
[032]	NCT02428985	ClinicalTrials.gov: NCT02428985. Prospective, Non-interventional, Multi-center, Post-authorization Safety Study of Riociguat for Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) [online]. Stand: 03.2023. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02428985 [Zugriff: 03.04.2023]. 2023.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Tabelle 4-4)
ClinicalTrials.gov			
[033]	NCT02545465	ClinicalTrials.gov: NCT02545465. A Study to Understand the Treatment Patterns in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension or Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension During a Switch of Treatment to Adempas in Real-life Clinical Practice [online]. Stand: 05.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02545465 [Zugriff: 03.04.2023]. 2017.	A5
[034]	NCT02556268	ClinicalTrials.gov: NCT02556268. Interaction With HIV Antiretroviral Agents [online]. Stand: 12.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02556268 [Zugriff: 03.04.2023]. 2017.	A5
[035]	NCT02562235	ClinicalTrials.gov: NCT02562235. Riociguat in Children With Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) [online]. Stand: 03.2023. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02562235 [Zugriff: 03.04.2023]. 2023.	A5
[036]	NCT02565030	ClinicalTrials.gov: NCT02565030. Chronic Thrombo-embolic Pulmonary Hypertension: Classification and Long Term Outcome [online]. Stand: 06.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02565030 [Zugriff: 03.04.2023]. 2022.	A5
[037]	NCT02625558	ClinicalTrials.gov: NCT02625558. Riociguat for Sarcoidosis Associated Pulmonary Hypertension [online]. Stand: 12.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02625558 [Zugriff: 03.04.2023]. 2015.	A1
[038]	NCT02633397	ClinicalTrials.gov: NCT02633397. A Multi-Center Study of Riociguat in Patients With Sickle Cell Diseases [online]. Stand: 07.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02633397 [Zugriff: 03.04.2023]. 2022.	A1
[039]	NCT02634203	ClinicalTrials.gov: NCT02634203. Riociguat Versus Balloon Pulmonary Angioplasty in Non-operable Chronic thromboEmbolic Pulmonary Hypertension [online]. Stand: 01.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02634203 [Zugriff: 03.04.2023]. 2021.	A1
[040]	NCT02744339	ClinicalTrials.gov: NCT02744339. Pharmacodynamic Effects of Riociguat in Pulmonary Hypertension and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction [online]. Stand: 11.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02744339 [Zugriff: 03.04.2023]. 2020.	A1
[041]	NCT02759419	ClinicalTrials.gov: NCT02759419. A Long-term Extension Study of Riociguat in Patients With Symptomatic Pulmonary Arterial Hypertension [online]. Stand: 03.2023. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02759419 [Zugriff: 03.04.2023]. 2023.	A5
[042]	NCT02891850	ClinicalTrials.gov: NCT02891850. Riociguat replacing PDE-5i Therapy evaluated Against Continued PDE-5i therapy [online]. Stand: 02.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02891850 [Zugriff: 03.04.2023]. 2021.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Tabelle 4-4)
ClinicalTrials.gov			
[043]	NCT02915835	ClinicalTrials.gov: NCT02915835. Riociguat in Scleroderma Associated Digital Ulcers [online]. Stand: 09.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02915835 [Zugriff: 03.04.2023]. 2019.	A1
[044]	NCT03074539	ClinicalTrials.gov: NCT03074539. Sleep-Disordered Breathing in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension [online]. Stand: 03.2023. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03074539 [Zugriff: 03.04.2023]. 2023.	A5
[045]	NCT03273257	ClinicalTrials.gov: NCT03273257. Riociguat in Patients With Operable CTEPH Prior to Pulmonary Endarterectomy (PEA Bridging Study) [online]. Stand: 06.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03273257 [Zugriff: 03.04.2023]. 2021.	A1
[046]	NCT03389321	ClinicalTrials.gov: NCT03389321. Clinical Study to Investigate Effect of Macitentan on Riociguat Pharmacokinetics [online]. Stand: 02.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03389321 [Zugriff: 03.04.2023]. 2018.	A5
[047]	NCT03409588	ClinicalTrials.gov: NCT03409588. Treatment of Exercise-Induced Pulmonary Vascular Dysfunction in Symptomatic Patients After Pulmonary Thromboendarterectomy [online]. Stand: 08.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03409588 [Zugriff: 03.04.2023]. 2022.	A5
[048]	NCT03809156	ClinicalTrials.gov: NCT03809156. Upfront Combination Pulmonary Arterial Hypertension Therapy [online]. Stand: 03.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03809156 [Zugriff: 03.04.2023]. 2020.	A5
[049]	NCT04062565	ClinicalTrials.gov: NCT04062565. Trial to Evaluate Parenteral Treprostinil and Riociguat on Right Ventriculo-vascular Coupling and Morphology in Those With Advanced PAH [online]. Stand: 08.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04062565 [Zugriff: 03.04.2023]. 2019.	A5
[050]	NCT04211272	ClinicalTrials.gov: NCT04211272. A 2-part Study to Investigate the Effect of Macitentan in Healthy Male Participants [online]. Stand: 05.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04211272 [Zugriff: 03.04.2023]. 2022.	A1
[051]	NCT04364464	ClinicalTrials.gov: NCT04364464. Study on the Safety of BAY 63-2521, How it is Tolerated and the Way the Body Absorbs, Distributes and Gets Rid of the Study Drug Given as a Single Oral Dose of 1 mg Tablet in Participants With Renal Impairment and Healthy Participants Matched for Age-, Gender-, and Weight [online]. Stand: 04.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04364464 [Zugriff: 03.04.2023]. 2020.	A5

#	Registernummer	Titel	Aus- schluss- grund (Tabelle 4-4)
ClinicalTrials.gov			
[052]	NCT04366622	ClinicalTrials.gov: NCT04366622. Study on the Safety of BAY 63-2521, How it is Tolerated and the Way the Body Absorbs, Distributes and Gets Rid of the Study Drug Given as a Single Oral Dose of 1 mg Tablet in Participants With Impaired Liver Function and Healthy Participants Matched for Age-, Gender-, and Weight [online]. Stand: 04.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04366622 [Zugriff: 03.04.2023]. 2020.	A5
[053]	NCT04600492	ClinicalTrials.gov: NCT04600492. THERAPY-HYBRID-BPA Trial [online]. Stand: 10.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04600492 [Zugriff: 03.04.2023]. 2020.	A1
[054]	NCT04776499	ClinicalTrials.gov: NCT04776499. Possible Effects of Propylthiouracil, Riociguat and Perphenazine on Circulation of Healthy Volunteers [online]. Stand: 04.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04776499 [Zugriff: 03.04.2023]. 2022.	A1
[055]	NCT04780932	ClinicalTrials.gov: NCT04780932. Initial Dual Oral Combination Therapy Versus Standard-of-care Initial Oral Monotherapy Prior to Balloon Pulmonary Angioplasty in Patients With Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension [online]. Stand: 10.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04780932 [Zugriff: 03.04.2023]. 2022.	A1
[056]	NCT04813926	ClinicalTrials.gov: NCT04813926. A Study to Learn About How Well Riociguat Works, How Safe it is and How it is Used Under Real World Conditions in Patients in the United States Who Are Receiving Riociguat for High Blood Pressure in the Arteries That Carry Blood From the Heart to the Lungs (Pulmonary Arterial Hypertension, PAH) [online]. Stand: 03.2023. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04813926 [Zugriff: 03.04.2023]. 2023.	A5
[057]	NCT04954742	ClinicalTrials.gov: NCT04954742. Effects of Riociguat on Right Ventricular Size and Function in PAH and CTEPH [online]. Stand: 04.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04954742 [Zugriff: 03.04.2023]. 2022.	A5
[058]	NCT04955990	ClinicalTrials.gov: NCT04955990. A Study of Real-world Cohort of Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) Participants [online]. Stand: 01.2023. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04955990 [Zugriff: 03.04.2023]. 2023.	A5
[059]	NCT05140525	ClinicalTrials.gov: NCT05140525. Effects of Combination Medical Therapy Followed by BPA on Right Ventricular-PA Coupling and Hemodynamics in CTEPH [online]. Stand: 01.2023. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05140525 [Zugriff: 03.04.2023]. 2023.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Tabelle 4-4)
ClinicalTrials.gov			
[060]	NCT05339087	ClinicalTrials.gov: NCT05339087. Efficacy and Safety of Riociguat in Incipient Pulmonary Vascular Disease as an Indicator for Early PAH [online]. Stand: 01.2023. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05339087 [Zugriff: 03.04.2023]. 2023.	A1
[061]	NCT05478226	ClinicalTrials.gov: NCT05478226. ADAMTSL4 in Idiopathic Pulmonary Hypertension and CTEPH [online]. Stand: 07.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05478226 [Zugriff: 03.04.2023]. 2022.	A5
[062]	NCT05582811	ClinicalTrials.gov: NCT05582811. Effect of Riociguat on Cerebral Vasodilation and Headache Induction in Healthy Volunteers [online]. Stand: 02.2023. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05582811 [Zugriff: 03.04.2023]. 2023.	A1
[063]	NCT05750446	ClinicalTrials.gov: NCT05750446. Effect of Riociguat on Migraine Attack Induction and Cerebral Vasodilation in Migraine Patients [online]. Stand: 03.2023. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05750446 [Zugriff: 03.04.2023]. 2023.	A1
[064]	NCT05762146	ClinicalTrials.gov: NCT05762146. Networked Drug REpurposing for Mechanism-based neuroProtection in Acute Ischaemic STROKE [online]. Stand: 03.2023. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05762146 [Zugriff: 03.04.2023]. 2023.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Tabelle 4-4)
ICTRP			
[65]	ChiCTR2000032403	ICTRP: ChiCTR2000032403. Efficacy and safety of refined balloon pulmonary angioplasty combined with riociguat in the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a single center, open label, prospective, optimal, randomized, parallel controlled clinical study (PRACTICE study) [online]. Stand: 04.2020. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=ChiCTR2000032403 [Zugriff: 03.04.2023] 2020.	A1
[66]	EUCTR2006-003520-10-DE	ICTRP: EUCTR2006-003520-10-DE. A multicenter, non-randomized, non-blinded, non-controlled study to investigate the impact of multiple doses of BAY 63 2521 on safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics in patients with pulmonary hypertension in a 12 week 3 times a day individual dose titration scheme [online]. Stand: 11.2016. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=EUCTR2006-003520-10-DE [Zugriff: 03.04.2023] 2016.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Tabelle 4-4)
ICTRP			
[67]	EUCTR2007-000072-16-DE	ICTRP: EUCTR2007-000072-16-DE. Randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-centre, multi-national study to evaluate the efficacy and safety of oral BAY 63-2521 (1 mg, 1.5 mg, 2 mg, or 2.5 mg tid) in patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH). - CHEST-1 Study [online]. Stand: 01.2013. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=EUCTR2007-000072-16-DE [Zugriff: 03.04.2023] 2013.	A1
[68]	EUCTR2007-003928-37-DE	ICTRP: EUCTR2007-003928-37-DE. A multicenter, non-randomized, non-blinded, non-controlled study to investigate the impact of multiple doses of BAY 63-2521 on safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics in patients with interstitial lung disease [online]. Stand: 03.2022. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=EUCTR2007-003928-37-DE [Zugriff: 03.04.2023] 2022.	A5
[69]	EUCTR2008-003482-68-DE	ICTRP: EUCTR2008-003482-68-DE. Randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-centre, multi-national study to evaluate the efficacy and safety of oral BAY 63-2521 (1 mg, 1.5 mg, 2 mg, or 2.5 mg tid) in patients with symptomatic Pulmonary Arterial Hypertension (PAH). - PATENT-1 Study [online]. Stand: 12.2012. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=EUCTR2008-003482-68-DE [Zugriff: 03.04.2023] 2012.	A1
[70]	EUCTR2008-003539-19-NL	ICTRP: EUCTR2008-003539-19-NL. Long-term extension, multi-centre, multi-national study to evaluate the safety and tolerability of oral BAY 63-2521 (1 mg, 1.5 mg, 2 mg, or 2.5 mg tid) in patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH). - CHEST-2 [online]. Stand: 06.2019. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=EUCTR2008-003539-19-NL [Zugriff: 03.04.2023] 2019.	A1
[71]	EUCTR2008-003610-94-DE	ICTRP: EUCTR2008-003610-94-DE. Long-term extension, multi-centre, multi-national study to evaluate the safety and tolerability of oral BAY 63-2521 (1 mg, 1.5 mg, 2 mg, or 2.5 mg tid) in patients with symptomatic Pulmonary Arterial Hypertension (PAH). - PATENT-2 study [online]. Stand: 04.2020. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=EUCTR2008-003610-94-DE [Zugriff: 03.04.2023] 2020.	A1
[72]	EUCTR2010-018436-41-AT	ICTRP: EUCTR2010-018436-41-AT. Acute hemoDynamic effects of Riociguat (BAY 63-2521) in patients with pulmonary hypertension Associated with diastolic heart failure (DILATE 1): A randomized, double-blind, placebo-controlled, single-dose study in three ascending dose cohorts. - DILATE 1 [online]. Stand: 02.2013. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=EUCTR2010-018436-41-AT [Zugriff: 03.04.2023] 2013.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Tabelle 4-4)
ICTRP			
[73]	EUCTR2010-018863-40-DE	ICTRP: EUCTR2010-018863-40-DE. An interaction study to evaluate changes in blood pressure following 1, 1.5, 2, and 2.5 mg riociguat tid (dose titration) compared to placebo treatment on the background of stable sildenafil pretreatment in subjects with symptomatic pulmonary arterial hypertension - PATENT PLUS [online]. Stand: 01.2014. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=EUCTR2010-018863-40-DE [Zugriff: 03.04.2023] 2014.	A1
[74]	EUCTR2010-024332-42-IT	ICTRP: EUCTR2010-024332-42-IT. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study to investigate the efficacy and safety of riociguat (0.5 mg, 1.0 mg, 1.5 mg, 2.0 mg and 2.5 mg TID) in patients with symptomatic pulmonary hypertension associated with idiopathic interstitial pneumonias (IIP) - RISE-IIP [online]. Stand: 11.2020. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=EUCTR2010-024332-42-IT [Zugriff: 03.04.2023] 2020.	A1
[75]	EUCTR2011-001893-24-DE	ICTRP: EUCTR2011-001893-24-DE. Relative bioavailability and food effect study of two oral liquid formulations in comparison to a 1mg tablet of riociguat to characterize its pharmacokinetic properties in healthy male and female adult subjects in a randomized, open label, 5 fold crossover design [online]. Stand: 08.2013. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=EUCTR2011-001893-24-DE [Zugriff: 03.04.2023] 2013.	A1
[76]	EUCTR2012-002104-40-SE	ICTRP: EUCTR2012-002104-40-SE. An open-label phase IIIb study of riociguat in patients with in-operable CTEPH, or recurrent or persisting PH after surgical treatment who are not satisfactorily treated and cannot participate in any other CTEPH trial - Phase IIIb study of riociguat in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension [online]. Stand: 08.2016. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=EUCTR2012-002104-40-SE [Zugriff: 03.04.2023] 2016.	A1
[77]	EUCTR2013-001759-10-DE	ICTRP: EUCTR2013-001759-10-DE. Open-label, international, multicenter, single-arm, uncontrolled, phase IIIb study of riociguat in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) who demonstrate an insufficient response to treatment with phosphodiesterase-5 inhibitors (PDE-5i) - RESPITE [online]. Stand: 10.2017. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=EUCTR2013-001759-10-DE [Zugriff: 03.04.2023] 2017.	A5
[78]	EUCTR2013-001899-38-DE	ICTRP: EUCTR2013-001899-38-DE. Single dose, double-blind, placebo-controlled, single center, randomized cross-over study to investigate safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetic properties of BAY 63-2521 after oral dosing of a 2 mg IR tablet in 20 patients with Raynaud's phenomenon (RP) - DIGital flow enhancement in Raynaud's disease with an sGC stimulator (DIGIT) [online]. Stand: 11.2016. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=EUCTR2013-001899-38-DE [Zugriff: 03.04.2023] 2016.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Tabelle 4-4)
ICTRP			
[79]	EUCTR2013-004595-35-GB	ICTRP: EUCTR2013-004595-35-GB. Multi-center phase 2 study to assess the safety, tolerability and early signs of efficacy of tid orally administered BAY63-2521 in adult deltaF508 homozygous Cystic Fibrosis patients; - Early signs of efficacy study with BAY63-2521 in adult homozygous deltaF508 Cystic Fibrosis patients [online]. Stand: 06.2018. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=EUCTR2013-004595-35-GB [Zugriff: 03.04.2023] 2018.	A1
[80]	EUCTR2014-001008-23-GB	ICTRP: EUCTR2014-001008-23-GB. Riociguat in patients with respiratory disease and hypoxia – a proof-of-concept study - RIOPRED [online]. Stand: 04.2017. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=EUCTR2014-001008-23-GB [Zugriff: 03.04.2023] 2017.	A5
[81]	EUCTR2014-001353-16-GB	ICTRP: EUCTR2014-001353-16-GB. A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase II Study to Investigate the Efficacy and Safety of Riociguat in Patients With Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis (dcSSc) [online]. Stand: 07.2020. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=EUCTR2014-001353-16-GB [Zugriff: 03.04.2023] 2020.	A1
[82]	EUCTR2014-003952-29-HU	ICTRP: EUCTR2014-003952-29-HU. Open-label, individual dose titration study to evaluate safety, tolerability and pharmacokinetics of riociguat in children from 6 to less than 18 years of age with pulmonary arterial hypertension (PAH) - PATENT-CHILD [online]. Stand: 04.2022. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=EUCTR2014-003952-29-HU [Zugriff: 03.04.2023] 2022.	A5
[83]	EUCTR2015-002835-17-DE	ICTRP: EUCTR2015-002835-17-DE. Investigation of the influence of PAH-specific medication on right ventricular function in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) under basal conditions - RIGHT HEART III [online]. Stand: 01.2022. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=EUCTR2015-002835-17-DE [Zugriff: 03.04.2023] 2022.	A1
[84]	EUCTR2016-001591-30-DK	ICTRP: EUCTR2016-001591-30-DK. Treatment of congenital nephrogenic diabetes insipidus; with a guanylate cyclase stimulator, riociguat or a phosphodiesterase type 5 inhibitor, sildenafil [online]. Stand: 11.2019. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=EUCTR2016-001591-30-DK [Zugriff: 03.04.2023] 2019.	A5
[85]	JPRN-jRCT1041200111	ICTRP: JPRN-jRCT1041200111. Effect of balloon pulmonary angioplasty on the pharmacokinetics of riociguat - BPA: Balloon Pulmonary Angiotherapy [online]. Stand: 01.2022. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=JPRN-jRCT1041200111 [Zugriff: 03.04.2023] 2022.	A1

#	Registernummer	Titel	Aus- schluss- grund (Tabelle 4-4)
ICTRP			
[86]	JPRN- jRCT1041210122	ICTRP: JPRN-jRCT1041210122. Investigational Randomized Controlled Trial of Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension treated with Riociguat vs Selexipag - RISE-CTEPH study [online]. Stand: 02.2022. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=JPRN-jRCT1041210122 [Zugriff: 03.04.2023] 2022.	A1
[87]	JPRN- jRCTs031180239	ICTRP: JPRN-jRCTs031180239. Multicenter Randomized controlled trial based on Balloon Pulmonary Angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension - MR BPA study [online]. Stand: 07.2022. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=JPRN-jRCTs031180239 [Zugriff: 03.04.2023] 2022.	A1
[88]	JPRN- UMIN000019549	ICTRP: JPRN-UMIN000019549. Multicenter Randomized controlled trial based on Balloon Pulmonary Angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension - Multicenter Randomized controlled trial based on Balloon Pulmonary Angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension (MR BPA study) [online]. Stand: 04.2022. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=JPRN-UMIN000019549 [Zugriff: 03.04.2023] 2022.	A1
[89]	JPRN- UMIN000024871	ICTRP: JPRN-UMIN000024871. Investigation for the effect of riociguat on right ventricular function - Investigation for the effect of riociguat on right ventricular function [online]. Stand: 04.2022. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=JPRN-UMIN000024871 [Zugriff: 03.04.2023] 2022.	A1
[90]	JPRN- UMIN000035389	ICTRP: JPRN-UMIN000035389. Effects of dual initial combination therapy with macitentan plus riociguat or macitentan plus selexipag on hemodynamics in patients with pulmonary arterial hypertension - SETOUCHI PH study [online]. Stand: 04.2022. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=JPRN-UMIN000035389 [Zugriff: 03.04.2023] 2022.	A1
[91]	NCT00640315	ICTRP: NCT00640315. Proof of Concept Study to Investigate Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and the Impact on Pulmonary and Systemic Hemodynamics, Gas Exchange and Lung Function Parameters of a Single-dose of BAY63-2521 IR-tablet in Patients With COPD Associated Pulmonary Hypertension in a Non-randomized, Non-blinded Design [online]. Stand: 10.2017. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT00640315 [Zugriff: 03.04.2023] 2017.	A1
[92]	NCT00680654	ICTRP: NCT00680654. Interaction Study to Investigate Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and the Impact on Pulmonary and Systemic Hemodynamics of Single Doses of 0.5 and 1 mg of BAY 63-2521 in Patients With PAH and Stable Treatment of Sildenafil 20 mg TID in a Non-randomized, Non-blinded Design [online]. Stand: 12.2015. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT00680654 [Zugriff: 03.04.2023] 2015.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Tabelle 4-4)
ICTRP			
[93]	NCT00694850	ICTRP: NCT00694850. A Multi-center, Non-randomized, Non Blinded, Non-controlled Study to Investigate the Impact of Multiple Doses of BAY63-2521 on Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Patients With Interstitial Lung Disease Associated Pulmonary Hypertension. [online]. Stand: 03.2023. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT00694850 [Zugriff: 03.04.2023] 2023.	A5
[94]	NCT00855660	ICTRP: NCT00855660. Investigation of the Effect of Riociguat, Administered as 2.5 mg IR-tablets TID Over 14 Days, on Bone Metabolism in a Randomized, Placebo-controlled, Double-blind, 2-fold Cross-over Design in Healthy Male Subjects [online]. Stand: 01.2016. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT00855660 [Zugriff: 03.04.2023] 2016.	A1
[95]	NCT00863681	ICTRP: NCT00863681. Long-term Extension, Multicentre, Multi-national Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Oral BAY63-2521 (1mg, 1.5 mg, 2.0 mg, 2.5 mg Tid) in Patients With Symptomatic Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT00863681 [Zugriff: 03.04.2023] 2020.	A5
[96]	NCT00910429	ICTRP: NCT00910429. Long-term Extension, Multicentre, Multi-international Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Oral BAY63-2521 (1mg, 1.5 mg, 2.0 mg, 2.5 mg Tid) in Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH). [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT00910429 [Zugriff: 03.04.2023] 2020.	A5
[97]	NCT01065051	ICTRP: NCT01065051. A Multi-center, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Assess the Effects of a Single Dose of 1 mg Riociguat (BAY63-2521) on Myocardial Contractility and Relaxation in Patients With Pulmonary Hypertension Associated With Left Ventricular Systolic Dysfunction (PH-sLVD) [online]. Stand: 10.2017. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT01065051 [Zugriff: 03.04.2023] 2017.	A1
[98]	NCT01065454	ICTRP: NCT01065454. Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group, Multi-center Study to Evaluate the Hemodynamic Effects of Riociguat (BAY 63-2521) as Well as Safety and Kinetics in Patients With Pulmonary Hypertension Associated With Left Ventricular Systolic Dysfunction [online]. Stand: 01.2023. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT01065454 [Zugriff: 03.04.2023] 2023.	A1
[99]	NCT01165931	ICTRP: NCT01165931. A Study to Compare the Acute Coronary Vasodilating Effects of the sGC Stimulator Riociguat (BAY 63-2521) With the Nitric Oxide Donor Nitroglycerin in Patients With Coronary Artery Disease [online]. Stand: 02.2015. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT01165931 [Zugriff: 03.04.2023] 2015.	A5

#	Registernummer	Titel	Aus- schluss- grund (Tabelle 4-4)
ICTRP			
[100]	NCT02024386	ICTRP: NCT02024386. The Effect of Riociguat on Gas Exchange, Exercise Performance, and Pulmonary Artery Pressure During Acute Altitude Exposure [online]. Stand: 12.2017. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT02024386 [Zugriff: 03.04.2023] 2017.	A1
[101]	NCT02092818	ICTRP: NCT02092818. EXPERT, EXPosurE Registry RiociguaT in Patients With Pulmonary Hypertension [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT02092818 [Zugriff: 03.04.2023] 2020.	A5
[102]	NCT02094001	ICTRP: NCT02094001. Evaluation of Right Ventricular Function and Metabolism Following Riociguat for the Treatment of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension- Images of Rio [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT02094001 [Zugriff: 03.04.2023] 2020.	A5
[103]	NCT02117791	ICTRP: NCT02117791. Drug Use Investigation of Riociguat for ChronicThromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH) [online]. Stand: 03.2023. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT02117791 [Zugriff: 03.04.2023] 2023.	A5
[104]	NCT02159313	ICTRP: NCT02159313. Relative Bioavailability Study of Riociguat Given Orally as a Crushed 2.5 mg Tablet Suspended in Applesauce, Crushed 2.5 mg Tablet Suspended in Water, and Whole 2.5 mg Tablet After a Continental Breakfast in Comparison to a Whole 2.5 mg Tablet Given in the Fasted State to Characterize the Pharmacokinetic Properties in Healthy Male Adult Subjects in a 4-fold Crossover Design [online]. Stand: 03.2016. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT02159313 [Zugriff: 03.04.2023] 2016.	A1
[105]	NCT02159326	ICTRP: NCT02159326. Microgynon Riociguat Drug Interaction Study to Investigate the Effect of Riociguat 2.5 mg 3 Times Daily Multiple-dose Treatment on the Plasma Concentrations of / Exposure to Levonorgestrel and Ethinyl Estradiol in Healthy Postmenopausal Women in a 2-fold Crossover Design [online]. Stand: 08.2015. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT02159326 [Zugriff: 03.04.2023] 2015.	A1
[106]	NCT02191137	ICTRP: NCT02191137. A Phase IV, Prospective, Single-Arm, Open-Label Study to Measure Outcomes in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension Not on Active Treatment [online]. Stand: 12.2017. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT02191137 [Zugriff: 03.04.2023] 2017.	A5
[107]	NCT02283762	ICTRP: NCT02283762. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase II Study to Investigate the Efficacy and Safety of Riociguat in Patients With Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis (dcSSc) [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT02283762 [Zugriff: 03.04.2023] 2020.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Tabelle 4-4)
ICTRP			
[108]	NCT02428985	ICTRP: NCT02428985. Drug Use Investigation of Riociguat for Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) [online]. Stand: 03.2023. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT02428985 [Zugriff: 03.04.2023] 2023.	A5
[109]	NCT02545465	ICTRP: NCT02545465. Retrospective Chart Review of Patients With PAH or Inoperable/Persistent/Recurrent CTEPH Who Transition Their PH Treatment to Adempas [online]. Stand: 12.2017. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT02545465 [Zugriff: 03.04.2023] 2017.	A5
[110]	NCT02556268	ICTRP: NCT02556268. Potential Pharmacokinetic Interaction of Human Immunodeficiency Virus (HIV) Antiretroviral Agents as Fixed-dose Combinations and Riociguat in HIV Patients [online]. Stand: 12.2017. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT02556268 [Zugriff: 03.04.2023] 2017.	A5
[111]	NCT02625558	ICTRP: NCT02625558. A Double Blind, Placebo Controlled Trial of Oral Riociguat for Sarcoidosis Associated Pulmonary Hypertension [online]. Stand: 12.2015. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT02625558 [Zugriff: 03.04.2023] 2015.	A1
[112]	NCT02633397	ICTRP: NCT02633397. A Phase II Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Multi-Center Study to Assess the Safety, Tolerability, and Efficacy of Riociguat in Patients With Sickle Cell Diseases [online]. Stand: 07.2022. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT02633397 [Zugriff: 03.04.2023] 2022.	A1
[113]	NCT02634203	ICTRP: NCT02634203. Riociguat Versus Balloon Pulmonary Angioplasty in Non-operable Chronic thromboEmbolic Pulmonary Hypertension [online]. Stand: 02.2021. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT02634203 [Zugriff: 03.04.2023] 2021.	A1
[114]	NCT02744339	ICTRP: NCT02744339. Evaluation of the Pharmacodynamic Effects of Riociguat in Subjects With Pulmonary Hypertension and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction in a Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group, Multicenter Study [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT02744339 [Zugriff: 03.04.2023] 2020.	A1
[115]	NCT02759419	ICTRP: NCT02759419. An Open-label, Multi-national, Multi-center, Single-arm, Uncontrolled, Long-term Extension Study of Orally Administered Riociguat in Patients With Symptomatic Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) Who Received Riociguat in a Bayer Clinical Trial [online]. Stand: 03.2023. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT02759419 [Zugriff: 03.04.2023] 2023.	A5

#	Registernummer	Titel	Aus- schluss- grund (Tabelle 4-4)
ICTRP			
[116]	NCT02891850	ICTRP: NCT02891850. A Prospective, Randomized, International, Multicenter, Double-arm, Controlled, Open-label Study of Riociguat in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) Who Are on a Stable Dose of Phosphodiesterase-5 Inhibitors (PDE-5i) With or Without Endothelin Receptor Antagonist (ERA), But Not at Treatment Goal [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT02891850 [Zugriff: 03.04.2023] 2020.	A1
[117]	NCT02915835	ICTRP: NCT02915835. A Multi-center Randomized, Double Blind, Placebo-controlled, Pilot Study to Assess the Efficacy and Safety of Riociguat in Scleroderma - Associated Digital Ulcers [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT02915835 [Zugriff: 03.04.2023] 2020.	A1
[118]	NCT03074539	ICTRP: NCT03074539. Sleep-Disordered Breathing in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension - a Prospective, Descriptive Cohort Study [online]. Stand: 03.2023. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT03074539 [Zugriff: 03.04.2023] 2023.	A5
[119]	NCT03273257	ICTRP: NCT03273257. A Phase 2, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicentre, Prospective Study to Assess Efficacy of Riociguat in Patients With Operable CTEPH Prior to Pulmonary Endarterectomy With High Preoperative Pulmonary Vascular Resistance [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT03273257 [Zugriff: 03.04.2023] 2020.	A1
[120]	NCT03389321	ICTRP: NCT03389321. A Single-center, Open-label, One-sequence, Two-treatment Study to Investigate the Effect of Macitentan at Steady State on the Pharmacokinetics of Riociguat in Healthy Male Subjects [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT03389321 [Zugriff: 03.04.2023] 2020.	A5
[121]	NCT03409588	ICTRP: NCT03409588. Treatment of Exercise-Induced Pulmonary Vascular Dysfunction in Symptomatic Patients After Pulmonary Thromboendarterectomy [online]. Stand: 08.2022. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT03409588 [Zugriff: 03.04.2023] 2022.	A5
[122]	NCT03809156	ICTRP: NCT03809156. Upfront Riociguat and Ambrisentan Combination Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension: A Safety and Efficacy Pilot Study [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT03809156 [Zugriff: 03.04.2023] 2020.	A5
[123]	NCT04062565	ICTRP: NCT04062565. A Prospective Trial to Evaluate Up-front Parenteral Treprostinil and Riociguat on Right Ventriculo-vascular Coupling and Morphology in Patients With Advanced Pulmonary Arterial Hypertension (IIR-3810) [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT04062565 [Zugriff: 03.04.2023] 2020.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Tabelle 4-4)
ICTRP			
[124]	NCT04211272	ICTRP: NCT04211272. A Single-center, Open-label, Single-sequence, 2-part Study to Investigate the Effect of 75 mg Macitentan Once Daily at Steady State on the Pharmacokinetics of Riociguat, Sildenafil, Rosuvastatin and Tadalafil in Healthy Male Subjects [online]. Stand: 06.2022. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT04211272 [Zugriff: 03.04.2023] 2022.	A5
[125]	NCT04364464	ICTRP: NCT04364464. Investigation of Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of BAY 63-2521 in Male and Female Subjects With Renal Impairment and in Age- and Weight- Matched Healthy Subjects Following a Single Oral Dose of 1 mg BAY 63-2521 in a Single-center, Non-randomized, Non-controlled, Non-blinded, Observational Study With Group Stratification [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT04364464 [Zugriff: 03.04.2023] 2020.	A1
[126]	NCT04366622	ICTRP: NCT04366622. Investigation of Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of BAY 63-2521 in Male and Female Subjects With Hepatic Impairment (Classified as Child Pugh A or B) and in Age-, Weight- and Gender-matched Healthy Subjects Following a Single Oral Dose of 1 mg BAY 63-2521 in a Single-center, Non-randomized, Non-controlled, Non-blinded, Observational Study With Group Stratification [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT04366622 [Zugriff: 03.04.2023] 2020.	A1
[127]	NCT04600492	ICTRP: NCT04600492. The Effect of Riociguat for Peak Cardiac Index on Cardiopulmonary Exercise Test in CTEPH Patients After Normalization of Pulmonary Artery Pressure by Combination Treatment of Riociguat and Balloon Pulmonary Angioplasty [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT04600492 [Zugriff: 03.04.2023] 2020.	A1
[128]	NCT04776499	ICTRP: NCT04776499. REPO STROKE I: Clinical Evaluation in Healthy Volunteers of Potential syneRgistic Vascular Effects of PrOpylthiouracil, Riociguat, and Perphenazine a Possible STROKE Medication [online]. Stand: 03.2022. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT04776499 [Zugriff: 03.04.2023] 2022.	A5
[129]	NCT04813926	ICTRP: NCT04813926. RiOciguAt UseRs Registry [online]. Stand: 03.2023. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT04813926 [Zugriff: 03.04.2023] 2023.	A5
[130]	NCT04954742	ICTRP: NCT04954742. An Open-label, Prospective, Single Centre Study of the Effects of Riociguat on Right Ventricular Size and Function in Pulmonary Arterial Hypertension and Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension [online]. Stand: 04.2022. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT04954742 [Zugriff: 03.04.2023] 2022.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Tabelle 4-4)
ICTRP			
[131]	NCT05140525	ICTRP: NCT05140525. Effects of Combination Medical Therapy Followed by Balloon Pulmonary Angioplasty on Right Ventricular-PA Coupling and Hemodynamics in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension [online]. Stand: 02.2023. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT05140525 [Zugriff: 03.04.2023] 2023.	A1
[132]	NCT05339087	ICTRP: NCT05339087. Efficacy and Safety of Riociguat (MK-4836) in Incipient Pulmonary Vascular Disease as an Indicator for Early Pulmonary Arterial Hypertension Double-blind, Randomized, Multicenter, Multinational, Placebo-controlled Phase IIa Study (ESRA) [online]. Stand: 02.2023. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT05339087 [Zugriff: 03.04.2023] 2023.	A1
[133]	NCT05582811	ICTRP: NCT05582811. Riociguat (BAY 63-2521), a Stimulator of Soluble Guanylate Cyclase (sGC) - Cerebral Vasodilation and Headache Induction in Healthy Volunteers [online]. Stand: 02.2023. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT05582811 [Zugriff: 03.04.2023] 2023.	A1
[134]	NCT05750446	ICTRP: NCT05750446. Riociguat (BAY 63-2521), a Stimulator of Soluble Guanylate Cyclase (sGC) - Migraine Induction and Cerebral Vasodilation in Migraine Patients. [online]. Stand: 03.2023. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT05750446 [Zugriff: 03.04.2023] 2023.	A1
[135]	NCT05762146	ICTRP: NCT05762146. Networked Drug REpurposing for Mechanism-based neuroProtection in Ischaemic STROKE (REPO-STROKE IIa) [online]. Stand: 03.2023. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT05762146 [Zugriff: 03.04.2023] 2023.	A1
[136]	NTR5684	ICTRP: NTR5684. Can the sGC stimulator Adempas (riociguat) improve cognitive functioning in healthy volunteers? [online]. Stand: 05.2022. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=NTR5684 [Zugriff: 03.04.2023] 2022.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Tabelle 4-4)
EU-CTR			
[137]	EUCTR2006-003520-10	EU-CTR: 2006-003520-10. A multicenter, non-randomized, non-blinded, non-controlled study to investigate the impact of multiple doses of BAY 63 2521 on safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics in patients with pulmonary hypertension in a 12 week 3 times a day individual dose titration scheme [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003520-10 [Zugriff: 03.04.2023]. 0000.	A5
[138]	EUCTR2007-000072-16	EU-CTR: 2007-000072-16. 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 Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000072-16 [Zugriff: 03.04.2023]. 0000.	A1
[139]	EUCTR2007-003928-37	EU-CTR: 2007-003928-37. A multicenter, non-randomized, non-blinded, non-controlled study to investigate the impact of multiple doses of BAY 63-2521 on safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics in patients with interstitial lung disease [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003928-37 [Zugriff: 03.04.2023]. 0000.	A5
[140]	EUCTR2008-003482-68	EU-CTR: 2008-003482-68. Randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-centre, multi-national study to evaluate the efficacy and safety of oral BAY 63-2521 (1 mg, 1.5 mg, 2 mg, or 2.5 mg tid) in patients with symptomatic Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003482-68 [Zugriff: 03.04.2023]. 0000.	A1
[141]	EUCTR2008-003539-19	EU-CTR: 2008-003539-19. Long-term extension, multi-centre, multi-national study to evaluate the safety and tolerability of oral BAY 63-2521 (1 mg, 1.5 mg, 2 mg, or 2.5 mg tid) in patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003539-19 [Zugriff: 03.04.2023]. 0000.	A1
[142]	EUCTR2008-003610-94	EU-CTR: 2008-003610-94. Long-term extension, multi-centre, multi-national study to evaluate the safety and tolerability of oral BAY 63-2521 (1 mg, 1.5 mg, 2 mg, or 2.5 mg tid) in patients with symptomatic Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003610-94 [Zugriff: 03.04.2023]. 0000.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Tabelle 4-4)
EU-CTR			
[143]	EUCTR2009-015878-35	EU-CTR: 2009-015878-35. Randomized, double blind, placebo controlled, parallel group, multi-center study to evaluate the hemodynamic effects of Riociguat (BAY 63-2521) as well as safety and kinetics in patients with pulmonary hypertension associated with left ventricular systolic dysfunction [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015878-35 [Zugriff: 03.04.2023]. 0000.	A1
[144]	EUCTR2010-018436-41	EU-CTR: 2010-018436-41. Acute hemoDynamic effects of Riociguat (BAY 63-2521) in patients with pulmonary hypertension Associated with diastolic heart failure (DILATE 1): A randomized, double-blind, placebo-controlled, single-dose study in three ascending dose cohorts [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018436-41 [Zugriff: 03.04.2023]. 0000.	A1
[145]	EUCTR2010-018863-40	EU-CTR: 2010-018863-40. An interaction study to evaluate changes in blood pressure following 1, 1.5, 2, and 2.5 mg riociguat tid (dose titration) compared to placebo treatment on the background of stable sildenafil pretreatment in subjects with symptomatic pulmonary arterial hypertension [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018863-40 [Zugriff: 03.04.2023]. 0000.	A1
[146]	EUCTR2010-024332-42	EU-CTR: 2010-024332-42. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study to investigate the efficacy and safety of riociguat (0.5 mg, 1.0 mg, 1.5 mg, 2.0 mg and 2.5 mg TID) in patients with symptomatic pulmonary hypertension associated with idiopathic interstitial pneumonias (IIP) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024332-42 [Zugriff: 03.04.2023]. 0000.	A1
[147]	EUCTR2011-001893-24	EU-CTR: 2011-001893-24. Relative bioavailability and food effect study of two oral liquid formulations in comparison to a 1mg tablet of riociguat to characterize its pharmacokinetic properties in healthy male and female adult subjects in a randomized, open label, 5 fold crossover design [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001893-24 [Zugriff: 03.04.2023]. 0000.	A1
[148]	EUCTR2012-002104-40	EU-CTR: 2012-002104-40. An open-label phase IIIb study of riociguat in patients with in-operable CTEPH, or recurrent or persisting PH after surgical treatment who are not satisfactorily treated and cannot participate in any other CTEPH trial [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002104-40 [Zugriff: 03.04.2023]. 0000.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Tabelle 4-4)
EU-CTR			
[149]	EUCTR2013-001759-10	EU-CTR: 2013-001759-10. Open-label, international, multicenter, single-arm, uncontrolled, phase IIIb study of riociguat in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) who demonstrate an insufficient response to treatment with phosphodiesterase-5 inhibitors (PDE-5i) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001759-10 [Zugriff: 03.04.2023]. 0000.	A5
[150]	EUCTR2013-001899-38	EU-CTR: 2013-001899-38. Single dose, double-blind, placebo-controlled, single center, randomized cross-over study to investigate safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetic properties of BAY 63-2521 after oral dosing of a 2 mg IR tablet in 20 patients with Raynaud's phenomenon (RP) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001899-38 [Zugriff: 03.04.2023]. 0000.	A1
[151]	EUCTR2013-004595-35	EU-CTR: 2013-004595-35. Multi-center phase 2 study to assess the safety, tolerability and early signs of efficacy of tid orally administered BAY63-2521 in adult deltaF508 homozygous Cystic Fibrosis patients [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004595-35 [Zugriff: 03.04.2023]. 0000.	A1
[152]	EUCTR2014-001008-23	EU-CTR: 2014-001008-23. Riociguat in patients with respiratory disease and hypoxia – a proof-of-concept study [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001008-23 [Zugriff: 03.04.2023]. 0000.	A1
[153]	EUCTR2014-001353-16	EU-CTR: 2014-001353-16. A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase II Study to Investigate the Efficacy and Safety of Riociguat in Patients With Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis (dcSSc) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001353-16 [Zugriff: 03.04.2023]. 0000.	A1
[154]	EUCTR2014-003055-60	EU-CTR: 2014-003055-60. Evaluation of the pharmacodynamic effects of riociguat in subjects with pulmonary hypertension and heart failure with preserved ejection fraction in a randomized, double blind, placebo controlled, parallel group, multicenter study [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003055-60 [Zugriff: 03.04.2023]. 0000.	A1
[155]	EUCTR2014-003952-29	EU-CTR: 2014-003952-29. Open-label, individual dose titration study to evaluate safety, tolerability and pharmacokinetics of riociguat in children from 6 to less than 18 years of age with pulmonary arterial hypertension (PAH) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003952-29 [Zugriff: 03.04.2023]. 0000.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Tabelle 4-4)
EU-CTR			
[156]	EUCTR2015-002835-17	EU-CTR: 2015-002835-17. Investigation of the influence of PAH-specific medication on right ventricular function in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) under basal conditions [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002835-17 [Zugriff: 03.04.2023]. 0000.	A1
[157]	EUCTR2016-000501-36	EU-CTR: 2016-000501-36. An open-label, multi-national, multi-center, single-arm, uncontrolled, long-term extension study of orally administered riociguat in patients with symptomatic pulmonary arterial hypertension (PAH) who received riociguat in a Bayer clinical trial [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000501-36 [Zugriff: 03.04.2023]. 0000.	A5
[158]	EUCTR2016-001067-36	EU-CTR: 2016-001067-36. A prospective, randomized, international, multicenter, double-arm, controlled, open-label study of Riociguat in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) who are on a stable dose of phosphodiesterase-5 inhibitors (PDE-5i) with or without endothelin receptor antagonist (ERA), but not at treatment goal [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001067-36 [Zugriff: 03.04.2023]. 0000.	A1
[159]	EUCTR2016-001591-30	EU-CTR: 2016-001591-30. Treatment of congenital nephrogenic diabetes insipidus with a guanylate cyclase stimulator, riociguat or a phosphodiesterase type 5 inhibitor, sildenafil [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001591-30 [Zugriff: 03.04.2023]. 0000.	A1
[160]	EUCTR2017-001121-40	EU-CTR: 2017-001121-40. A Phase 2, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicentre, Prospective Study to Assess Efficacy of Riociguat in Patients With Operable CTEPH Prior to Pulmonary Endarterectomy With High Preoperative Pulmonary Vascular Resistance [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001121-40 [Zugriff: 03.04.2023]. 0000.	A1
[161]	EUCTR2018-002448-10	EU-CTR: 2018-002448-10. An open-label, multicentre study to evaluate pharmacokinetics, safety and efficacy of zamicastat as adjunctive therapy in pulmonary arterial hypertension (PAH) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002448-10 [Zugriff: 03.04.2023]. 0000.	A1
[162]	EUCTR2018-004887-74	EU-CTR: 2018-004887-74. A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study in Participants with Sarcoidosis-associated Pulmonary Hypertension (SAPH) to Assess the Efficacy and Safety of Oral Selexipag [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004887-74 [Zugriff: 03.04.2023]. 0000.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Tabelle 4-4)
EU-CTR			
[163]	EUCTR2019-004131-24	EU-CTR: 2019-004131-24. A prospective, randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled, parallel group, adaptive Phase 3 study with open-label extension to evaluate efficacy and safety of macitentan 75 mg in inoperable or persistent/recurrent chronic thromboembolic pulmonary hypertension [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004131-24 [Zugriff: 03.04.2023]. 0000.	A1
[164]	EUCTR2020-002788-80	EU-CTR: 2020-002788-80. An explorative study to assess the safety, tolerability, and efficacy of AZD4831 in the treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH) (MPO-PAH) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002788-80 [Zugriff: 03.04.2023]. 0000.	A1
[165]	EUCTR2020-005462-34	EU-CTR: 2020-005462-34. An open-label, prospective, single centre study of the effects of Riociguat on RIght VEntricular size and function in Pulmonary Arterial Hypertension and Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005462-34 [Zugriff: 03.04.2023]. 0000.	A1
[166]	EUCTR2021-001528-16	EU-CTR: 2021-001528-16. A Phase 2b, Randomized, Double-Blind, Multicenter, Placebo-Controlled Study to valuate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Treprostinil Palmitil Inhalation Powder in participants with Pulmonary Arterial Hypertension [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001528-16 [Zugriff: 03.04.2023]. 0000.	A1
[167]	EUCTR2021-001633-40	EU-CTR: 2021-001633-40. Efficacy and safety of riociguat (MK-4836) in incipient pulmonary vascular disease as an indicator for early pulmonary arterial Hypertension Doubleblind, randomized, multicentre, multinational, placebo-controlled phase IIa study [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001633-40 [Zugriff: 03.04.2023]. 0000.	A1

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Register	Trefferzahl (exkl. Duplikate)	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge (Tabelle 4-34)
ClinicalTrials.gov	64	63	1
ICTRP	72	71	1
EU-CTR	31	30	1
Summe	$\Sigma = 167$	$\Sigma = 164$	$\Sigma = 3$

Liste ausgeschlossener Registereinträge aus Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel:

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Tabelle 4-5)
ClinicalTrials.gov			
[001]	NCT00454558	ClinicalTrials.gov: NCT00454558. An Open Multiple Dose Titration Study In Patients With Pulmonary Hypertension [online]. Stand: 10.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00454558 [Zugriff: 03.04.2023]. 2015.	A1
[002]	NCT00640315	ClinicalTrials.gov: NCT00640315. Single Dose Study in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Associated Pulmonary Hypertension [online]. Stand: 12.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00640315 [Zugriff: 03.04.2023]. 2016.	A1
[003]	NCT00680654	ClinicalTrials.gov: NCT00680654. Interaction Study in Patients With Pulmonary Hypertension and Stable Treatment of Sildenafil 20 mg TID [online]. Stand: 12.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00680654 [Zugriff: 03.04.2023]. 2015.	A1
[004]	NCT00694850	ClinicalTrials.gov: NCT00694850. Impact of Multiple Doses of BAY63-2521 on Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Patients With Interstitial Lung Disease (ILD) Associated Pulmonary Hypertension (PH) [online]. Stand: 03.2023. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00694850 [Zugriff: 03.04.2023]. 2023.	A1
[005]	NCT00810693	ClinicalTrials.gov: NCT00810693. A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Oral BAY63-2521 in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) [online]. Stand: 11.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00810693 [Zugriff: 03.04.2023]. 2016.	A1
[006]	NCT00855465	ClinicalTrials.gov: NCT00855465. A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Oral BAY63-2521 in Patients With CTEPH [online]. Stand: 11.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00855465 [Zugriff: 03.04.2023]. 2016.	A1

#	Registernummer	Titel	Aus- schluss- grund (Tabelle 4-5)
ClinicalTrials.gov			
[007]	NCT00855660	ClinicalTrials.gov: NCT00855660. Effect of Riociguat on Bone Metabolism [online]. Stand: 01.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00855660 [Zugriff: 03.04.2023]. 2016.	A1
[008]	NCT00863681	ClinicalTrials.gov: NCT00863681. BAY63-2521:Long-term Extension Study in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension [online]. Stand: 10.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00863681 [Zugriff: 03.04.2023]. 2020.	A1
[009]	NCT00910429	ClinicalTrials.gov: NCT00910429. BAY63-2521 - Long-term Extension Study in Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension [online]. Stand: 10.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00910429 [Zugriff: 03.04.2023]. 2020.	A1
[010]	NCT01014247	ClinicalTrials.gov: NCT01014247. Influence of Moxifloxacin on QTc Interval in Healthy Subjects for Positive Control Validation [online]. Stand: 06.2013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01014247 [Zugriff: 03.04.2023]. 2013.	A1
[011]	NCT01065051	ClinicalTrials.gov: NCT01065051. Hemodynamic and Echocardiographic Assessment of Riociguat Effects on Myocardial Wall Contractility and Relaxation Kinetics [online]. Stand: 01.2014. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01065051 [Zugriff: 03.04.2023]. 2014.	A2
[012]	NCT01065454	ClinicalTrials.gov: NCT01065454. A Study to Test the Effects of Riociguat in Patients With Pulmonary Hypertension Associated With Left Ventricular Systolic Dysfunction [online]. Stand: 03.2023. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01065454 [Zugriff: 03.04.2023]. 2023.	A1
[013]	NCT01165931	ClinicalTrials.gov: NCT01165931. Coronary Vasomotor Response After Riociguat Exposure [online]. Stand: 10.2013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01165931 [Zugriff: 03.04.2023]. 2013.	A1
[014]	NCT01172756	ClinicalTrials.gov: NCT01172756. A Study to Test the Effects of Riociguat in Patients With Pulmonary Hypertension Associated With Left Ventricular Diastolic Dysfunction [online]. Stand: 11.2014. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01172756 [Zugriff: 03.04.2023]. 2014.	A1
[015]	NCT01179334	ClinicalTrials.gov: NCT01179334. Evaluation of the Pharmacodynamic Effect of the Combination of Sildenafil and Riociguat on Blood Pressure and Other Safety Parameters [online]. Stand: 08.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01179334 [Zugriff: 03.04.2023]. 2016.	A1
[016]	NCT01266265	ClinicalTrials.gov: NCT01266265. Study of Incidence of Respiratory Tract AEs in Patients Treated With Tyvaso® Compared to Other FDA Approved PAH Therapies [online]. Stand: 02.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01266265 [Zugriff: 03.04.2023]. 2016.	A2

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Tabelle 4-5)
ClinicalTrials.gov			
[017]	NCT01347216	ClinicalTrials.gov: NCT01347216. Compera Compera-Kids [online]. Stand: 01.2023. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01347216 [Zugriff: 03.04.2023]. 2023.	A5
[018]	NCT01489488	ClinicalTrials.gov: NCT01489488. Relative Bioavailability and Food Effect Study [online]. Stand: 07.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01489488 [Zugriff: 03.04.2023]. 2015.	A1
[019]	NCT01784562	ClinicalTrials.gov: NCT01784562. Riociguat in Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH) [online]. Stand: 01.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01784562 [Zugriff: 03.04.2023]. 2016.	A1
[020]	NCT01926847	ClinicalTrials.gov: NCT01926847. Digital Flow Enhancement in Raynaud's Phenomenon With an sGC (Soluble Guanylate Cyclase) Stimulator [online]. Stand: 06.2014. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01926847 [Zugriff: 03.04.2023]. 2014.	A1
[021]	NCT02007629	ClinicalTrials.gov: NCT02007629. Riociguat Clinical Effects Studied in Patients With Insufficient Treatment Response to Phosphodiesterase-5 Inhibitor [online]. Stand: 02.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02007629 [Zugriff: 03.04.2023]. 2019.	A1
[022]	NCT02024386	ClinicalTrials.gov: NCT02024386. Efficacy Study of Riociguat and Its Effects on Exercise Performance and Pulmonary Artery Pressure at High Altitude [online]. Stand: 04.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02024386 [Zugriff: 03.04.2023]. 2017.	A1
[023]	NCT02092818	ClinicalTrials.gov: NCT02092818. EXPERT, EXPosurE Registry Riociguat in Patients With Pulmonary Hypertension [online]. Stand: 06.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02092818 [Zugriff: 03.04.2023]. 2019.	A5
[024]	NCT02094001	ClinicalTrials.gov: NCT02094001. Pilot Study to Evaluate Right Ventricular Function With Riociguat in CTEPH [online]. Stand: 08.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02094001 [Zugriff: 03.04.2023]. 2018.	A1
[025]	NCT02117791	ClinicalTrials.gov: NCT02117791. Prospective, Non-interventional, Multi-center Post-authorization Safety Study of Riociguat for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH) [online]. Stand: 03.2023. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02117791 [Zugriff: 03.04.2023]. 2023.	A1
[026]	NCT02138825	ClinicalTrials.gov: NCT02138825. Efficacy and Safety of Riociguat in Patients With Symptomatic Pulmonary Hypertension (PH) Associated With Idiopathic Interstitial Pneumonias (IIP) [online]. Stand: 12.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02138825 [Zugriff: 03.04.2023]. 2017.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Tabelle 4-5)
ClinicalTrials.gov			
[027]	NCT02159313	ClinicalTrials.gov: NCT02159313. Relative Bioavailability Study [online]. Stand: 02.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02159313 [Zugriff: 03.04.2023]. 2016.	A1
[028]	NCT02159326	ClinicalTrials.gov: NCT02159326. Microgynon Riociguat Drug Interaction Study in Healthy Postmenopausal Women [online]. Stand: 08.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02159326 [Zugriff: 03.04.2023]. 2015.	A1
[029]	NCT02170025	ClinicalTrials.gov: NCT02170025. Early Signs of Efficacy Study With Riociguat in Adult Homozygous Delta F508 Cystic Fibrosis Patients [online]. Stand: 09.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02170025 [Zugriff: 03.04.2023]. 2018.	A1
[030]	NCT02191137	ClinicalTrials.gov: NCT02191137. Measuring Outcomes In Patients With Pulmonary Arterial Hypertension Not on Active Treatment (MOTION) [online]. Stand: 10.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02191137 [Zugriff: 03.04.2023]. 2017.	A1
[031]	NCT02283762	ClinicalTrials.gov: NCT02283762. Efficacy and Safety of Riociguat in Patients With Systemic Sclerosis [online]. Stand: 02.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02283762 [Zugriff: 03.04.2023]. 2020.	A1
[032]	NCT02428985	ClinicalTrials.gov: NCT02428985. Prospective, Non-interventional, Multi-center, Post-authorization Safety Study of Riociguat for Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) [online]. Stand: 03.2023. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02428985 [Zugriff: 03.04.2023]. 2023.	A5
[033]	NCT02545465	ClinicalTrials.gov: NCT02545465. A Study to Understand the Treatment Patterns in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension or Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension During a Switch of Treatment to Adempas in Real-life Clinical Practice [online]. Stand: 05.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02545465 . [Zugriff: 03.04.2023]. 2017.	A5
[034]	NCT02556268	ClinicalTrials.gov: NCT02556268. Interaction With HIV Antiretroviral Agents [online]. Stand: 12.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02556268 [Zugriff: 03.04.2023]. 2017.	A1
[035]	NCT02565030	ClinicalTrials.gov: NCT02565030. Chronic Thrombo-embolic Pulmonary Hypertension: Classification and Long Term Outcome [online]. Stand: 06.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02565030 [Zugriff: 03.04.2023]. 2022.	A1
[036]	NCT02625558	ClinicalTrials.gov: NCT02625558. Riociguat for Sarcoidosis Associated Pulmonary Hypertension [online]. Stand: 12.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02625558 [Zugriff: 03.04.2023]. 2015.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Tabelle 4-5)
ClinicalTrials.gov			
[037]	NCT02633397	ClinicalTrials.gov: NCT02633397. A Multi-Center Study of Riociguat in Patients With Sickle Cell Diseases [online]. Stand: 07.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02633397 [Zugriff: 03.04.2023]. 2022.	A1
[038]	NCT02634203	ClinicalTrials.gov: NCT02634203. Riociguat Versus Balloon Pulmonary Angioplasty in Non-operable Chronic thromboEmbolic Pulmonary Hypertension [online]. Stand: 01.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02634203 [Zugriff: 03.04.2023]. 2021.	A1
[039]	NCT02744339	ClinicalTrials.gov: NCT02744339. Pharmacodynamic Effects of Riociguat in Pulmonary Hypertension and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction [online]. Stand: 11.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02744339 [Zugriff: 03.04.2023]. 2020.	A1
[040]	NCT02759419	ClinicalTrials.gov: NCT02759419. A Long-term Extension Study of Riociguat in Patients With Symptomatic Pulmonary Arterial Hypertension [online]. Stand: 03.2023. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02759419 [Zugriff: 03.04.2023]. 2023.	A1
[041]	NCT02891850	ClinicalTrials.gov: NCT02891850. Riociguat replacing PDE-5i Therapy evaluated Against Continued PDE-5i therapy [online]. Stand: 02.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02891850 [Zugriff: 03.04.2023]. 2021.	A1
[042]	NCT02915835	ClinicalTrials.gov: NCT02915835. Riociguat in Scleroderma Associated Digital Ulcers [online]. Stand: 09.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02915835 [Zugriff: 03.04.2023]. 2019.	A1
[043]	NCT03074539	ClinicalTrials.gov: NCT03074539. Sleep-Disordered Breathing in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension [online]. Stand: 03.2023. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03074539 [Zugriff: 03.04.2023]. 2023.	A1
[044]	NCT03273257	ClinicalTrials.gov: NCT03273257. Riociguat in Patients With Operable CTEPH Prior to Pulmonary Endarterectomy (PEA Bridging Study) [online]. Stand: 06.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03273257 [Zugriff: 03.04.2023]. 2021.	A1
[045]	NCT03389321	ClinicalTrials.gov: NCT03389321. Clinical Study to Investigate Effect of Macitentan on Riociguat Pharmacokinetics [online]. Stand: 02.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03389321 [Zugriff: 03.04.2023]. 2018.	A1
[046]	NCT03409588	ClinicalTrials.gov: NCT03409588. Treatment of Exercise-Induced Pulmonary Vascular Dysfunction in Symptomatic Patients After Pulmonary Thromboendarterectomy [online]. Stand: 08.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03409588 [Zugriff: 03.04.2023]. 2022.	A1

#	Registernummer	Titel	Aus- schluss- grund (Tabelle 4-5)
ClinicalTrials.gov			
[047]	NCT03809156	ClinicalTrials.gov: NCT03809156. Upfront Combination Pulmonary Arterial Hypertension Therapy [online]. Stand: 03.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03809156 [Zugriff: 03.04.2023]. 2020.	A1
[048]	NCT04062565	ClinicalTrials.gov: NCT04062565. Trial to Evaluate Parenteral Treprostinil and Riociguat on Right Ventriculo-vascular Coupling and Morphology in Those With Advanced PAH [online]. Stand: 08.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04062565 [Zugriff: 03.04.2023]. 2019.	A1
[049]	NCT04211272	ClinicalTrials.gov: NCT04211272. A 2-part Study to Investigate the Effect of Macitentan in Healthy Male Participants [online]. Stand: 05.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04211272 [Zugriff: 03.04.2023]. 2022.	A1
[050]	NCT04364464	ClinicalTrials.gov: NCT04364464. Study on the Safety of BAY 63-2521, How it is Tolerated and the Way the Body Absorbs, Distributes and Gets Rid of the Study Drug Given as a Single Oral Dose of 1 mg Tablet in Participants With Renal Impairment and Healthy Participants Matched for Age-, Gender-, and Weight [online]. Stand: 04.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04364464 [Zugriff: 03.04.2023]. 2020.	A1
[051]	NCT04366622	ClinicalTrials.gov: NCT04366622. Study on the Safety of BAY 63-2521, How it is Tolerated and the Way the Body Absorbs, Distributes and Gets Rid of the Study Drug Given as a Single Oral Dose of 1 mg Tablet in Participants With Impaired Liver Function and Healthy Participants Matched for Age-, Gender-, and Weight [online]. Stand: 04.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04366622 [Zugriff: 03.04.2023]. 2020.	A1
[052]	NCT04600492	ClinicalTrials.gov: NCT04600492. THERAPY-HYBRID-BPA Trial [online]. Stand: 10.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04600492 [Zugriff: 03.04.2023]. 2020.	A1
[053]	NCT04776499	ClinicalTrials.gov: NCT04776499. Possible Effects of Propylthiouracil, Riociguat and Perphenazine on Circulation of Healthy Volunteers [online]. Stand: 04.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04776499 [Zugriff: 03.04.2023]. 2022.	A1
[054]	NCT04780932	ClinicalTrials.gov: NCT04780932. Initial Dual Oral Combination Therapy Versus Standard-of-care Initial Oral Monotherapy Prior to Balloon Pulmonary Angioplasty in Patients With Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension [online]. Stand: 10.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04780932 [Zugriff: 03.04.2023]. 2022.	A1

#	Registernummer	Titel	Aus- schluss- grund (Tabelle 4-5)
ClinicalTrials.gov			
[055]	NCT04813926	ClinicalTrials.gov: NCT04813926. A Study to Learn About How Well Riociguat Works, How Safe it is and How it is Used Under Real World Conditions in Patients in the United States Who Are Receiving Riociguat for High Blood Pressure in the Arteries That Carry Blood From the Heart to the Lungs (Pulmonary Arterial Hypertension, PAH) [online]. Stand: 03.2023. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04813926 [Zugriff: 03.04.2023]. 2023.	A1
[056]	NCT04954742	ClinicalTrials.gov: NCT04954742. Effects of Riociguat on Right Ventricular Size and Function in PAH and CTEPH [online]. Stand: 04.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04954742 [Zugriff: 03.04.2023]. 2022.	A1
[057]	NCT04955990	ClinicalTrials.gov: NCT04955990. A Study of Real-world Cohort of Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) Participants [online]. Stand: 01.2023. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04955990 [Zugriff: 03.04.2023]. 2023.	A1
[058]	NCT05140525	ClinicalTrials.gov: NCT05140525. Effects of Combination Medical Therapy Followed by BPA on Right Ventricular-PA Coupling and Hemodynamics in CTEPH [online]. Stand: 01.2023. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05140525 [Zugriff: 03.04.2023]. 2023.	A1
[059]	NCT05339087	ClinicalTrials.gov: NCT05339087. Efficacy and Safety of Riociguat in Incipient Pulmonary Vascular Disease as an Indicator for Early PAH [online]. Stand: 01.2023. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05339087 [Zugriff: 03.04.2023]. 2023.	A1
[060]	NCT05478226	ClinicalTrials.gov: NCT05478226. ADAMTSL4 in Idiopathic Pulmonary Hypertension and CTEPH [online]. Stand: 07.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05478226 [Zugriff: 03.04.2023]. 2022.	A1
[061]	NCT05582811	ClinicalTrials.gov: NCT05582811. Effect of Riociguat on Cerebral Vasodilation and Headache Induction in Healthy Volunteers [online]. Stand: 02.2023. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05582811 [Zugriff: 03.04.2023]. 2023.	A1
[062]	NCT05750446	ClinicalTrials.gov: NCT05750446. Effect of Riociguat on Migraine Attack Induction and Cerebral Vasodilation in Migraine Patients [online]. Stand: 03.2023. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05750446 [Zugriff: 03.04.2023]. 2023.	A1
[063]	NCT05762146	ClinicalTrials.gov: NCT05762146. Networked Drug REpurposing for Mechanism-based neuroProtection in Acute Ischaemic STROKE [online]. Stand: 03.2023. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05762146 [Zugriff: 03.04.2023]. 2023.	A1

#	Registernummer	Titel	Aus- schluss- grund (Tabelle 4-5)
ICTRP			
[64]	ChiCTR2000032403	ICTRP: ChiCTR2000032403. Efficacy and safety of refined balloon pulmonary angioplasty combined with riociguat in the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a single center, open label, prospective, optimal, randomized, parallel controlled clinical study (PRACTICE study) [online]. Stand: 04.2020. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=ChiCTR2000032403 [Zugriff: 03.04.2023] 2020.	A1
[65]	EUCTR2006-003520-10-DE	ICTRP: EUCR2006-003520-10-DE. A multicenter, non-randomized, non-blinded, non-controlled study to investigate the impact of multiple doses of BAY 63 2521 on safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics in patients with pulmonary hypertension in a 12 week 3 times a day individual dose titration scheme [online]. Stand: 11.2016. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=EUCTR2006-003520-10-DE [Zugriff: 03.04.2023] 2016.	A1
[66]	EUCTR2007-000072-16-DE	ICTRP: EUCR2007-000072-16-DE. Randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-centre, multi-national study to evaluate the efficacy and safety of oral BAY 63-2521 (1 mg, 1.5 mg, 2 mg, or 2.5 mg tid) in patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH). - CHEST-1 Study [online]. Stand: 01.2013. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=EUCTR2007-000072-16-DE [Zugriff: 03.04.2023] 2013.	A1
[67]	EUCTR2007-003928-37-DE	ICTRP: EUCR2007-003928-37-DE. A multicenter, non-randomized, non-blinded, non-controlled study to investigate the impact of multiple doses of BAY 63-2521 on safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics in patients with interstitial lung disease [online]. Stand: 03.2022. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=EUCTR2007-003928-37-DE [Zugriff: 03.04.2023] 2022.	A1
[68]	EUCTR2008-003482-68-DE	ICTRP: EUCR2008-003482-68-DE. Randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-centre, multi-national study to evaluate the efficacy and safety of oral BAY 63-2521 (1 mg, 1.5 mg, 2 mg, or 2.5 mg tid) in patients with symptomatic Pulmonary Arterial Hypertension (PAH). - PATENT-1 Study [online]. Stand: 12.2012. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=EUCTR2008-003482-68-DE [Zugriff: 03.04.2023] 2012.	A1
[69]	EUCTR2008-003539-19-NL	ICTRP: EUCR2008-003539-19-NL. Long-term extension, multi-centre, multi-national study to evaluate the safety and tolerability of oral BAY 63-2521 (1 mg, 1.5 mg, 2 mg, or 2.5 mg tid) in patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH). - CHEST-2 [online]. Stand: 06.2019. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=EUCTR2008-003539-19-NL [Zugriff: 03.04.2023] 2019.	A1

#	Registernummer	Titel	Aus- schluss- grund (Tabelle 4-5)
ICTRP			
[70]	EUCTR2008-003610-94-DE	ICTRP: EUCTR2008-003610-94-DE. Long-term extension, multi-centre, multi-national study to evaluate the safety and tolerability of oral BAY 63-2521 (1 mg, 1.5 mg, 2 mg, or 2.5 mg tid) in patients with symptomatic Pulmonary Arterial Hypertension (PAH). - PATENT-2 study [online]. Stand: 04.2020. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=EUCTR2008-003610-94-DE [Zugriff: 03.04.2023] 2020.	A1
[71]	EUCTR2010-018436-41-AT	ICTRP: EUCTR2010-018436-41-AT. Acute hemoDynamic effects of RIociguat (BAY 63-2521) in patients with puLmonary hypertension Associated with diasTolic heart failurE (DILATE 1): A randomized, double-blind, placebo-controlled, single-dose study in three ascending dose cohorts. - DILATE 1 [online]. Stand: 02.2013. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=EUCTR2010-018436-41-AT [Zugriff: 03.04.2023] 2013.	A1
[72]	EUCTR2010-018863-40-DE	ICTRP: EUCTR2010-018863-40-DE. An interaction study to evaluate changes in blood pressure following 1, 1.5, 2, and 2.5 mg riociguat tid (dose titration) compared to placebo treatment on the background of stable sildenafil pretreatment in subjects with symptomatic pulmonary arterial hypertension - PATENT PLUS [online]. Stand: 01.2014. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=EUCTR2010-018863-40-DE [Zugriff: 03.04.2023] 2014.	A1
[73]	EUCTR2010-024332-42-IT	ICTRP: EUCTR2010-024332-42-IT. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study to investigate the efficacy and safety of riociguat (0.5 mg, 1.0 mg, 1.5 mg, 2.0 mg and 2.5 mg TID) in patients with symptomatic pulmonary hypertension associated with idiopathic interstitial pneumonias (IIP) - RISE-IIP [online]. Stand: 11.2020. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=EUCTR2010-024332-42-IT [Zugriff: 03.04.2023] 2020.	A1
[74]	EUCTR2011-001893-24-DE	ICTRP: EUCTR2011-001893-24-DE. Relative bioavailability and food effect study of two oral liquid formulations in comparison to a 1mg tablet of riociguat to characterize its pharmacokinetic properties in healthy male and female adult subjects in a randomized, open label, 5 fold crossover design [online]. Stand: 08.2013. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=EUCTR2011-001893-24-DE [Zugriff: 03.04.2023] 2013.	A1
[75]	EUCTR2012-002104-40-SE	ICTRP: EUCTR2012-002104-40-SE. An open-label phase IIIb study of riociguat in patients with in-operable CTEPH, or recurrent or persisting PH after surgical treatment who are not satisfactorily treated and cannot participate in any other CTEPH trial - Phase IIIb study of riociguat in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension [online]. Stand: 08.2016. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=EUCTR2012-002104-40-SE [Zugriff: 03.04.2023] 2016.	A1

#	Registernummer	Titel	Aus- schluss- grund (Tabelle 4-5)
ICTRP			
[76]	EUCTR2013-001759-10-DE	ICTRP: EUCTR2013-001759-10-DE. Open-label, international, multicenter, single-arm, uncontrolled, phase IIIb study of riociguat in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) who demonstrate an insufficient response to treatment with phosphodiesterase-5 inhibitors (PDE-5i) - RESPITE [online]. Stand: 10.2017. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=EUCTR2013-001759-10-DE [Zugriff: 03.04.2023] 2017.	A1
[77]	EUCTR2013-001899-38-DE	ICTRP: EUCTR2013-001899-38-DE. Single dose, double-blind, placebo-controlled, single center, randomized cross-over study to investigate safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetic properties of BAY 63-2521 after oral dosing of a 2 mg IR tablet in 20 patients with Raynaud's phenomenon (RP) - DIGital flow enhancement in Raynaud's disease with an sGC stimulator (DIGIT) [online]. Stand: 11.2016. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=EUCTR2013-001899-38-DE [Zugriff: 03.04.2023] 2016.	A1
[78]	EUCTR2013-004595-35-GB	ICTRP: EUCTR2013-004595-35-GB. Multi-center phase 2 study to assess the safety, tolerability and early signs of efficacy of tid orally administered BAY63-2521 in adult deltaF508 homozygous Cystic Fibrosis patients; - Early signs of efficacy study with BAY63-2521 in adult homozygous deltaF508 Cystic Fibrosis patients [online]. Stand: 06.2018. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=EUCTR2013-004595-35-GB [Zugriff: 03.04.2023] 2018.	A1
[79]	EUCTR2014-001008-23-GB	ICTRP: EUCTR2014-001008-23-GB. Riociguat in patients with respiratory disease and hypoxia – a proof-of-concept study - RIOPRED [online]. Stand: 04.2017. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=EUCTR2014-001008-23-GB [Zugriff: 03.04.2023] 2017.	A1
[80]	EUCTR2014-001353-16-DE	ICTRP: EUCTR2014-001353-16-DE. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase II Study to Investigate the Efficacy and Safety of Riociguat in Patients With Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis (dcSSc) [online]. Stand: 12.2019. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=EUCTR2014-001353-16-DE [Zugriff: 03.04.2023] 2019.	A1
[81]	EUCTR2015-002835-17-DE	ICTRP: EUCTR2015-002835-17-DE. Investigation of the influence of PAH-specific medication on right ventricular function in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) under basal conditions - RIGHT HEART III [online]. Stand: 01.2022. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=EUCTR2015-002835-17-DE [Zugriff: 03.04.2023] 2022.	A1
[82]	EUCTR2016-001591-30-DK	ICTRP: EUCTR2016-001591-30-DK. Treatment of congenital nephrogenic diabetes insipidus; with a guanylate cyclase stimulator, riociguat or a; phosphodiesterase type 5 inhibitor, sildenafil [online]. Stand: 11.2019. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=EUCTR2016-001591-30-DK [Zugriff: 03.04.2023] 2019.	A1

#	Registernummer	Titel	Aus- schluss- grund (Tabelle 4-5)
ICTRP			
[83]	JPRN- jRCT1041200111	ICTRP: JPRN-jRCT1041200111. Effect of balloon pulmonary angioplasty on the pharmacokinetics of riociguat - BPA: Balloon Pulmonary Angiotherapy [online]. Stand: 01.2022. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=JPRN-jRCT1041200111 [Zugriff: 03.04.2023] 2022.	A1
[84]	JPRN- jRCT1041210122	ICTRP: JPRN-jRCT1041210122. Investigational Randomized Controlled Trial of Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension treated with Riociguat vs Selexipag - RISE-CTEPH study [online]. Stand: 02.2022. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=JPRN-jRCT1041210122 [Zugriff: 03.04.2023] 2022.	A1
[85]	JPRN- jRCTs031180239	ICTRP: JPRN-jRCTs031180239. Multicenter Randomized controlled trial based on Balloon Pulmonary Angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension - MR BPA study [online]. Stand: 07.2022. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=JPRN-jRCTs031180239 [Zugriff: 03.04.2023] 2022.	A1
[86]	JPRN- UMIN000019549	ICTRP: JPRN-UMIN000019549. Multicenter Randomized controlled trial based on Balloon Pulmonary Angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension - Multicenter Randomized controlled trial based on Balloon Pulmonary Angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension (MR BPA study) [online]. Stand: 04.2022. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=JPRN-UMIN000019549 [Zugriff: 03.04.2023] 2022.	A1
[87]	JPRN- UMIN000024871	ICTRP: JPRN-UMIN000024871. Investigation for the effect of riociguat on right ventricular function - Investigation for the effect of riociguat on right ventricular function [online]. Stand: 04.2022. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=JPRN-UMIN000024871 [Zugriff: 03.04.2023] 2022.	A1
[88]	JPRN- UMIN000035389	ICTRP: JPRN-UMIN000035389. Effects of dual initial combination therapy with macitentan plus riociguat or macitentan plus selexipag on hemodynamics in patients with pulmonary arterial hypertension - SETOUCHI PH study [online]. Stand: 04.2022. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=JPRN-UMIN000035389 [Zugriff: 03.04.2023] 2022.	A1
[89]	NCT00640315	ICTRP: NCT00640315. Proof of Concept Study to Investigate Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and the Impact on Pulmonary and Systemic Hemodynamics, Gas Exchange and Lung Function Parameters of a Single-dose of BAY63-2521 IR-tablet in Patients With COPD Associated Pulmonary Hypertension in an Non-randomized, Non-blinded Design [online]. Stand: 10.2017. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT00640315 [Zugriff: 03.04.2023] 2017.	A1

#	Registernummer	Titel	Aus- schluss- grund (Tabelle 4-5)
ICTRP			
[90]	NCT00680654	ICTRP: NCT00680654. Interaction Study to Investigate Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and the Impact on Pulmonary and Systemic Hemodynamics of Single Doses of 0.5 and 1 mg of BAY 63-2521 in Patients With PAH and Stable Treatment of Sildenafil 20 mg TID in a Non-randomized, Non-blinded Design [online]. Stand: 12.2015. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT00680654 [Zugriff: 03.04.2023] 2015.	A1
[91]	NCT00694850	ICTRP: NCT00694850. A Multi-center, Non-randomized, Non Blinded, Non-controlled Study to Investigate the Impact of Multiple Doses of BAY63-2521 on Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Patients With Interstitial Lung Disease Associated Pulmonary Hypertension. [online]. Stand: 03.2023. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT00694850 [Zugriff: 03.04.2023] 2023.	A1
[92]	NCT00855660	ICTRP: NCT00855660. Investigation of the Effect of Riociguat, Administered as 2.5 mg IR-tablets TID Over 14 Days, on Bone Metabolism in a Randomized, Placebo-controlled, Double-blind, 2-fold Cross-over Design in Healthy Male Subjects [online]. Stand: 01.2016. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT00855660 [Zugriff: 03.04.2023] 2016.	A1
[93]	NCT00863681	ICTRP: NCT00863681. Long-term Extension, Multicentre, Multi-national Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Oral BAY63-2521 (1mg,1.5 mg, 2.0 mg, 2.5 mg Tid) in Patients With Symptomatic Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT00863681 [Zugriff: 03.04.2023] 2020.	A1
[94]	NCT00910429	ICTRP: NCT00910429. Long-term Extension, Multicentre, Multi-international Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Oral BAY63-2521 (1mg, 1.5 mg, 2.0 mg, 2.5 mg Tid) in Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH). [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT00910429 [Zugriff: 03.04.2023] 2020.	A1
[95]	NCT01065051	ICTRP: NCT01065051. A Multi-center, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Assess the Effects of a Single Dose of 1 mg Riociguat (BAY63-2521) on Myocardial Contractility and Relaxation in Patients With Pulmonary Hypertension Associated With Left Ventricular Systolic Dysfunction (PH-sLVD) [online]. Stand: 10.2017. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT01065051 [Zugriff: 03.04.2023] 2017.	A1
[96]	NCT01065454	ICTRP: NCT01065454. Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group, Multi-center Study to Evaluate the Hemodynamic Effects of Riociguat (BAY 63-2521) as Well as Safety and Kinetics in Patients With Pulmonary Hypertension Associated With Left Ventricular Systolic Dysfunction [online]. Stand: 01.2023. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT01065454 [Zugriff: 03.04.2023] 2023.	A1

#	Registernummer	Titel	Aus- schluss- grund (Tabelle 4-5)
ICTRP			
[97]	NCT01165931	ICTRP: NCT01165931. A Study to Compare the Acute Coronary Vasodilating Effects of the sGC Stimulator Riociguat (BAY 63-2521) With the Nitric Oxide Donor Nitroglycerin in Patients With Coronary Artery Disease [online]. Stand: 02.2015. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT01165931 [Zugriff: 03.04.2023] 2015.	A1
[98]	NCT02024386	ICTRP: NCT02024386. The Effect of Riociguat on Gas Exchange, Exercise Performance, and Pulmonary Artery Pressure During Acute Altitude Exposure [online]. Stand: 12.2017. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT02024386 [Zugriff: 03.04.2023] 2017.	A1
[99]	NCT02092818	ICTRP: NCT02092818. EXPERT, EXPosurE Registry RiociguaT in Patients With Pulmonary Hypertension [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT02092818 [Zugriff: 03.04.2023] 2020.	A5
[100]	NCT02094001	ICTRP: NCT02094001. Evaluation of Right Ventricular Function and Metabolism Following Riociguat for the Treatment of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension- Images of Rio [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT02094001 [Zugriff: 03.04.2023] 2020.	A1
[101]	NCT02117791	ICTRP: NCT02117791. Drug Use Investigation of Riociguat for ChronicThromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH) [online]. Stand: 03.2023. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT02117791 [Zugriff: 03.04.2023] 2023.	A1
[102]	NCT02159313	ICTRP: NCT02159313. Relative Bioavailability Study of Riociguat Given Orally as a Crushed 2.5 mg Tablet Suspended in Applesauce, Crushed 2.5 mg Tablet Suspended in Water, and Whole 2.5 mg Tablet After a Continental Breakfast in Comparison to a Whole 2.5 mg Tablet Given in the Fasted State to Characterize the Pharmacokinetic Properties in Healthy Male Adult Subjects in a 4-fold Crossover Design [online]. Stand: 03.2016. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT02159313 [Zugriff: 03.04.2023] 2016.	A1
[103]	NCT02159326	ICTRP: NCT02159326. Microgynon Riociguat Drug Interaction Study to Investigate the Effect of Riociguat 2.5 mg 3 Times Daily Multiple-dose Treatment on the Plasma Concentrations of / Exposure to Levonorgestrel and Ethinyl Estradiol in Healthy Postmenopausal Women in a 2-fold Crossover Design [online]. Stand: 08.2015. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT02159326 [Zugriff: 03.04.2023] 2015.	A1
[104]	NCT02191137	ICTRP: NCT02191137. A Phase IV, Prospective, Single-Arm, Open-Label Study to Measure Outcomes in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension Not on Active Treatment [online]. Stand: 12.2017. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT02191137 [Zugriff: 03.04.2023] 2017.	A1

#	Registernummer	Titel	Aus- schluss- grund (Tabelle 4-5)
ICTRP			
[105]	NCT02283762	ICTRP: NCT02283762. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase II Study to Investigate the Efficacy and Safety of Riociguat in Patients With Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis (dcSSc) [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT02283762 [Zugriff: 03.04.2023] 2020.	A1
[106]	NCT02428985	ICTRP: NCT02428985. Drug Use Investigation of Riociguat for Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) [online]. Stand: 03.2023. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT02428985 [Zugriff: 03.04.2023] 2023.	A5
[107]	NCT02545465	ICTRP: NCT02545465. Retrospective Chart Review of Patients With PAH or Inoperable/Persistent/Recurrent CTEPH Who Transition Their PH Treatment to Adempas [online]. Stand: 12.2017. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT02545465 [Zugriff: 03.04.2023] 2017.	A5
[108]	NCT02556268	ICTRP: NCT02556268. Potential Pharmacokinetic Interaction of Human Immunodeficiency Virus (HIV) Antiretroviral Agents as Fixed-dose Combinations and Riociguat in HIV Patients [online]. Stand: 12.2017. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT02556268 [Zugriff: 03.04.2023] 2017.	A1
[109]	NCT02625558	ICTRP: NCT02625558. A Double Blind, Placebo Controlled Trial of Oral Riociguat for Sarcoidosis Associated Pulmonary Hypertension [online]. Stand: 12.2015. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT02625558 [Zugriff: 03.04.2023] 2015.	A1
[110]	NCT02633397	ICTRP: NCT02633397. A Phase II Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Multi-Center Study to Assess the Safety, Tolerability, and Efficacy of Riociguat in Patients With Sickle Cell Diseases [online]. Stand: 07.2022. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT02633397 [Zugriff: 03.04.2023] 2022.	A1
[111]	NCT02634203	ICTRP: NCT02634203. Riociguat Versus Balloon Pulmonary Angioplasty in Non-operable Chronic thromboEmbolic Pulmonary Hypertension [online]. Stand: 02.2021. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT02634203 [Zugriff: 03.04.2023] 2021.	A1
[112]	NCT02744339	ICTRP: NCT02744339. Evaluation of the Pharmacodynamic Effects of Riociguat in Subjects With Pulmonary Hypertension and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction in a Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group, Multicenter Study [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT02744339 [Zugriff: 03.04.2023] 2020.	A1

#	Registernummer	Titel	Aus- schluss- grund (Tabelle 4-5)
ICTRP			
[113]	NCT02759419	ICTRP: NCT02759419. An Open-label, Multi-national, Multi-center, Single-arm, Uncontrolled, Long-term Extension Study of Orally Administered Riociguat in Patients With Symptomatic Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) Who Received Riociguat in a Bayer Clinical Trial [online]. Stand: 03.2023. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT02759419 [Zugriff: 03.04.2023] 2023.	A1
[114]	NCT02891850	ICTRP: NCT02891850. A Prospective, Randomized, International, Multicenter, Double-arm, Controlled, Open-label Study of Riociguat in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) Who Are on a Stable Dose of Phosphodiesterase-5 Inhibitors (PDE-5i) With or Without Endothelin Receptor Antagonist (ERA), But Not at Treatment Goal [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT02891850 [Zugriff: 03.04.2023] 2020.	A1
[115]	NCT02915835	ICTRP: NCT02915835. A Multi-center Randomized, Double Blind, Placebo-controlled, Pilot Study to Assess the Efficacy and Safety of Riociguat in Scleroderma - Associated Digital Ulcers [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT02915835 [Zugriff: 03.04.2023] 2020.	A1
[116]	NCT03074539	ICTRP: NCT03074539. Sleep-Disordered Breathing in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension - a Prospective, Descriptive Cohort Study [online]. Stand: 03.2023. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT03074539 [Zugriff: 03.04.2023] 2023.	A1
[117]	NCT03273257	ICTRP: NCT03273257. A Phase 2, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicentre, Prospective Study to Assess Efficacy of Riociguat in Patients With Operable CTEPH Prior to Pulmonary Endarterectomy With High Preoperative Pulmonary Vascular Resistance [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT03273257 [Zugriff: 03.04.2023] 2020.	A1
[118]	NCT03389321	ICTRP: NCT03389321. A Single-center, Open-label, One-sequence, Two-treatment Study to Investigate the Effect of Macitentan at Steady State on the Pharmacokinetics of Riociguat in Healthy Male Subjects [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT03389321 [Zugriff: 03.04.2023] 2020.	A1
[119]	NCT03409588	ICTRP: NCT03409588. Treatment of Exercise-Induced Pulmonary Vascular Dysfunction in Symptomatic Patients After Pulmonary Thromboendarterectomy [online]. Stand: 08.2022. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT03409588 [Zugriff: 03.04.2023] 2022.	A1
[120]	NCT03809156	ICTRP: NCT03809156. Upfront Riociguat and Ambrisentan Combination Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension: A Safety and Efficacy Pilot Study [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT03809156 [Zugriff: 03.04.2023] 2020.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Tabelle 4-5)
ICTRP			
[121]	NCT04062565	ICTRP: NCT04062565. A Prospective Trial to Evaluate Up-front Parenteral Treprostinil and Riociguat on Right Ventriculo-vascular Coupling and Morphology in Patients With Advanced Pulmonary Arterial Hypertension (IIR-3810) [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT04062565 [Zugriff: 03.04.2023] 2020.	A1
[122]	NCT04211272	ICTRP: NCT04211272. A Single-center, Open-label, Single-sequence, 2-part Study to Investigate the Effect of 75 mg Macitentan Once Daily at Steady State on the Pharmacokinetics of Riociguat, Sildenafil, Rosuvastatin and Tadalafil in Healthy Male Subjects [online]. Stand: 06.2022. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT04211272 [Zugriff: 03.04.2023] 2022.	A1
[123]	NCT04364464	ICTRP: NCT04364464. Investigation of Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of BAY 63-2521 in Male and Female Subjects With Renal Impairment and in Age- and Weight- Matched Healthy Subjects Following a Single Oral Dose of 1 mg BAY 63-2521 in a Single-center, Non-randomized, Non-controlled, Non-blinded, Observational Study With Group Stratification [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT04364464 [Zugriff: 03.04.2023] 2020.	A1
[124]	NCT04366622	ICTRP: NCT04366622. Investigation of Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of BAY 63-2521 in Male and Female Subjects With Hepatic Impairment (Classified as Child Pugh A or B) and in Age-, Weight- and Gender-matched Healthy Subjects Following a Single Oral Dose of 1 mg BAY 63-2521 in a Single-center, Non-randomized, Non-controlled, Non-blinded, Observational Study With Group Stratification [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT04366622 [Zugriff: 03.04.2023] 2020.	A1
[125]	NCT04600492	ICTRP: NCT04600492. The Effect of Riociguat for Peak Cardiac Index on Cardiopulmonary Exercise Test in CTEPH Patients After Normalization of Pulmonary Artery Pressure by Combination Treatment of Riociguat and Balloon Pulmonary Angioplasty [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT04600492 [Zugriff: 03.04.2023] 2020.	A1
[126]	NCT04776499	ICTRP: NCT04776499. REPO STROKE I: Clinical Evaluation in Healthy Volunteers of Potential synergistic Vascular Effects of PrOpylthiouracil, Riociguat, and Perphenazine a Possible STROKE Medication [online]. Stand: 03.2022. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT04776499 [Zugriff: 03.04.2023] 2022.	A1
[127]	NCT04813926	ICTRP: NCT04813926. RiOciguAt UseRs Registry [online]. Stand: 03.2023. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT04813926 [Zugriff: 03.04.2023] 2023.	A1

#	Registernummer	Titel	Aus- schluss- grund (Tabelle 4-5)
ICTRP			
[128]	NCT04954742	ICTRP: NCT04954742. An Open-label, Prospective, Single Centre Study of the Effects of Riociguat on Right Ventricular Size and Function in Pulmonary Arterial Hypertension and Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension [online]. Stand: 04.2022. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT04954742 [Zugriff: 03.04.2023] 2022.	A1
[129]	NCT05140525	ICTRP: NCT05140525. Effects of Combination Medical Therapy Followed by Balloon Pulmonary Angioplasty on Right Ventricular-PA Coupling and Hemodynamics in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension [online]. Stand: 02.2023. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT05140525 [Zugriff: 03.04.2023] 2023.	A1
[130]	NCT05339087	ICTRP: NCT05339087. Efficacy and Safety of Riociguat (MK-4836) in Incipient Pulmonary Vascular Disease as an Indicator for Early Pulmonary Arterial Hypertension Double-blind, Randomized, Multicenter, Multinational, Placebo-controlled Phase IIa Study (ESRA) [online]. Stand: 02.2023. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT05339087 [Zugriff: 03.04.2023] 2023.	A1
[131]	NCT05582811	ICTRP: NCT05582811. Riociguat (BAY 63-2521), a Stimulator of Soluble Guanylate Cyclase (sGC) - Cerebral Vasodilation and Headache Induction in Healthy Volunteers [online]. Stand: 02.2023. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT05582811 [Zugriff: 03.04.2023] 2023.	A1
[132]	NCT05750446	ICTRP: NCT05750446. Riociguat (BAY 63-2521), a Stimulator of Soluble Guanylate Cyclase (sGC) - Migraine Induction and Cerebral Vasodilation in Migraine Patients. [online]. Stand: 03.2023. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT05750446 [Zugriff: 03.04.2023] 2023.	A1
[133]	NCT05762146	ICTRP: NCT05762146. Networked Drug REpurposing for Mechanism-based neuroPrOtection in Ischaemic STROKE (REPO-STROKE IIa) [online]. Stand: 03.2023. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT05762146 [Zugriff: 03.04.2023] 2023.	A1
[134]	NTR5684	ICTRP: NTR5684. Can the sGC stimulator Adempas (riociguat) improve cognitive functioning in healthy volunteers? [online]. Stand: 05.2022. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=NTR5684 [Zugriff: 03.04.2023] 2022.	A1

#	Registernummer	Titel	Aus- schluss- grund (Tabelle 4-5)
EU-CTR			
[135]	EUCTR2006-003520-10	EU-CTR: 2006-003520-10. A multicenter, non-randomized, non-blinded, non-controlled study to investigate the impact of multiple doses of BAY 63 2521 on safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics in patients with pulmonary hypertension in a 12 week 3 times a day individual dose titration scheme [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003520-10 [Zugriff: 03.04.2023]. 0000.	A1
[136]	EUCTR2007-000072-16	EU-CTR: 2007-000072-16. 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 Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000072-16 [Zugriff: 03.04.2023]. 0000.	A1
[137]	EUCTR2007-003928-37	EU-CTR: 2007-003928-37. A multicenter, non-randomized, non-blinded, non-controlled study to investigate the impact of multiple doses of BAY 63-2521 on safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics in patients with interstitial lung disease [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003928-37 [Zugriff: 03.04.2023]. 0000.	A1
[138]	EUCTR2008-003482-68	EU-CTR: 2008-003482-68. Randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-centre, multi-national study to evaluate the efficacy and safety of oral BAY 63-2521 (1 mg, 1.5 mg, 2 mg, or 2.5 mg tid) in patients with symptomatic Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003482-68 [Zugriff: 03.04.2023]. 0000.	A1
[139]	EUCTR2008-003539-19	EU-CTR: 2008-003539-19. Long-term extension, multi-centre, multi-national study to evaluate the safety and tolerability of oral BAY 63-2521 (1 mg, 1.5 mg, 2 mg, or 2.5 mg tid) in patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003539-19 [Zugriff: 03.04.2023]. 0000.	A1
[140]	EUCTR2008-003610-94	EU-CTR: 2008-003610-94. Long-term extension, multi-centre, multi-national study to evaluate the safety and tolerability of oral BAY 63-2521 (1 mg, 1.5 mg, 2 mg, or 2.5 mg tid) in patients with symptomatic Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003610-94 [Zugriff: 03.04.2023]. 0000.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Tabelle 4-5)
EU-CTR			
[141]	EUCTR2009-015878-35	EU-CTR: 2009-015878-35. Randomized, double blind, placebo controlled, parallel group, multi-center study to evaluate the hemodynamic effects of Riociguat (BAY 63-2521) as well as safety and kinetics in patients with pulmonary hypertension associated with left ventricular systolic dysfunction [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015878-35 [Zugriff: 03.04.2023]. 0000.	A1
[142]	EUCTR2010-018436-41	EU-CTR: 2010-018436-41. Acute hemoDynamic effects of Riociguat (BAY 63-2521) in patients with puLmonary hypertension Associated with diasTolic heart failurE (DILATE 1): A randomized, double-blind, placebo-controlled, single-dose study in three ascending dose cohorts [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018436-41 [Zugriff: 03.04.2023]. 0000.	A1
[143]	EUCTR2010-018863-40	EU-CTR: 2010-018863-40. An interaction study to evaluate changes in blood pressure following 1, 1.5, 2, and 2.5 mg riociguat tid (dose titration) compared to placebo treatment on the background of stable sildenafil pretreatment in subjects with symptomatic pulmonary arterial hypertension [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018863-40 [Zugriff: 03.04.2023]. 0000.	A1
[144]	EUCTR2010-024332-42	EU-CTR: 2010-024332-42. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study to investigate the efficacy and safety of riociguat (0.5 mg, 1.0 mg, 1.5 mg, 2.0 mg and 2.5 mg TID) in patients with symptomatic pulmonary hypertension associated with idiopathic interstitial pneumonias (IIP) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024332-42 [Zugriff: 03.04.2023]. 0000.	A1
[145]	EUCTR2011-001893-24	EU-CTR: 2011-001893-24. Relative bioavailability and food effect study of two oral liquid formulations in comparison to a 1mg tablet of riociguat to characterize its pharmacokinetic properties in healthy male and female adult subjects in a randomized, open label, 5 fold crossover design [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001893-24 [Zugriff: 03.04.2023]. 0000.	A1
[146]	EUCTR2012-002104-40	EU-CTR: 2012-002104-40. An open-label phase IIIb study of riociguat in patients with in-operable CTEPH, or recurrent or persisting PH after surgical treatment who are not satisfactorily treated and cannot participate in any other CTEPH trial [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002104-40 [Zugriff: 03.04.2023]. 0000.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Tabelle 4-5)
EU-CTR			
[147]	EUCTR2013-001759-10	EU-CTR: 2013-001759-10. Open-label, international, multicenter, single-arm, uncontrolled, phase IIIb study of riociguat in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) who demonstrate an insufficient response to treatment with phosphodiesterase-5 inhibitors (PDE-5i) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001759-10 [Zugriff: 03.04.2023]. 0000.	A1
[148]	EUCTR2013-001899-38	EU-CTR: 2013-001899-38. Single dose, double-blind, placebo-controlled, single center, randomized cross-over study to investigate safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetic properties of BAY 63-2521 after oral dosing of a 2 mg IR tablet in 20 patients with Raynaud's phenomenon (RP) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001899-38 [Zugriff: 03.04.2023]. 0000.	A1
[149]	EUCTR2013-004595-35	EU-CTR: 2013-004595-35. Multi-center phase 2 study to assess the safety, tolerability and early signs of efficacy of tid orally administered BAY63-2521 in adult deltaF508 homozygous Cystic Fibrosis patients [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004595-35 [Zugriff: 03.04.2023]. 0000.	A1
[150]	EUCTR2014-001008-23	EU-CTR: 2014-001008-23. Riociguat in patients with respiratory disease and hypoxia – a proof-of-concept study [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001008-23 [Zugriff: 03.04.2023]. 0000.	A1
[151]	EUCTR2014-001353-16	EU-CTR: 2014-001353-16. A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase II Study to Investigate the Efficacy and Safety of Riociguat in Patients With Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis (dcSSc) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001353-16 [Zugriff: 03.04.2023]. 0000.	A1
[152]	EUCTR2014-003055-60	EU-CTR: 2014-003055-60. Evaluation of the pharmacodynamic effects of riociguat in subjects with pulmonary hypertension and heart failure with preserved ejection fraction in a randomized, double blind, placebo controlled, parallel group, multicenter study [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003055-60 [Zugriff: 03.04.2023]. 0000.	A1
[153]	EUCTR2015-002835-17	EU-CTR: 2015-002835-17. Investigation of the influence of PAH-specific medication on right ventricular function in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) under basal conditions [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002835-17 [Zugriff: 03.04.2023]. 0000.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Tabelle 4-5)
EU-CTR			
[154]	EUCTR2016-000501-36	EU-CTR: 2016-000501-36. An open-label, multi-national, multi-center, single-arm, uncontrolled, long-term extension study of orally administered riociguat in patients with symptomatic pulmonary arterial hypertension (PAH) who received riociguat in a Bayer clinical trial [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000501-36 [Zugriff: 03.04.2023]. 0000.	A1
[155]	EUCTR2016-001067-36	EU-CTR: 2016-001067-36. A prospective, randomized, international, multicenter, double-arm, controlled, open-label study of Riociguat in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) who are on a stable dose of phosphodiesterase-5 inhibitors (PDE-5i) with or without endothelin receptor antagonist (ERA), but not at treatment goal [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001067-36 [Zugriff: 03.04.2023]. 0000.	A1
[156]	EUCTR2016-001591-30	EU-CTR: 2016-001591-30. Treatment of congenital nephrogenic diabetes insipidus with a guanylate cyclase stimulator, riociguat or a phosphodiesterase type 5 inhibitor, sildenafil [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001591-30 [Zugriff: 03.04.2023]. 0000.	A1
[157]	EUCTR2017-001121-40	EU-CTR: 2017-001121-40. A Phase 2, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicentre, Prospective Study to Assess Efficacy of Riociguat in Patients With Operable CTEPH Prior to Pulmonary Endarterectomy With High Preoperative Pulmonary Vascular Resistance [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001121-40 [Zugriff: 03.04.2023]. 0000.	A1
[158]	EUCTR2018-002448-10	EU-CTR: 2018-002448-10. An open-label, multicentre study to evaluate pharmacokinetics, safety and efficacy of zamicastat as adjunctive therapy in pulmonary arterial hypertension (PAH) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002448-10 [Zugriff: 03.04.2023]. 0000.	A1
[159]	EUCTR2018-004887-74	EU-CTR: 2018-004887-74. A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study in Participants with Sarcoidosis-associated Pulmonary Hypertension (SAPH) to Assess the Efficacy and Safety of Oral Selexipag [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004887-74 [Zugriff: 03.04.2023]. 0000.	A1

#	Registernummer	Titel	Aus- schluss- grund (Tabelle 4-5)
EU-CTR			
[160]	EUCTR2019-004131-24	EU-CTR: 2019-004131-24. A prospective, randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled, parallel group, adaptive Phase 3 study with open-label extension to evaluate efficacy and safety of macitentan 75 mg in inoperable or persistent/recurrent chronic thromboembolic pulmonary hypertension [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004131-24 [Zugriff: 03.04.2023]. 0000.	A1
[161]	EUCTR2020-002788-80	EU-CTR: 2020-002788-80. An explorative study to assess the safety, tolerability, and efficacy of AZD4831 in the treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH) (MPO-PAH) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002788-80 [Zugriff: 03.04.2023]. 0000.	A1
[162]	EUCTR2020-005462-34	EU-CTR: 2020-005462-34. An open-label, prospective, single centre study of the effects of Riociguat on RIght VEntricular size and function in Pulmonary Arterial Hypertension and Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005462-34 [Zugriff: 03.04.2023]. 0000.	A1
[163]	EUCTR2021-001528-16	EU-CTR: 2021-001528-16. A Phase 2b, Randomized, Double-Blind, Multicenter, Placebo-Controlled Study to valuate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Treprostinil Palmitil Inhalation Powder in participants with Pulmonary Arterial Hypertension [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001528-16 [Zugriff: 03.04.2023]. 0000.	A1
[164]	EUCTR2021-001633-40	EU-CTR: 2021-001633-40. Efficacy and safety of riociguat (MK-4836) in incipient pulmonary vascular disease as an indicator for early pulmonary arterial Hypertension Doubleblind, randomized, multicentre, multinational, placebo-controlled phase IIa study [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001633-40 [Zugriff: 03.04.2023]. 0000.	A1

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.2.3 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-66 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-66 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-66 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PATENT-CHILD

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Methoden		
3	Patienten/Studienteilnehmer (z. B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, sampling Methode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting))	Einschlusskriterien In die Studie wurden Patienten aufgenommen, die alle folgenden Kriterien erfüllten: • Kinder im Alter von 6 bis unter 18 Jahren mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) • PAH Diagnose: ○ Idiopathische pulmonal arterielle Hypertonie (IPAH) ○ Hereditäre pulmonal arterielle Hypertonie (HPAH) ○ PAH assoziiert mit: ▪ Bindegewebserkrankungen ▪ Angeborenen Herzfehlern (AHF) mit Shuntverschluss vor mehr als sechs Monaten (keine offenen Shunts [bestätigt durch Rechtsherzkatheteruntersuchung] nicht weniger als vier Monate nach der Operation) Unabhängig von der Art der PAH waren die folgenden Befunde nicht ausschließend: ▪ Patent Foramen Ovale (PFO) und asymptomatischer, isolierter, Ostium-secundum-Vorhofseptumdefekt (Atrial Septal Defect, ASD) ≤ 1 cm (beides echokardiographisch bestätigt) und nicht mit hämodynamischen Veränderungen verbunden, die auf einen signifikanten Shunt hinweisen, z. B. Verhältnis von Lungenblut- und Systemblutfluss (Qp/Qs) kleiner $< 1,5:1$, waren nicht ausschließend • PAH, die durch eine Rechtsherzkatheteruntersuchung (Right Heart Catheterization, RHC) zu einem beliebigen Zeitpunkt vor der Aufnahme in die Studie diagnostiziert wurde (bei Patienten mit geschlossenen Shunts - RHC nicht später als vier Monate nach der Operation) • PAH die durch eine RHC zu einem beliebigen Zeitpunkt vor Beginn der Studie bestätigt wurde, mit einem mittleren pulmonal arteriellen Blutdruck (mean Pulmonary Arterial Pressure, mPAP) ≥ 25 Millimeter-Quecksilbersäule (mmHg) in Ruhe, einem pulmonal kapillären Verschlussdruck (Pulmonary Capillary Wedge Pressure, PCWP) oder einem linksventrikulären enddiastolischen Druck (Left Ventricular End-Diastolic Pressure, LVED) ≤ 15 mmHg und einem pulmonal vaskulären Widerstand (Pulmonary Vascular Resistance, PVR) $> 240 \text{ dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$ (z. B. $\geq 3,0$ Wood Einheiten$\cdot\text{m}^2$)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Die Patienten mussten seit mindestens zwölf Wochen vor der Erstuntersuchung mit PAH-Standardmedikamenten behandelt werden, wobei Endothelin-Rezeptoantagonisten (ERA) und/oder Prostazyklin-Analoga (Prostazyklin Analogue, PCA), zugelassen waren - Es wurden zwei Gruppen von Patienten eingeschlossen: - Prävalente Patienten, die derzeit PAH-Medikamente einnehmen (ERA und/oder PCA) und eine zusätzliche Behandlung benötigten (im Ermessen des Prüfarztes) - Inzidente Patienten: Unbehandelte Patienten, die mit einer PAH-Behandlung (mit ERA und/oder PCA) beginnen und dann Riociguat erhalten, sobald die Patienten unter der Standardbehandlung stabil waren - Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO)-Funktionsklasse (FK) I-III - Weibliche Jugendliche im gebärfähigen Alter konnten nur in die Studie aufgenommen werden, wenn ein Schwangerschaftstest negativ war. Weibliche Jugendliche im gebärfähigen Alter mussten sich bereit erklärt haben, eine Sexualberatung in Anspruch zu nehmen und gegebenenfalls eine wirksame Verhütungsmethode anzuwenden. Eine „wirksame Empfängnisverhütung“ wurde definiert als hormonelle Empfängnisverhütung mit Gestagen, die mit einer Hemmung des Eisprungs verbunden ist (Implantat), Intrauterinpessar, Intrauterinpessar mit Hormonfreisetzung oder eine beliebige Kombination geeigneter Verhütungsmethoden (z. B. Kondome mit hormoneller Verhütung). Die Zustimmung zur Empfängnisverhütung war ab der Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis vier Wochen nach der letzten Verabreichung des Studienmedikaments erforderlich - Junge Männer mussten zugestimmt haben, bei sexueller Aktivität eine angemessene Verhütungsmethode anzuwenden - Schriftliche Einverständniserklärung nach Aufklärung und ggf. Zustimmung des Kindes Ausschlusskriterien Patienten, die eines der folgenden Kriterien erfüllten, wurden nicht in die Studie aufgenommen: - Gleichzeitige Einnahme folgender Medikamente: Phosphodiesterase-Typ-5-(PDE-5)-Inhibitoren (wie Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil) und unspezifische Phosphodiesterase (PDE)-Inhibitoren (Theophyllin, Dipyridamol), Nitrate oder Stickstoffmonoxid (NO)-Donatoren (wie Amylnitrit) in jeglicher Form¹

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		○ Vorbehandlung mit NO-Donatoren (z. B. Nitraten) innerhalb der letzten zwei Wochen vor Visite 1. Die akute Einnahme von Arzneimitteln, die NO enthalten, zur Prüfung während der Katheterisierung war kein Ausschlusskriterium ¹ Eine Vorbehandlung mit dem PDE-5-Inhibitor Sildenafil war bis zu 24 Stunden vor Beginn der Behandlung mit Riociguat (Visite 1) erlaubt. Eine Vorbehandlung mit dem PDE-5-Inhibitor Tadalafil war bis zu drei Tage vor Beginn der Behandlung mit Riociguat (Visite 1) erlaubt. Es wurde nicht erwartet, dass die Patienten für die Teilnahme an dieser Studie die Behandlung mit PDE-5-Inhibitoren abbrechen. Während des Zeitraums ohne PDE-5-Inhibitoren sollten die Patienten, die mit PDE-5-Inhibitoren behandelt wurden, in einem stabilen klinischen Zustand sein und eine Standardbehandlung mit ERA und/oder PCA erhalten • Aktive Hämoptysen (Bluthusten) oder Lungenblutungen, einschließlich solcher Ereignisse, die durch eine Embolisation der Bronchialarterien behandelt wurden, oder eine Vorgeschichte mit einer Embolisation der Bronchialarterien oder massiven Hämoptysen innerhalb von drei Monaten vor dem Screening • Systolischer Blutdruck (SBD), der mehr als 5 mmHg unter dem alters-, geschlechts- und größenangepassten Wert der 50. SBD-Perzentile liegt (NHBPEP 2004) • Vorgeschichte einer linksseitigen Herzerkrankung, einschließlich Herzklappenerkrankung oder Herzinsuffizienz • Pulmonale Hypertonie (PH) im Zusammenhang mit anderen als den in den Einschlusskriterien genannten Erkrankungen • WHO-FK IV • Pulmonale Venenverschlusskrankheit • Screening-Aspartat-Aminotransferase (AST) und/oder Alanin-Aminotransferase (ALT) mehr als das Dreifache über dem oberen Normwert (Upper Limit of Normal, ULN) • Nicht stabiler Krankheitsstatus, z. B. Anzeichen und Symptome einer dekompensierten Rechtsherzinsuffizienz • Schweres bronchiales Asthma • Schwere restriktive Lungenerkrankung • Schwere angeborene Anomalien der Lunge, des Thorax und des Zwerchfells • Klinisch relevante Leberfunktionsstörung (insbesondere Child Pugh C) • Niereninsuffizienz (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate < 30 ml/min/1,73m² z. B. berechnet nach der Schwartz Formel)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Patienten mit Überempfindlichkeit gegen das Studienmedikament oder einen der Hilfsstoffe • Aktives Rauchen von Tabak jeglicher Art oder Menge. Auch das Rauchen von Marihuana war nicht erlaubt • Patienten mit einer anderen Erkrankung, bei der eine Behandlung mit Riociguat nicht empfohlen wird • Frühere Zuweisung zu einer Behandlung während dieser Studie • Vorherige (innerhalb von 30 Tagen) oder gleichzeitige Teilnahme an einer anderen klinischen Studie mit Prüfpräparat(en) • Jeder Zustand, der nach Ansicht des behandelnden Arztes die Teilnahme des Patienten und die Einhaltung der im Studienprotokoll angegebenen Verfahren gefährden könnte • PH assoziiert mit idiopathischen interstitiellen Pneumonien (PH-IIP) Studienort und Studienorganisation Die Studie wurde in 14 Studienzentren in 7 Ländern durchgeführt (Anzahl Zentren je Land): Deutschland (3), Italien (1), Japan (4), Mexiko (2), Polen (1), Taiwan (1) und Ungarn (2).
4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.)	Die Studie umfasste eine zweiwöchige Vorbeobachtungsphase (Screening) und eine 24-wöchige Behandlungsphase, welche aus einer achtwöchigen Titrationsphase und einer 16-wöchigen Erhaltungsphase bestand. Patienten, die die 24-wöchige Behandlungsphase mit Riociguat abgeschlossen hatten, wurde die Teilnahme an der optionalen Long Term Extension (LTE)-Phase der Studie angeboten. Eine Sicherheits-Nachbeobachtung 60 (± acht) Tage nach der letzten Riociguat-Dosis wurde bei allen Patienten durchgeführt. Behandlung Allen in Frage kommenden Patienten wurde Riociguat verabreicht, welches in Form von Filmtabletten und Granulat zur Rekonstitution in einer oralen Suspension (0,15 mg/ml) bereitgestellt wurde. Dosierung und Verabreichung Riociguat wurde dreimal täglich (Three-Times-a-Day, TID) als Tabletten oder orale Suspension verabreicht. Patienten mit einem Ausgangsgewicht von weniger als 50 kg erhielten während der 24-wöchigen Behandlungsphase Riociguat als orale Suspension. Patienten ≥ 50 kg bei Studienbeginn erhielten orale Tabletten. Wenn das Körpergewicht unter 50 kg fiel, erhielten die Patienten die orale Suspension.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																																																																																																																									
		Während der LTE-Phase konnten Patienten, die eine stabile Dosis von 1,0 mg, 1,5 mg, 2,0 mg oder 2,5 mg TID als orale Suspension erhielten, nach Ermessen des Prüfarztes auf die Tablettenformulierung umsteigen, sofern das Körpergewicht ≥ 50 kg betrug. Alle Patienten erhielten eine an das Körpergewicht angepasste Dosis von Riociguat, um eine ähnliche Exposition zu erreichen, wie sie bei Erwachsenen, die wegen PAH behandelt wurden, beobachtet wurde. Die individuell optimale (Erhaltungs)-Dosis sollte auf der Grundlage der Überwachung des systolischen Blutdrucks, des Wohlbefindens und des klinischen Zustands der Patienten bestimmt werden. Die Anfangsdosis entsprach der an das Körpergewicht angepassten Dosis von 1,0 mg bei Erwachsenen. Den Patienten/Eltern wurden Anleitungen für die Zubereitung der oralen Suspension zur Verfügung gestellt: Table 5-2 : Body weight-adjusted riociguat dosing schedule <table><tr><th>Body weight (kg)</th><th>0.5 mg equivalent TID (mg/)</th><th>equivalent volume of suspension TID (mL)</th><th>1.0 mg equivalent TID (mg)</th><th>equivalent volume of suspension TID (mL)</th><th>1.5 mg equivalent TID (mg)</th><th>equivalent volume of suspension TID (mL)</th><th>2.0 mg equivalent TID (mg)</th><th>equivalent volume of suspension TID (mL)</th><th>2.5 mg equivalent TID (mg)</th><th>equivalent volume of suspension TID (mL)</th></tr><tr><td>$\geq 12 < 14$</td><td>0.12</td><td>1.0</td><td>0.25</td><td>1.75</td><td>0.37</td><td>2.50</td><td>0.50</td><td>3.25</td><td>0.62</td><td>4.25</td></tr><tr><td>$\geq 14 < 16$</td><td>0.14</td><td>1.0</td><td>0.28</td><td>1.75</td><td>0.42</td><td>2.75</td><td>0.56</td><td>3.75</td><td>0.70</td><td>4.75</td></tr><tr><td>$\geq 16 < 18$</td><td>0.15</td><td>1.0</td><td>0.31</td><td>2.00</td><td>0.46</td><td>3.00</td><td>0.62</td><td>4.25</td><td>0.77</td><td>5.00</td></tr><tr><td>$\geq 18 < 20$</td><td>0.17</td><td>1.0</td><td>0.33</td><td>2.25</td><td>0.50</td><td>3.25</td><td>0.67</td><td>4.50</td><td>0.83</td><td>5.50</td></tr><tr><td>$\geq 20 < 25$</td><td>0.19</td><td>1.25</td><td>0.38</td><td>2.50</td><td>0.57</td><td>3.75</td><td>0.75</td><td>5.00</td><td>0.94</td><td>6.50</td></tr><tr><td>$\geq 25 < 30$</td><td>0.22</td><td>1.50</td><td>0.44</td><td>3.00</td><td>0.66</td><td>4.25</td><td>0.87</td><td>6.00</td><td>1.09</td><td>7.50</td></tr><tr><td>$\geq 30 < 35$</td><td>0.25</td><td>1.75</td><td>0.50</td><td>3.25</td><td>0.74</td><td>5.00</td><td>0.99</td><td>6.50</td><td>1.24</td><td>8.50</td></tr><tr><td>$\geq 35 < 40$</td><td>0.28</td><td>1.75</td><td>0.56</td><td>3.75</td><td>0.84</td><td>5.50</td><td>1.12</td><td>7.50</td><td>1.41</td><td>9.50</td></tr><tr><td>$\geq 40 < 50$</td><td>0.33</td><td>2.25</td><td>0.66</td><td>4.50</td><td>1.00</td><td>6.50</td><td>1.33</td><td>9.00</td><td>1.66</td><td>11.00</td></tr><tr><td>≥ 50</td><td>0.50</td><td>3.25</td><td>1.00</td><td>6.50</td><td>1.50</td><td>10.00</td><td>2.00**</td><td>13.50</td><td>2.50**</td><td>16.50</td></tr></table> Abbreviations: TID = three times daily * For facilitation of administration of a proper body-adjusted dose, the volumes of suspension are provided with increments of 0.25 mL (for 1-5 mL) and 0.5 mL (for over 5 mL) ** For change in weight category from 40-50 kg to ≥ 50 kg, IXRS will administer intermediate dose to adjust to 0.5 mg increment (e.g. intermediate dose for 2.0 mg equivalent is 1.50 mg /10.00 mL; for 2.5 mg equivalent is 2.00 mg / 13.50 mL). (Note: The table was modified according to Amendment 3, see Section 17.1.1.6.) Hintergrundbehandlung: Die Patienten mussten seit mindestens zwölf Wochen vor der Erstuntersuchung mit Standard-PAH-Medikamenten behandelt werden, die ERA und/oder PCA enthielten. Therapie nach der Studie Patienten, die länger als 24 Wochen mit Riociguat behandelt werden mussten, wurde die Teilnahme an der optionalen LTE-Phase der Studie angeboten. Patienten, die ≥ 18 Jahre alt wurden, erhielten weiterhin ihre individuell optimale Riociguat-Dosis aus der klinischen Versorgung für bis zu sechs Monate, um den Übergang zum kommerziell verfügbaren Produkt zu ermöglichen.	Body weight (kg)	0.5 mg equivalent TID (mg/)	equivalent volume of suspension TID (mL)	1.0 mg equivalent TID (mg)	equivalent volume of suspension TID (mL)	1.5 mg equivalent TID (mg)	equivalent volume of suspension TID (mL)	2.0 mg equivalent TID (mg)	equivalent volume of suspension TID (mL)	2.5 mg equivalent TID (mg)	equivalent volume of suspension TID (mL)	$\geq 12 < 14$	0.12	1.0	0.25	1.75	0.37	2.50	0.50	3.25	0.62	4.25	$\geq 14 < 16$	0.14	1.0	0.28	1.75	0.42	2.75	0.56	3.75	0.70	4.75	$\geq 16 < 18$	0.15	1.0	0.31	2.00	0.46	3.00	0.62	4.25	0.77	5.00	$\geq 18 < 20$	0.17	1.0	0.33	2.25	0.50	3.25	0.67	4.50	0.83	5.50	$\geq 20 < 25$	0.19	1.25	0.38	2.50	0.57	3.75	0.75	5.00	0.94	6.50	$\geq 25 < 30$	0.22	1.50	0.44	3.00	0.66	4.25	0.87	6.00	1.09	7.50	$\geq 30 < 35$	0.25	1.75	0.50	3.25	0.74	5.00	0.99	6.50	1.24	8.50	$\geq 35 < 40$	0.28	1.75	0.56	3.75	0.84	5.50	1.12	7.50	1.41	9.50	$\geq 40 < 50$	0.33	2.25	0.66	4.50	1.00	6.50	1.33	9.00	1.66	11.00	≥ 50	0.50	3.25	1.00	6.50	1.50	10.00	2.00**	13.50	2.50**	16.50
Body weight (kg)	0.5 mg equivalent TID (mg/)	equivalent volume of suspension TID (mL)	1.0 mg equivalent TID (mg)	equivalent volume of suspension TID (mL)	1.5 mg equivalent TID (mg)	equivalent volume of suspension TID (mL)	2.0 mg equivalent TID (mg)	equivalent volume of suspension TID (mL)	2.5 mg equivalent TID (mg)	equivalent volume of suspension TID (mL)																																																																																																																	
$\geq 12 < 14$	0.12	1.0	0.25	1.75	0.37	2.50	0.50	3.25	0.62	4.25																																																																																																																	
$\geq 14 < 16$	0.14	1.0	0.28	1.75	0.42	2.75	0.56	3.75	0.70	4.75																																																																																																																	
$\geq 16 < 18$	0.15	1.0	0.31	2.00	0.46	3.00	0.62	4.25	0.77	5.00																																																																																																																	
$\geq 18 < 20$	0.17	1.0	0.33	2.25	0.50	3.25	0.67	4.50	0.83	5.50																																																																																																																	
$\geq 20 < 25$	0.19	1.25	0.38	2.50	0.57	3.75	0.75	5.00	0.94	6.50																																																																																																																	
$\geq 25 < 30$	0.22	1.50	0.44	3.00	0.66	4.25	0.87	6.00	1.09	7.50																																																																																																																	
$\geq 30 < 35$	0.25	1.75	0.50	3.25	0.74	5.00	0.99	6.50	1.24	8.50																																																																																																																	
$\geq 35 < 40$	0.28	1.75	0.56	3.75	0.84	5.50	1.12	7.50	1.41	9.50																																																																																																																	
$\geq 40 < 50$	0.33	2.25	0.66	4.50	1.00	6.50	1.33	9.00	1.66	11.00																																																																																																																	
≥ 50	0.50	3.25	1.00	6.50	1.50	10.00	2.00**	13.50	2.50**	16.50																																																																																																																	
5	Studienziel	Das Ziel der Studie war die Untersuchung der Sicherheit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik von Riociguat im Rahmen einer Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis < 18 Jahren mit PAH.																																																																																																																									
6	Zielkriterien (z. B. primäre und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	Primäre Endpunkte Sicherheit:																																																																																																																									

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Veränderung der Sicherheit und Verträglichkeit bis zum Ende der Behandlung (Woche 24) im Vergleich zum Ausgangswert bewertet anhand des Auftretens von unerwünschten Ereignissen (UE) und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE), Aufzeichnung der Vitalparameter und Röntgenaufnahmen der linken Hand. Pharmakokinetik: - Pharmakokinetische (PK)/Pharmakodynamische (PD) Analysen Von allen mit Riociguat behandelten Patienten wurden Blutproben für PK und PD-Messungen entnommen. Die Anzahl der entnommenen PK-Blutproben wurde anhand von physiologisch basierten pharmakokinetischen Modellvorhersagen bestimmt. Es sollte die für eine angemessene Analyse erforderliche Mindestmenge an Blut entnommen werden (sparse sampling). Sekundäre Endpunkte Wirksamkeit: - Veränderung vom Ausgangswert bis zum Ende der Behandlung (Woche 24) von: 6MWD. - WHO-FK. - N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid (NTproBNP) oder Natriuretisches Peptid Typ B (Brain Natriuretic Peptide, BNP). Wenn beide Tests verfügbar sind, sollte NTproBNP dem BNP vorgezogen werden, und derselbe Test sollte bei jeder erforderlichen Visite durchgeführt werden - Lebensqualitätswerte (Elternfragebögen und bei Patienten, die in der Lage waren, die Fragen zu verstehen): Fragebogen zum Gesundheitszustand des Kindes (SF-10) und Paediatric Quality of Life (PedsQL) Generic Core Skalen zur Selbsteinschätzung - Echokardiographische Beurteilung der folgenden Punkte: - Pulmonal arterieller systolischer Blutdruck (Pulmonary Arterial Systolic Pressure, PASP), - systolische Exkursion des Trikuspidalklappenannulus (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion, TAPSE), - Perikarderguss, - linksventrikulärer Exzentrizitätsindex (LVEI), - Geschätzter rechtsatrialer Druck (Right Atrial Pressure, RAP),

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		▪ rechtsventrikulärer Druck durch die Geschwindigkeit des Trikuspidalinsuffizienzstrahls (Tricuspid Regurgitant Jet Velocity, TRJV), ▪ Beschleunigungszeit des pulmonalen Flusses, ▪ Abmessungen des rechten Herzens, und ▪ Herzzeitvolumen und • Klinische Verschlechterung, definiert als: ○ Krankenhausaufenthalt wegen Rechtsherzinsuffizienz ○ Tod ○ Lungentransplantation ○ Potts Anastomose und Atrioseptostomie ○ Verschlechterung der PAH-Symptome, die entweder: ▪ Eine Erhöhung der WHO-FK, oder ▪ Auftreten/Verschlechterung der Symptome einer Rechtsherzinsuffizienz und Notwendigkeit einer zusätzlichen PAH-Therapie umfassten Weitere Endpunkte: • Geschmack und Textur der pädiatrischen Formulierung(en), bewertet anhand eines Fragebogens • Veränderung von RHC-Parametern (falls verfügbar), die aus der RHC-Untersuchung vor der Aufnahme in die Studie und während der Durchführung der Studie gewonnen wurden Erhebungszeiträume Zeitpunkte der Sicherheitsbewertung: Bewertung der UE bei Studienbeginn, bei allen Besuchen in der Titrations- und Erhaltungsphase sowie alle drei bis vier Monate in der Verlängerungsphase. Röntgenaufnahme der linken Hand bei Studienbeginn, am Ende der Studienbehandlung (Woche 24) und alle zwölf Monate, bis die Wachstumsfugen geschlossen waren. Zeitpunkte der Wirksamkeitsbewertung: Explorative Wirksamkeit bei Studienbeginn und in Woche 24 sowie alle drei bis vier Monate in der optionalen LTE-Phase.
7	Fallzahl (falls zutreffend: Interimanalysen und Abbruchregelungen)	Bestimmung des Stichprobenumfangs

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Patienten, die mit ERA und/oder PCA behandelt wurden, konnten in die Studie aufgenommen werden. Es mussten mindestens 20 Patienten, die mit Bosentan oder anderen ERA behandelt wurden, in die Studie aufgenommen werden. Der Stichprobenumfang wurde nicht auf der Grundlage einer formalen Berechnung des Stichprobenumfangs festgelegt, sondern beruhte auf einer evidenzbasierten Machbarkeitsbewertung. Auf der Grundlage der Ergebnisse der evidenzbasierten Machbarkeitsstudie (Davie, 2014) und der vorgeschlagenen PK-Bewertung würden 20 Patienten eine genaue PK-Bewertung und die Durchführbarkeit der Studie in einem angemessenen Zeitrahmen ermöglichen. Es sollten alle Anstrengungen unternommen werden, um eine gleiche Anzahl von Patienten in jeder der Alterskohorten ≥ 12 bis < 18 Jahre und ≥ 6 bis < 12 Jahre zu erfassen. Interimanalysen Es waren keine Interimanalysen für diese Studie vorgesehen. Abbruch oder Ausscheiden von Patienten aus der Studie Aus folgenden Gründen mussten die Patienten aus der Studie austreten: • Ein Patient konnte auf eigenen Wunsch oder auf Wunsch seines gesetzlichen Vertreters zu jedem Zeitpunkt während der Studie und ohne Angabe von Gründen die weitere Teilnahme ablehnen. Dadurch entstand dem Patienten kein Nachteil. • Wenn nach Ansicht des Prüfarztes die Fortsetzung der Studie dem Wohl des Patienten geschadet hätte. • Wenn eine unerwünschte Wirkung auftrat, die nach Ansicht des Prüfarztes und/oder der teilnehmenden Eltern/gesetzlichen Vertreter oder des Patienten nicht akzeptabel war. • Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die aus Sicht des Prüfers einen negativen Einfluss auf das individuelle Nutzen-Risiko-Verhältnis des Patienten hatten. • Unterbrechung der Behandlung für mehr als drei Tage während einer individuellen Dosistitrationsphase. • Unterbrechung der Behandlung während der Erhaltungsphase an mehr als 14 aufeinanderfolgenden Tagen. • Wenn eine weibliche Patientin im gebärfähigen Alter die Schwangerschaftstests nicht einhielt. • Im Falle einer Lungentransplantation. • Im Falle einer Schwangerschaft oder des Stillens.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Falls der Patient eines der in Abschnitt 16.1.1 der integrierten Protokolländerung 14, Abschnitt 5.1.1, genannten Abbruchkriterien erfüllte. - Falls der Patient die niedrigste mögliche Riociguat-Dosis (0,5 mg TID) nicht vertragen hat - Patienten mit PH-IIP. Das Absetzen von Bosentan oder einer anderen ERA-Behandlung (z. B. aufgrund erhöhter Leberenzyme) während des Studienverlaufs führte nicht zum Ausschluss des Patienten aus der Studie. Auch ein Abbruch der PCA-Behandlung im Verlauf der Studie führte nicht zum Ausschluss aus der Studie. Die endgültige Entscheidung über einen Studienausschluss lag in der Verantwortung des Prüfarztes. Abbruch oder Rücktritt der Patienten von der Behandlung mit dem Studienmedikament Wenn der Patient oder die Eltern/gesetzlichen Vertreter ihre Zustimmung zur Behandlung mit dem Studienmedikament zurückzogen, bat der Prüfarzt darum, die Studienbesuche wie geplant fortzusetzen, um potenzielle Studienergebnisse und Nebenwirkungen zu erfassen. Wenn der Patient/die Eltern/der gesetzliche Vertreter nicht länger mit der Erhebung von Ergebnisdaten einverstanden waren, wurde dies respektiert und es wurden keine weiteren Studiendaten erhoben. Bei allen Patienten, die das Studienmedikament aus anderen Gründen als dem Widerruf der Einwilligung vorzeitig absetzten, fanden die Studienbesuche wie geplant statt, um potenzielle Studienergebnisse und Nebenwirkungen zu erfassen. Abbruch oder Unterbrechung der Studie Das Data Monitoring Committee (DMC) kann empfehlen, die Studie aufgrund einer ungünstigen Nutzen-Risiko-Bewertung während des Studienverlaufs abubrechen. Die endgültige Entscheidung über den Abbruch liegt in der Verantwortung des Sponsors.
8	Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung) Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching)	Behandlungszuteilung Nach Einschluss des Patienten wurde die Identifikationsnummer auf dem entsprechenden elektronischen Prüfbogen (electronic Case Report Form, eCRF) vermerkt. Die Patientenidentifikationsnummer musste auch auf dem Etikett der Studienmedikation vermerkt werden. Falls Bosentan oder andere ERA und/oder PCA vor Ort verabreicht wurden, mussten der Name des Präparats, die Dosis, die Menge und die Chargennummer oder eine Kopie des Rezepts in den Unterlagen des Patienten enthalten sein.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Zuteilung zur Behandlungsdosis erfolgte zentral durch das interactive Web/Voice Response System (IxRS). Alle Patienten wurden einer an das Körpergewicht angepassten, individuellen Dosistitration (Individual Dose Titration, IDT) von Riociguat zugewiesen. Der Prüfarzt übermittelte dem IxRS die Kennung des Studienzentrums, das Geburtsdatum (Jahr) sowie Alter, Geschlecht und Gewicht des Patienten.
9	Verblindung	Nicht zutreffend, da es sich um eine offene Studie handelt.
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Die kleinste Analyseeinheit waren die Studienteilnehmer.
11	Statistische Methoden	Analysierte Populationen Safety Analysis Set (SAF) Ein Patient wurde in das „Safety Analysis Set“ (gleichbedeutend mit „Full Analysis Set“, FAS) eingeschlossen, wenn er der Studienmedikation zugeordnet wurde und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatte. Listing Only Set (LOS) Alle Patienten, die beim Screening eine Einverständniserklärung zur Behandlung unterschrieben hatten, aber nicht dem oben definierten SAF zugeordnet werden konnten. Statistische Analysen Alle Variablen wurden mit geeigneten statistischen Methoden deskriptiv analysiert: kategoriale Variablen anhand von Häufigkeitstabellen und kontinuierliche Variablen anhand von Stichprobenstatistiken, d. h. Mittelwert, Standardabweichung, Minimum, Median, Quartile und Maximum. Subgruppenanalysen Es wurden Subgruppenanalysen nach Altersgruppe (≥ 6 bis < 12 Jahre und ≥ 12 bis < 18 Jahre) und nach der beim Screening angegebenen PAH-Begleitmedikation (nur ERA, ERA + PCA, nur PCA) durchgeführt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Insgesamt wurden 26 Patienten in 16 Studienzentren in 9 Ländern gescreent. 2 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien nicht. 24 Patienten nahmen an der Hauptbehandlungsphase teil und erhielten das Studienmedikament (Riociguat). 21 Patienten (87,5 %) schlossen die 24-wöchige Hauptbehandlungsphase ab und begannen die optionale LTE-Phase. 3 Patienten (12,5 %) schlossen die Hauptbehandlungsphase auf Grund von UE nicht ab. Von den 3 Patienten beendete 1 Patient die Sicherheitsnachbeobachtung. 2 Patienten beendeten die Sicherheitsnachbeobachtung nicht, weil sie bei der Nachbeobachtung nicht mehr zur Verfügung standen (lost to follow-up).
13	Rekrutierung	- Einschluss des ersten Patienten (First Patient-First Visit, FPFV): 29.10.2015 - Letzter Patient, letzte Visite (Last Patient-Last Visit, LPLV) Hauptstudie: 07.03.2020 - Datenschnitt Hauptphase: 07.03.2020 - Datenschnitt optionale LTE-Phase: 01.01.2022 Die LTE-Phase ist noch nicht abgeschlossen.
15	Äquivalenz der Gruppen bei Studienbeginn und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei Studienbeginn	Es sollten alle Anstrengungen unternommen werden, um eine gleiche Anzahl von Patienten in jeder der Alterskohorten ≥ 12 bis < 18 Jahre und ≥ 6 bis < 12 Jahre zu erfassen. Die Rekrutierung startete mit Kindern im Alter von 12 bis unter 18 Jahren. Nachdem 5 Patienten in der Gruppe ≥ 12 bis < 18 Jahre ihre optimale Dosis erreicht hatten, mit ihrer Erhaltungsdosis behandelt wurden und in Woche 24 das Kontrollröntgenbild der linken Hand erhalten hatten, wurden ihre Daten vom DMC ausgewertet. Erst nach Erhalt positiver Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten bei den ersten 5 Patienten wurde mit der Rekrutierung der Gruppe der 6- bis unter 12-Jährigen begonnen.
16	Anzahl der ausgewerteten Patienten	24 Patienten nahmen an der Hauptbehandlungsphase teil und erhielten das Studienmedikament (Riociguat) und wurden in das SAF eingeschlossen (entspricht dem FAS).
a: nach TREND 2004.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

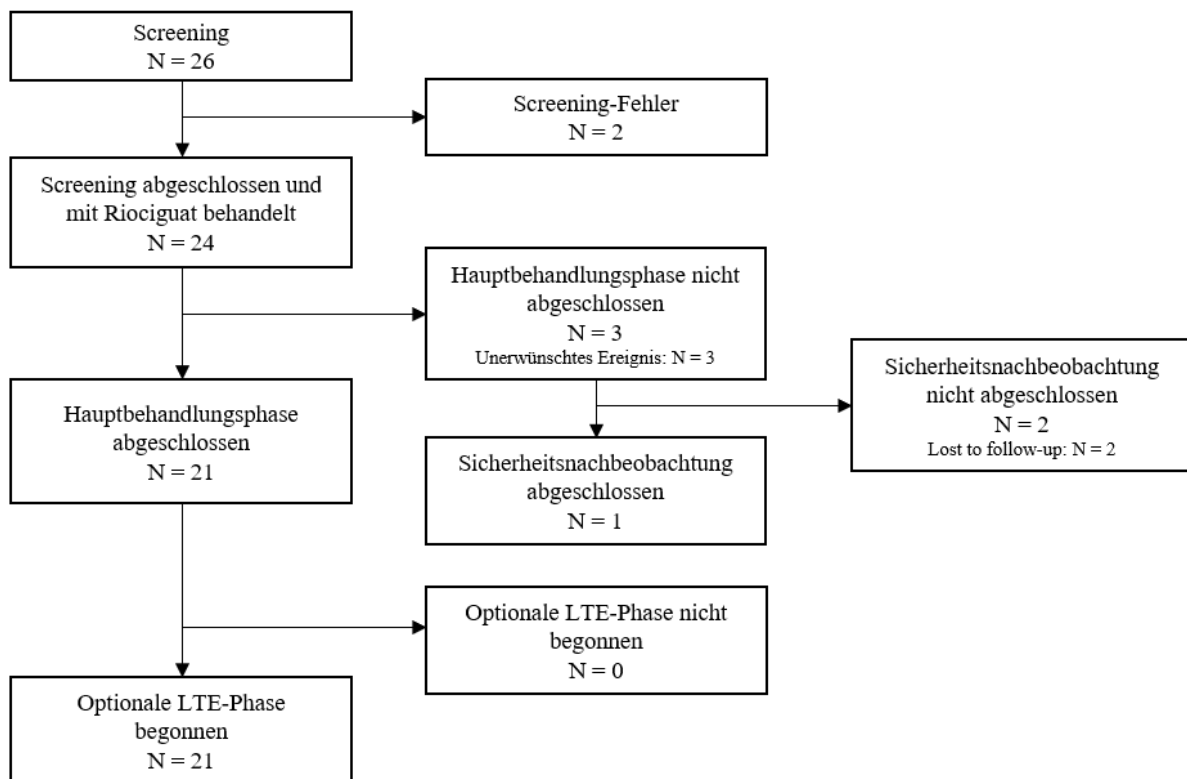


Abbildung 3: Patientenfluss der Studie PATENT-CHILD, Datenschnitt vom 07. März 2020

LTE: Long Term Extension

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-67 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PATENT-CHILD

Studie: **PATENT-CHILD**

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Bayer AG. Clinical Study Report (CSR). Open-label, individual dose titration study to evaluate safety, tolerability and pharmacokinetics of riociguat in children from 6 to less than 18 years of age with pulmonary arterial hypertension (PAH). Riociguat in children with PAH (PATENT-CHILD study). Report No. PH-41307. Stand: 18.08.2020, 2020.	CSR

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien☒ nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

PATENT-CHILD ist eine einarmige nicht kontrollierte offene Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz☐ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien:** Zeitliche Parallelität der Gruppen☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

PATENT-CHILD ist eine einarmige, nicht kontrollierte, offene Studie.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)☐ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

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

PATENT-CHILD ist eine einarmige, nicht kontrollierte, offene Studie.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

PATENT-CHILD ist eine einarmige, nicht kontrollierte, offene Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

PATENT-CHILD ist eine einarmige, nicht kontrollierte, offene Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:
Endpunkt: Todesfälle****1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

PATENT-CHILD ist eine einarmige, nicht kontrollierte, offene Studie.

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

Es handelt sich um eine einarmige Studie, in die Analyse wurden alle Patienten, welche
mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, eingeschlossen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für
randomisierte Studien durchzuführen):**☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Verbesserung der 6MWD**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

PATENT-CHILD ist eine einarmige, nicht kontrollierte, offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Es handelt sich um eine einarmige Studie, in die Analyse wurden alle Patienten, welche mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, eingeschlossen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Klinische Verschlechterung**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

PATENT-CHILD ist eine einarmige, nicht kontrollierte, offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Es handelt sich um eine einarmige Studie, in die Analyse wurden alle Patienten, welche mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, eingeschlossen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-10**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

PATENT-CHILD ist eine einarmige, nicht kontrollierte, offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Es handelt sich um eine einarmige Studie, in die Analyse wurden alle Patienten, welche mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, eingeschlossen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels PedsQL**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

PATENT-CHILD ist eine einarmige, nicht kontrollierte, offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Es handelt sich um eine einarmige Studie, in die Analyse wurden alle Patienten, welche mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, eingeschlossen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Verträglichkeitsendpunkte**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

PATENT-CHILD ist eine einarmige, nicht kontrollierte, offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Es handelt sich um eine einarmige Studie, in die Analyse wurden alle Patienten, welche mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, eingeschlossen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☐ **ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

☐ **ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

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

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

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

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.
- Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.
- Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.
- Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- Subgruppen
- Zeitpunkte/-räume
- Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)
- Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)
- Cut-off-points bei Dichotomisierung
- statistischer Verfahren

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).
- Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.

Zulässige Gründe sind:

- erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung
- Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe
- geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben
- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.
- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
 - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
 - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.*
 - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
 - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- ☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

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

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Weitere Ergebnisse

Siehe separates Dokument.