

# Riociguat (pulmonal arterielle Hypertonie, Kinder und Jugendliche)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

**DOSSIERBEWERTUNG**

Projekt: A23-57

Version: 1.0

Stand: 13.09.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1631

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Riociguat (pulmonal arterielle Hypertonie, Kinder und Jugendliche) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

26.06.2023

## **Interne Projektnummer**

A23-57

## **Anschrift des Herausgebers**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

### **Medizinisch-fachliche Beratung**

- Wolfgang Rascher, Kinder- und Jugendklinik, Universität Erlangen-Nürnberg

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

### **Beteiligung von Betroffenen**

Der Fragebogen zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung wurde von 1 Person beantwortet.

Das IQWiG dankt dem Betroffenen und dem Bundesverband Herzranke Kinder e.V. (BVHK) für ihre Beteiligung an dem schriftlichen Austausch und für ihre Unterstützung. Der Betroffene sowie der BVHK waren nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

### **An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Helmut Hörn
- Christiane Balg
- Moritz Felsch
- Simone Heß
- Kirsten Janke
- Prateek Mishra
- Daniela Preukschat
- Dominik Schierbaum

### **Schlagwörter**

Riociguat, Pulmonale Hypertonie, Kind, Adolescent, Nutzenbewertung

### **Keywords**

Riociguat, Pulmonary Arterial Hypertension, Child, Adolescent, Benefit Assessment

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>1</b>	<b>Hintergrund..... 1</b>
<b>1.1</b>	<b>Zugelassenes Anwendungsgebiet ..... 1</b>
<b>1.2</b>	<b>Verlauf des Projekts ..... 1</b>
<b>1.3</b>	<b>Verfahren der frühen Nutzenbewertung ..... 2</b>
<b>1.4</b>	<b>Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2</b>
<b>2</b>	<b>Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) ..... 3</b>
<b>Teil I:</b>	<b>Nutzenbewertung ..... I.1</b>
<b>Teil II:</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1</b>

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet**

Riociguat ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Riociguat, in Kombination mit Endothelin-Rezeptorantagonisten, ist indiziert für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren und einem Körpergewicht von  $\geq 50$  kg mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) der Weltgesundheitsorganisation(WHO)-Funktionsklassen II bis III.

### **1.2 Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Riociguat (in Kombination mit Endothelin-Rezeptorantagonisten) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 26.06.2023 übermittelt.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

### 1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

### 1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Teil I – Nutzenbewertung</b>	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
<b>Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b>	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)

pU: pharmazeutischer Unternehmer

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dokuments angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

## 2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Rascher, Wolfgang	nein	ja	ja	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Frage 4:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 5:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,



einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

*Frage 7:* Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

## Teil I: Nutzenbewertung

# I Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>I Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>I.3</b>
<b>I Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>I.4</b>
<b>I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung .....</b>	<b>I.5</b>
<b>I 2 Fragestellung.....</b>	<b>I.9</b>
<b>I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool .....</b>	<b>I.11</b>
<b>I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....</b>	<b>I.14</b>
<b>I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....</b>	<b>I.15</b>
<b>I 6 Literatur .....</b>	<b>I.17</b>
<b>I Anhang A Suchstrategien.....</b>	<b>I.18</b>
<b>I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>I.19</b>

## I Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Riociguat + Endothelin- Rezeptorantagonisten.....	I.6
Tabelle 3: Riociguat + Endothelin-Rezeptorantagonisten – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	I.8
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Riociguat + Endothelin- Rezeptorantagonisten.....	I.9
Tabelle 5: Riociguat + Endothelin-Rezeptorantagonisten – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	I.15

**I Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
PAH	pulmonal arterielle Hypertonie
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
WHO	World Health Organisation (Weltgesundheitsorganisation)

## **I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung**

### **Hintergrund**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Riociguat (in Kombination mit Endothelin-Rezeptorantagonisten) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 26.06.2023 übermittelt.

### **Fragestellung**

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Riociguat in Kombination mit Endothelin-Rezeptorantagonisten (im Folgenden Riociguat + Endothelin-Rezeptorantagonisten) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren und einem Körpergewicht von  $\geq 50$  kg mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) der Weltgesundheitsorganisation(WHO)-Funktionsklassen II bis III.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Riociguat + Endothelin-Rezeptorantagonisten

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren und einem Körpergewicht von $\geq 50$ kg mit PAH der WHO-Funktionsklassen II bis III <sup>b, c</sup>	patientenindividuelle Therapie <sup>d, e, f</sup> unter Berücksichtigung insbesondere der Vortherapien, des Schweregrades und der Grunderkrankungen unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Endothelin-Rezeptorantagonisten: Bosentan, Ambrisentan</li> <li>▪ Phosphodiesterase-5-Hemmer: Sildenafil, Tadalafil</li> </ul>
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass die in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten nicht für eine Lungentransplantation in Frage kommen.</p> <p>c. Den Empfehlungen der Leitlinien ist gemäß G-BA zu entnehmen, dass eine alleinige Behandlung mit Calcium-Antagonisten angezeigt ist, sofern die pädiatrischen Patientinnen und Patienten einen positiven Vasoreagibilitätstest aufweisen. Eine zielgerichtete PAH-Therapie (z. B. mit Endothelin-Rezeptorantagonisten, Phosphodiesterase-5-Hemmern) wird hingegen für pädiatrische Patientinnen und Patienten mit negativem Vasoreagibilitätstest und für vasoreaktive Patientinnen und Patienten, die nicht mehr auf die alleinige Behandlung mit Calcium-Antagonisten ansprechen, empfohlen. Es wird daher davon ausgegangen, dass die in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten nicht für eine alleinige Therapie mit Calciumkanal-Antagonisten in Frage kommen.</p> <p>d. In der vorliegenden Evidenz liegen gemäß G-BA Empfehlungen für nicht medikamentöse physiotherapeutische Maßnahmen zur Verbesserung der Symptomatik und der körperlichen Leistungsfähigkeit vor. Physiotherapeutische Interventionen können dabei sowohl im Sinne der Heilmittel-Richtlinie (Physikalische Therapie z. B. Krankengymnastik, Übungsbehandlung, Atemtherapie) als auch im Sinne einer gezielten Trainingstherapie zur Leistungssteigerung (z. B. nach einer chirurgischen Behandlung) angezeigt sein. Für die gezielte Trainingstherapie zur Leistungssteigerung kommen nur Patientinnen und Patienten ohne deutliche Einschränkungen der Belastbarkeit infrage, während physiotherapeutische Interventionen im Sinne der Heilmittel-Richtlinie (Physikalische Therapie z. B. Krankengymnastik, Übungsbehandlung, Atemtherapie) für alle Patientinnen und Patienten geeignet sein können. Physiotherapeutische Maßnahmen sollten den Patientinnen und Patienten, sofern indiziert, in beiden Armen der Studie zur Verfügung gestellt werden.</p> <p>e. Es wird vorausgesetzt, dass in beiden Studienarmen eine patientenindividuelle Begleitmedikation (Sauerstoffgabe, Diuretika, Antikoagulantien) ermöglicht wird.</p> <p>f. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass dem Studienarzt oder der Studienärztin eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multikomparatorstudie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen sind zu begründen. Die patientenindividuelle Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. Unbenommen davon sind notwendige Therapieanpassungen während des Studienverlaufs (z. B. aufgrund von eintretender Symptomatik oder Ähnlichem).</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PAH: pulmonal arterielle Hypertonie; WHO: Weltgesundheitsorganisation</p>	

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der pU merkt an, dass bei Kindern mit PAH aufgrund der Verfügbarkeit von nur wenigen spezifischen zugelassenen Therapieoptionen in Deutschland ein umfangreicher Gebrauch von nicht zugelassenen Wirkstoffen erfolge. Der pU bezieht die nicht zugelassenen Wirkstoffe Macitentan, Iloprost und Selexipag zwar nicht in seine Nutzenbewertung ein, er berücksichtigt sie jedoch bei der Bezifferung der Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Modul 3 A des Dossiers. Übereinstimmend mit dem pU erfolgt die vorliegende Nutzenbewertung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.

### **Ergebnisse**

Für die Nutzenbewertung wurde übereinstimmend mit dem pU keine direkt vergleichende RCT von Riociguat + Endothelin-Rezeptorantagonisten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. Da der pU keine RCT zum direkten Vergleich von Riociguat + Endothelin-Rezeptorantagonisten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert, führt er eine Informationsbeschaffung nach weiterer Evidenz zu Riociguat + Endothelin-Rezeptorantagonisten durch und identifiziert darüber die 1-armige Studie PATENT-CHILD, die er zur Bewertung des Zusatznutzens heranzieht. Da diese Studie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht, ist sie jedoch nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Riociguat + Endothelin-Rezeptorantagonisten geeignet.

### **Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Da für die Nutzenbewertung keine relevante Studie vorliegt, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Riociguat + Endothelin-Rezeptorantagonisten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Riociguat + Endothelin-Rezeptorantagonisten.



Tabelle 3: Riociguat + Endothelin-Rezeptorantagonisten – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren und einem Körpergewicht von $\geq 50$ kg mit PAH der WHO-Funktionsklassen II bis III <sup>b,c</sup>	patientenindividuelle Therapie <sup>d,e,f</sup> unter Berücksichtigung insbesondere der Vortherapien, des Schweregrades und der Grunderkrankungen unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Endothelin-Rezeptorantagonisten: Bosentan, Ambrisentan</li> <li>▪ Phosphodiesterase-5-Hemmer: Sildenafil, Tadalafil</li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass die in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten nicht für eine Lungentransplantation in Frage kommen.</p> <p>c. Den Empfehlungen der Leitlinien ist gemäß G-BA zu entnehmen, dass eine alleinige Behandlung mit Calcium-Antagonisten angezeigt ist, sofern die pädiatrischen Patientinnen und Patienten einen positiven Vasoreagibilitätstest aufweisen. Eine zielgerichtete PAH-Therapie (z. B. mit Endothelin-Rezeptorantagonisten, Phosphodiesterase-5-Hemmern) wird hingegen für pädiatrische Patientinnen und Patienten mit negativem Vasoreagibilitätstest und für vasoreaktive Patientinnen und Patienten, die nicht mehr auf die alleinige Behandlung mit Calcium-Antagonisten ansprechen, empfohlen. Es wird daher davon ausgegangen, dass die in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten nicht für eine alleinige Therapie mit Calciumkanal-Antagonisten in Frage kommen.</p> <p>d. In der vorliegenden Evidenz liegen gemäß G-BA Empfehlungen für nicht medikamentöse physiotherapeutische Maßnahmen zur Verbesserung der Symptomatik und der körperlichen Leistungsfähigkeit vor. Physiotherapeutische Interventionen können dabei sowohl im Sinne der Heilmittel-Richtlinie (Physikalische Therapie z. B. Krankengymnastik, Übungsbehandlung, Atemtherapie) als auch im Sinne einer gezielten Trainingstherapie zur Leistungssteigerung (z. B. nach einer chirurgischen Behandlung) angezeigt sein. Für die gezielte Trainingstherapie zur Leistungssteigerung kommen nur Patientinnen und Patienten ohne deutliche Einschränkungen der Belastbarkeit infrage, während physiotherapeutische Interventionen im Sinne der Heilmittel-Richtlinie (Physikalische Therapie z. B. Krankengymnastik, Übungsbehandlung, Atemtherapie) für alle Patientinnen und Patienten geeignet sein können. Physiotherapeutische Maßnahmen sollten den Patientinnen und Patienten, sofern indiziert, in beiden Armen der Studie zur Verfügung gestellt werden.</p> <p>e. Es wird vorausgesetzt, dass in beiden Studienarmen eine patientenindividuelle Begleitmedikation (Sauerstoffgabe, Diuretika, Antikoagulantien) ermöglicht wird.</p> <p>f. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass dem Studienarzt oder der Studienärztin eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multikomparatorstudie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen sind zu begründen. Die patientenindividuelle Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. Unbenommen davon sind notwendige Therapieanpassungen während des Studienverlaufs (z. B. aufgrund von eintretender Symptomatik oder Ähnlichem).</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PAH: pulmonal arterielle Hypertonie; WHO: Weltgesundheitsorganisation</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Riociguat in Kombination mit Endothelin-Rezeptorantagonisten (im Folgenden Riociguat + Endothelin-Rezeptorantagonisten) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren und einem Körpergewicht von  $\geq 50$  kg mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) der Weltgesundheitsorganisation(WHO)-Funktionsklassen II bis III.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Riociguat + Endothelin-Rezeptorantagonisten

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren und einem Körpergewicht von $\geq 50$ kg mit PAH der WHO-Funktionsklassen II bis III <sup>b, c</sup>	patientenindividuelle Therapie <sup>d, e, f</sup> unter Berücksichtigung insbesondere der Vortherapien, des Schweregrades und der Grunderkrankungen unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Endothelin-Rezeptorantagonisten: Bosentan, Ambrisentan</li> <li>▪ Phosphodiesterase-5-Hemmer: Sildenafil, Tadalafil</li> </ul>
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass die in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten nicht für eine Lungentransplantation in Frage kommen.</p> <p>c. Den Empfehlungen der Leitlinien ist gemäß G-BA zu entnehmen, dass eine alleinige Behandlung mit Calcium-Antagonisten angezeigt ist, sofern die pädiatrischen Patientinnen und Patienten einen positiven Vasoreagibilitätstest aufweisen. Eine zielgerichtete PAH-Therapie (z. B. mit Endothelin-Rezeptorantagonisten, Phosphodiesterase-5-Hemmern) wird hingegen für pädiatrische Patientinnen und Patienten mit negativem Vasoreagibilitätstest und für vasoreaktive Patientinnen und Patienten, die nicht mehr auf die alleinige Behandlung mit Calcium-Antagonisten ansprechen, empfohlen. Es wird daher davon ausgegangen, dass die in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten nicht für eine alleinige Therapie mit Calciumkanal-Antagonisten in Frage kommen.</p> <p>d. In der vorliegenden Evidenz liegen gemäß G-BA Empfehlungen für nicht medikamentöse physiotherapeutische Maßnahmen zur Verbesserung der Symptomatik und der körperlichen Leistungsfähigkeit vor. Physiotherapeutische Interventionen können dabei sowohl im Sinne der Heilmittel-Richtlinie (Physikalische Therapie z. B. Krankengymnastik, Übungsbehandlung, Atemtherapie) als auch im Sinne einer gezielten Trainingstherapie zur Leistungssteigerung (z. B. nach einer chirurgischen Behandlung) angezeigt sein. Für die gezielte Trainingstherapie zur Leistungssteigerung kommen nur Patientinnen und Patienten ohne deutliche Einschränkungen der Belastbarkeit infrage, während physiotherapeutische Interventionen im Sinne der Heilmittel-Richtlinie (Physikalische Therapie z. B. Krankengymnastik, Übungsbehandlung, Atemtherapie) für alle Patientinnen und Patienten geeignet sein können. Physiotherapeutische Maßnahmen sollten den Patientinnen und Patienten, sofern indiziert, in beiden Armen der Studie zur Verfügung gestellt werden.</p> <p>e. Es wird vorausgesetzt, dass in beiden Studienarmen eine patientenindividuelle Begleitmedikation (Sauerstoffgabe, Diuretika, Antikoagulantien) ermöglicht wird.</p> <p>f. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass dem Studienarzt oder der Studienärztin eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multikomparatorstudie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen sind zu begründen. Die patientenindividuelle Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. Unbenommen davon sind notwendige Therapieanpassungen während des Studienverlaufs (z. B. aufgrund von eintretender Symptomatik oder Ähnlichem).</p>	
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PAH: pulmonal arterielle Hypertonie; WHO: Weltgesundheitsorganisation	

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der pU merkt unter Bezug auf [2,3] an, dass bei Kindern mit PAH aufgrund der Verfügbarkeit von nur wenigen spezifischen zugelassenen Therapieoptionen in Deutschland ein umfangreicher Gebrauch von nicht zugelassenen Wirkstoffen erfolge. Der pU bezieht die nicht zugelassenen Wirkstoffe Macitentan, Iloprost und Selexipag zwar nicht in seine Nutzenbewertung ein, er berücksichtigt sie jedoch bei der Bezifferung der Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Modul 3 A des Dossiers. Übereinstimmend mit dem pU erfolgt die vorliegende Nutzenbewertung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies weicht von den Einschlusskriterien des pU ab, der keine Einschränkungen bei der Studiendauer vornimmt und auch nicht randomisierte Studien berücksichtigt. Für die vorliegende Bewertung bleibt diese Abweichung ohne Konsequenz, da der pU keine Daten zum Vergleich von Riociguat + Endothelin-Rezeptorantagonisten mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlegt (zur Erläuterung siehe Kapitel I 3).

### I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Riociguat (Stand zum 03.04.2023)
- bibliografische Recherche zu Riociguat (letzte Suche am 03.04.2023)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Riociguat (letzte Suche am 03.04.2023)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Riociguat (letzte Suche am 03.04.2023)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Riociguat (letzte Suche am 04.07.2023), Suchstrategien siehe I Anhang A

In Übereinstimmung mit dem pU wurde durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine direkt vergleichende RCT von Riociguat + Endothelin-Rezeptorantagonisten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

Da der pU keine RCT zum direkten Vergleich von Riociguat + Endothelin-Rezeptorantagonisten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert, führt er eine Informationsbeschaffung nach weiterer Evidenz zu Riociguat + Endothelin-Rezeptorantagonisten durch. Dabei identifiziert der pU die 1-armige Studie PATENT-CHILD [4] und zieht sie für die Ableitung des Zusatznutzens heran. In seiner Schlussfolgerung zum Zusatznutzen argumentiert der pU darüber hinaus mit vergleichbaren Ergebnissen von Erwachsenen mit Kindern und Jugendlichen. Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie führt der pU weder eine Informationsbeschaffung durch noch legt er Daten vor. Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools für die weiteren Untersuchungen wurde verzichtet.

Die vom pU vorgelegten Daten sind nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Riociguat + Endothelin-Rezeptorantagonisten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Dies wird im Folgenden begründet.

#### Vom pU vorgelegte Evidenz – Studie PATENT-CHILD

Die Studie PATENT-CHILD ist eine 1-armige Studie zur Behandlung mit Riociguat von Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis < 18 Jahren. In die Studie wurden Kinder und Jugendliche mit PAH der WHO Funktionsklassen I bis III eingeschlossen. Eine Einschränkung des Körpergewichts der eingeschlossenen Kinder und Jugendlichen war laut Studienplanung nicht vorgesehen. Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht < 50 kg zu Studienbeginn

erhielten Riociguat in Form einer oralen Suspension, während bei einem Körpergewicht von  $\geq 50$  kg Tabletten oral verabreicht wurden. Gemäß Einschlusskriterien musste innerhalb der letzten 12 Wochen vor Studienbeginn eine Vorbehandlung mit Endothelin-Rezeptorantagonisten und / oder Prostazyklin-Analoga erfolgt sein, die im Rahmen der Studie fortgeführt werden sollte. Die Einnahme von Phosphodiesterase-Hemmern war während der Studie nicht erlaubt.

Insgesamt wurden 24 Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren eingeschlossen. Davon wiesen 23 (96 %) Kinder und Jugendliche eine PAH der WHO Funktionsklassen II und III auf. Neben Riociguat erhielten alle eingeschlossenen Kinder und Jugendlichen Endothelin-Rezeptorantagonisten als Begleitbehandlung. Darüber hinaus wurden 9 (38 %) Kinder und Jugendliche zusätzlich mit Prostazyklin-Analoga behandelt.

Die Behandlung im Rahmen der Studie erfolgte über insgesamt 24 Wochen, wobei in den ersten 8 Wochen im Rahmen einer Dosistitutionsphase die Dosierung nach Ermessen der Prüferin oder des Prüfers in Abhängigkeit des Körpergewichts sowie auf Grundlage der Überwachung des systolischen Blutdrucks, des Wohlbefindens und des klinischen Zustands individuell eingestellt wurde. Diese Dosierung wurde in der nachfolgenden Erhaltungsphase über 16 Wochen beibehalten.

Das Ziel der Studie war die Untersuchung der Sicherheit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik von Riociguat im Rahmen der Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis < 18 Jahren mit PAH.

### **Studie PATENT-CHILD für die Nutzenbewertung nicht geeignet**

Die Studie PATENT-CHILD ist zur Ableitung eines Zusatznutzens nicht geeignet, da sie als 1-armige Studie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht. Darüber hinaus wurde Riociguat bei einem Großteil der eingeschlossenen Kinder und Jugendlichen nicht gemäß den Vorgaben der Fachinformation [5] eingesetzt. Laut Angaben des pU in Modul 4 A des Dossiers wiesen lediglich 7 (29 %) Kinder und Jugendliche ein Körpergewicht gemäß Fachinformation von  $\geq 50$  kg auf. Des Weiteren entspricht der gemäß Studienplanung vorgesehene Titrationsalgorithmus für Riociguat nicht den Vorgaben der Fachinformation. Gemäß Fachinformation sind je nach Altersgruppe Dosiserhöhungen bei Überschreiten von bestimmte Schwellenwerten des systolischen Blutdrucks vorgesehen ( $\geq 90$  mmHg bei 6 bis < 12-Jährigen bzw.  $\geq 95$  mmHg bei 12 bis < 18-Jährigen), sofern keine Anzeichen oder Symptome einer Hypotonie vorliegen. In der Studie lag die Dosistitration dagegen im Ermessen der Prüferin bzw. des Prüfers. Aus den Angaben des pU lässt sich nicht einschätzen, ob und ggf. bei welchem Anteil der Patientinnen und Patienten die Dosistitration in der Studie dabei von den Vorgaben der Fachinformation abweicht.

### **Übertragung des Zusatznutzens von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche nicht möglich**

In seiner Schlussfolgerung zum Zusatznutzen argumentiert der pU zwar mit vergleichbaren Ergebnissen von Erwachsenen mit Kindern und Jugendlichen, eine Aufarbeitung von Ergebnissen legt er zu seiner Argumentation jedoch nicht vor. Des Weiteren ist dazu anzumerken, dass für Erwachsene mit PAH für den Vergleich von Riociguat + Endothelin-Rezeptorantagonisten gegenüber den Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vorlagen, ein Zusatznutzen ist daher für Erwachsene nicht belegt [6]. Eine Übertragung des Zusatznutzens von Erwachsenen auf die Population der Kinder und Jugendlichen im vorliegenden Anwendungsgebiet ist daher nicht möglich.

#### **I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Riociguat + Endothelin-Rezeptorantagonisten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren und einem Körpergewicht von  $\geq 50$  kg mit PAH der WHO-Funktionsklassen II bis III liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Riociguat + Endothelin-Rezeptorantagonisten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Riociguat+ Endothelin-Rezeptorantagonisten im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Riociguat + Endothelin-Rezeptorantagonisten – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren und einem Körpergewicht von $\geq 50$ kg mit PAH der WHO-Funktionsklassen II bis III <sup>b, c</sup>	patientenindividuelle Therapie <sup>d, e, f</sup> unter Berücksichtigung insbesondere der Vortherapien, des Schweregrades und der Grunderkrankungen unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Endothelin-Rezeptorantagonisten: Bosentan, Ambrisentan</li> <li>▪ Phosphodiesterase-5-Hemmer: Sildenafil, Tadalafil</li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass die in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten nicht für eine Lungentransplantation in Frage kommen.</p> <p>c. Den Empfehlungen der Leitlinien ist gemäß G-BA zu entnehmen, dass eine alleinige Behandlung mit Calcium-Antagonisten angezeigt ist, sofern die pädiatrischen Patientinnen und Patienten einen positiven Vasoreagibilitätstest aufweisen. Eine zielgerichtete PAH-Therapie (z. B. mit Endothelin-Rezeptorantagonisten, Phosphodiesterase-5-Hemmern) wird hingegen für pädiatrische Patientinnen und Patienten mit negativem Vasoreagibilitätstest und für vasoreaktive Patientinnen und Patienten, die nicht mehr auf die alleinige Behandlung mit Calcium-Antagonisten ansprechen, empfohlen. Es wird daher davon ausgegangen, dass die in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten nicht für eine alleinige Therapie mit Calciumkanal-Antagonisten in Frage kommen.</p> <p>d. In der vorliegenden Evidenz liegen gemäß G-BA Empfehlungen für nicht medikamentöse physiotherapeutische Maßnahmen zur Verbesserung der Symptomatik und der körperlichen Leistungsfähigkeit vor. Physiotherapeutische Interventionen können dabei sowohl im Sinne der Heilmittel-Richtlinie (Physikalische Therapie z. B. Krankengymnastik, Übungsbehandlung, Atemtherapie) als auch im Sinne einer gezielten Trainingstherapie zur Leistungssteigerung (z. B. nach einer chirurgischen Behandlung) angezeigt sein. Für die gezielte Trainingstherapie zur Leistungssteigerung kommen nur Patientinnen und Patienten ohne deutliche Einschränkungen der Belastbarkeit infrage, während physiotherapeutische Interventionen im Sinne der Heilmittel-Richtlinie (Physikalische Therapie z. B. Krankengymnastik, Übungsbehandlung, Atemtherapie) für alle Patientinnen und Patienten geeignet sein können. Physiotherapeutische Maßnahmen sollten den Patientinnen und Patienten, sofern indiziert, in beiden Armen der Studie zur Verfügung gestellt werden.</p> <p>e. Es wird vorausgesetzt, dass in beiden Studienarmen eine patientenindividuelle Begleitmedikation (Sauerstoffgabe, Diuretika, Antikoagulantien) ermöglicht wird.</p> <p>f. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass dem Studienarzt oder der Studienärztin eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multikomparatorstudie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen sind zu begründen. Die patientenindividuelle Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. Unbenommen davon sind notwendige Therapieanpassungen während des Studienverlaufs (z. B. aufgrund von eintretender Symptomatik oder Ähnlichem).</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PAH: pulmonal arterielle Hypertonie; WHO: Weltgesundheitsorganisation</p>		



Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. European Medicines Agency. EMA - FDA - HC paediatric PAH workshop: Presentation - Paediatric Pulmonary Arterial Hypertension: Regulators perspective on a global challenge (Cécile Ollivier, EMA) [online]. 2017 [Zugriff: 12.04.2023]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-paediatric-pulmonary-arterial-hypertension-regulators-perspective-global-challenge\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-paediatric-pulmonary-arterial-hypertension-regulators-perspective-global-challenge_en.pdf).
3. Hansmann G, Apitz C, Humpl T et al. Dringende Notwendigkeit des Off-label-Einsatzes von PAH-Medikamenten und deren Erstattung bei Kindern mit pulmonaler Hypertonie (Lungenhochdruck). Monatsschr Kinderheilkd 2020; 168(8): 733-738. <https://dx.doi.org/10.1007/s00112-020-00924-w>.
4. García Aguilar H, Gorenflo M, Ivy DD et al. Riociguat in children with pulmonary arterial hypertension: The PATENT–CHILD study. Pulmonary Circulation 2022; 12(3): e12133. <https://dx.doi.org/10.1002/pul2.12133>.
5. MSD. Adempas 0,5 mg/–1 mg/–1,5 mg/–2 mg/–2,5 mg Filmtabletten [online]. [Zugriff: 03.07.2023]. URL: <https://www.rote-liste.de>.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Riociguat (Pulmonal arterielle Hypertonie (Überschreiten 50 Mio € Grenze)) [online]. 2020 [Zugriff: 02.08.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/531/>.

## I Anhang A Suchstrategien

### Studienregister

#### *Suche zu Riociguat*

##### **1. ClinicalTrials.gov**

*Anbieter: U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

<b>Suchstrategie</b>
riociguat OR BAY-63-2521

##### **2. EU Clinical Trials Register**

*Anbieter: European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

<b>Suchstrategie</b>
riociguat* OR BAY-63-2521 OR BAY63-2521 OR (BAY 63-2521)

##### **3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal**

*Anbieter: World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

<b>Suchstrategie</b>
riociguat OR BAY-63-2521 OR BAY63-2521 OR BAY 63-2521

## **I Anhang B    Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

*„Die Anforderungen für die qualitätsgesicherte Anwendung und den wirksamen Einsatz auf Basis der aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse ergeben sich aus der aktuellen Fachinformation.*

*Die Behandlung sollte nur durch einen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Behandlung der chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie (CTEPH) oder PAH hat.*

*Die empfohlene Anfangsdosis für erwachsene Patienten und Kinder und Jugendliche im Alter von 6 Jahren oder älter mit einem Körpergewicht  $\geq 50$  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  $\geq 90$  mmHg bzw. in der Altersgruppe der 12 bis < 18-Jährigen bei  $\geq 95$  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 Dosistitrationphase 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.*

*Weitere Informationen, u.a. zu Dosisanpassungen und zu speziellen Patientengruppen finden sich in der Fachinformation.*

*Entsprechend der Fachinformation ist die gleichzeitige Gabe von Riociguat mit einem PDE-5-Hemmer (z. B. Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil) kontraindiziert. Weitere Einschränkungen des Einsatzes von Riociguat bestehen bei schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C), Schwangerschaft, einer gleichzeitigen Anwendung von Nitraten oder Stickstoffmonoxid-Donatoren (z. B. Amylnitrit) in jeglicher Form einschließlich bestimmter Drogen (sog. Poppers), einer gleichzeitigen Anwendung mit anderen Stimulatoren der sGC, bei Kindern im Alter von 6 bis < 12 Jahren mit einem systolischen Blutdruck < 90 mmHg bei Behandlungsbeginn bzw. bei Patienten  $\geq 12$  Jahren mit einem systolischen Blutdruck < 95 mmHg bei Behandlungsbeginn, Patienten mit PH verbunden mit idiopathischen*

*interstitiellen Pneumonien (PH-IIP) sowie bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff bzw. dessen Bestandteile.*

*Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt. Das absolute Ausmaß an Wechselwirkungen bei Kindern und Jugendlichen ist nicht bekannt. Die bei Erwachsenen erfassten Daten zu Wechselwirkungen und die Warnhinweise in Abschnitt 4.4 der Fachinformation sollten bei Kindern und Jugendlichen berücksichtigt werden.“*

## **Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie**

## II Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>II Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>II.3</b>
<b>II Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>II.4</b>
<b>II Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2) .....</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation .....</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....</b>	<b>II.6</b>
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU .....	II.6
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU .....	II.9
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.11
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.11
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung .....	II.11
<b>II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) ...</b>	<b>II.12</b>
<b>II 2.1 Behandlungsdauer .....</b>	<b>II.12</b>
<b>II 2.2 Verbrauch.....</b>	<b>II.12</b>
<b>II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....</b>	<b>II.13</b>
<b>II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....</b>	<b>II.13</b>
<b>II 2.5 Jahrestherapiekosten.....</b>	<b>II.14</b>
<b>II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung .....</b>	<b>II.15</b>
<b>II 2.7 Versorgungsanteile .....</b>	<b>II.16</b>
<b>II 3 Literatur.....</b>	<b>II.17</b>

## II Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	II.11
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr .....	II.15



## II **Abbildungsverzeichnis**

### **Seite**

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	II.7
---	------

## II Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PAH	Pulmonal arterielle Hypertonie
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

## **II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)**

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

### **II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Der pU stellt die pulmonal arterielle Hypertonie (PAH) nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Riociguat [1]. Demnach ist Riociguat in Kombination mit Endothelin-Rezeptorantagonisten indiziert für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren und einem Körpergewicht von  $\geq 50$  kg mit PAH der Weltgesundheitsorganisation(WHO)-Funktionsklassen II bis III.

Seitens des G-BA wird zudem davon ausgegangen, dass die in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten weder für eine alleinige Therapie mit Calciumkanal-Antagonisten noch für eine Lungentransplantation infrage kommen.

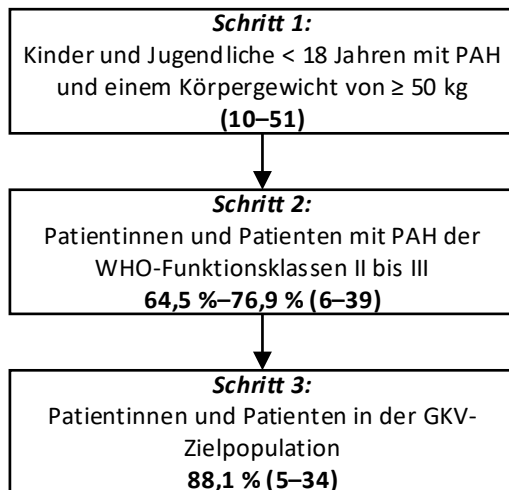
### **II 1.2 Therapeutischer Bedarf**

Der pU beschreibt, dass die Behandlungsmöglichkeiten für Kinder mit PAH eingeschränkt sind und die Therapie häufig Off-Label mit Wirkstoffen erfolge, die zur Therapie von Erwachsenen mit PAH zugelassen sind. Ziele der Therapie sind seinen Angaben zufolge die Verzögerung des Fortschreitens der Erkrankung sowie die Verbesserung von Symptomatik und Lebensqualität, da die PAH bislang nicht heilbar ist.

### **II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

#### **II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU**

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern  
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PAH: pulmonal arterielle Hypertonie; pU: pharmazeutischer  
Unternehmer; WHO: Weltgesundheitsorganisation

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

### **Schritt 1: Kinder und Jugendliche < 18 Jahren mit PAH und einem Körpergewicht von ≥ 50 kg**

#### **Auswertung des COMPERA-KIDS-Registers: Bestimmung der Untergrenze**

Der pU verweist für diesen Berechnungsschritt einerseits auf eine Auswertung des COMPERA-KIDS-Registers. Bei COMPERA handelt es sich um ein primär deutsches prospektives Register zur pulmonalen Hypertonie, in das seit Juli 2013 auch Kinder und Jugendliche aufgenommen werden können [2]. Die herangezogene Auswertung beschränkt sich auf Kinder und Jugendliche im Alter von unter 18 Jahren mit PAH, die im Zeitraum zwischen 2018 und 2021 in deutschen Zentren eingeschrieben waren und ein Körpergewicht ≥ 50 kg aufwiesen.

Für die Bestimmung der Prävalenz wurde der individuelle Zeitraum der Patientin bzw. des Patienten zwischen 1. Visite und

- der letzten verfügbaren Visite oder
- des Jahres, in dem die Patientin bzw. der Patient verstorben war oder
- des letzten Tages, von dem bekannt war, dass der Patient noch lebte,

ermittelt. Befand sich in diesem Zeitraum das Jahr 2018, 2019, 2020 oder 2021 wurde die Patientin bzw. der Patient in dem jeweiligen Jahr als prävalent gezählt. Für die entsprechenden Jahre wurde anhand des COMPERA-KIDS-Registers eine Spanne zur Prävalenz von 10 bis 16 Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren mit PAH und einem Körpergewicht von ≥ 50 kg identifiziert [3].

## **Auswertungen zur Prävalenz der PAH bei Kindern und Jugendlichen in anderen europäischen Ländern: Bestimmung der Obergrenze**

Zur Einordnung der Ergebnisse des COMPERA-KIDS-Registers verweist der pU auf Auswertungen zur Prävalenz der PAH bei Kindern und Jugendlichen in anderen europäischen Ländern. Anhand von 4 identifizierten Quellen [4-7] weist der pU eine Spanne von 9,8 [4] bis 20 [7] Patientinnen bzw. Patienten mit PAH je 1 000 000 Kinder und Jugendliche aus.

Die Untergrenze basiert auf einer retrospektiven Auswertung von Constantine et al. [4]. In dieser wurden alle Patientinnen und Patienten bis zu einem Alter von einschließlich 18 Jahren erfasst, die vom 01.01.2001 bis zum 01.01.2021 an den National Pediatric Pulmonary Hypertension Service überwiesen wurden, in dem die Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit pulmonaler Hypertonie im Vereinigten Königreich zentralisiert ist. Für die Jahre 2005 bis 2019 wurde jeweils die Punktprävalenz zur Jahresmitte bezogen auf alle Kinder und Jugendlichen im Vereinigten Königreich berechnet. Für diesen Zeitraum weisen die Autorinnen und Autoren eine durchschnittliche Prävalenz von 9,8 Patientinnen und Patienten mit PAH je 1 000 000 Kinder und Jugendliche aus.

Van Loon et al. [7] haben retrospektiv 2 niederländische Register zur pulmonalen Hypertonie bei Kindern und Jugendlichen ausgewertet (Pediatric Cardiology Register und Dutch National Hospitalization Register). Dabei wurden pädiatrische Patientinnen und Patienten eingeschlossen, bei denen in einem der 8 zuständigen Universitätskliniken von Januar 1991 bis Januar 2006 erstmalig eine pulmonale Hypertonie im Alter von 0 bis 17 Jahren diagnostiziert wurde. Die zum 01.06.2006 berechnete Punktprävalenz für die PAH von 20 Patientinnen und Patienten je 1 000 000 Kinder und Jugendliche wurde anhand derjenigen Fälle berechnet, die im Studienzeitraum neu diagnostiziert wurden und bis zum Stichtag der Prävalenzberechnung weder verstorben noch Lost to Follow-up waren. Dies traf auf 74 von insgesamt 154 im Laufe des Studienzeitraums identifizierten Patientinnen und Patienten mit PAH zu.

Für die Umrechnung der Prävalenzanteile in absolute Patientenzahlen zieht der pU die Ergebnisse der aktuellen 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes in der Variante 2 (moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, der Lebenserwartung sowie des Wanderungssaldos [G2-L2-W2]) zum Stichtag 31.12.2023 heran [8]. Auf diese Weise berechnet er auf Basis der dargestellten Literatur eine Anzahl von 141 bis 288 Kindern und Jugendlichen mit PAH in Deutschland.

Für die Einschränkung auf Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von  $\geq 50$  kg verweist der pU mangels Daten aus den europäischen Studien erneut auf das COMPERA-KIDS-Register. Diesem entnimmt er für die Jahre 2018 bis 2021 einen durchschnittlichen Anteilswert in Höhe von 17,6 % für Kinder und Jugendliche aus deutschen Zentren mit PAH

und einem Körpergewicht von  $\geq 50$  kg [3]. Hiermit berechnet er eine Anzahl von 25 bis 51 Kindern und Jugendlichen mit PAH und einem Körpergewicht von  $\geq 50$  kg.

Aus seinen beiden Herleitungsansätzen bildet der pU eine Gesamtspanne von 10 bis 51 Patientinnen und Patienten, die er für seine weitere Berechnung verwendet.

### **Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit PAH der WHO-Funktionsklassen II bis III**

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit PAH der WHO-Funktionsklassen II bis III setzt der pU eine Spanne von 64,5 % bis 76,9 % an. Für die Untergrenze verweist der pU auf die Studie von Constantine et al. [4], in der zu 476 Patientinnen und Patienten mit PAH Informationen zur WHO-Funktionsklasse vorliegen. Zum Diagnosezeitpunkt wiesen dabei 307 (64,5 %) Patientinnen und Patienten eine PAH der WHO-Funktionsklassen II bis III auf. Die Obergrenze basiert auf der Auswertung von van Loon et al. [7] zu 147 Patientinnen und Patienten mit PAH und berichteter WHO-Funktionsklasse. Von diesen wiesen 113 (76,9 %) Patientinnen und Patienten zum Diagnosezeitpunkt eine PAH der Funktionsklassen II bis III auf. Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 1 berechnet der pU eine Anzahl von 6 bis 39 Patientinnen und Patienten mit PAH der WHO-Funktionsklassen II bis III.

### **Schritt 3: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 88,1 % [9,10] ermittelt der pU eine Anzahl von 5 bis 34 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

#### **II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU**

Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Insgesamt ist für die vom pU angegebene Untergrenze von einer Unterschätzung auszugehen. Die Obergrenze ist mit Unsicherheit behaftet. Nachfolgend werden die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung sowie weitere methodische Aspekte näher ausgeführt:

#### **Zu Schritt 1: Kinder und Jugendliche < 18 Jahren und einem Körpergewicht von $\geq 50$ kg**

Hinsichtlich des ausgewerteten COMPERA-KIDS-Registers ist unklar, wie viele Patientinnen und Patienten in Deutschland nicht eingeschlossen wurden, da sie beispielsweise nicht in einem der teilnehmenden Zentren behandelt werden. Zudem sind auch die teilnehmenden Zentren nicht verpflichtet, jede Patientin bzw. jeden Patienten zu melden. Der pU weist ebenfalls auf den fehlenden Bevölkerungsbezug hin, weshalb von einer Unterschätzung der Untergrenze ausgegangen werden kann.

Bei der Studie von van Loon et al. [7], auf der die Berechnung der Obergrenze beruht, ist zu beachten, dass beim Vorgehen zur Prävalenzberechnung auch Patientinnen und Patienten

einbezogen worden sein könnten, die zum relevanten Stichtag (01.01.2006) bereits das 18. Lebensjahr vollendet haben. Dieses Vorgehen kann potenziell zu einer Überschätzung führen, da lediglich Kinder und Jugendliche im Alter von unter 18 Jahren Teil der Zielpopulation sind. Andererseits wurden 12 Lost-to-Follow-up-Patienten von der Prävalenzberechnung ausgeschlossen. Dies kann wiederum eine Unterschätzung bei der Prävalenzschätzung bedingen, sofern einige dieser 12 Patientinnen und Patienten zum Stichtag noch leben und < 18 Jahren alt sind.

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von  $\geq 50$  kg verwendet der pU einen durchschnittlichen Anteilswert auf Basis des COMPERA-KIDS-Registers für die Jahre 2018 bis 2021 in Höhe von 17,6 %. Anhand der Angaben für die jeweiligen Betrachtungsjahre ließe sich auch eine Spanne von 12,5 % im Jahr 2019 bis zu 25,0 % im Jahr 2021 herleiten, die der unsicheren Datenlage in höherem Maße Rechnung tragen würde.

### **Zu Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit PAH der WHO-Funktionsklassen II bis III**

Entsprechend der Vorgabe des G-BA, wird davon ausgegangen, dass durch diesen Herleitungsschritt (weitgehend) diejenigen Patientinnen und Patienten, für die eine alleinige Therapie mit Calciumkanal-Antagonisten bzw. eine Lungentransplantation infrage kommt, ausgeschlossen sind.

Die herangezogenen Anteilswerte aus van Loon et al. [7] und Constantine et al. [4] beziehen sich jeweils auf die Verteilung der WHO-Funktionsklassen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. Der pU überträgt die Anteilswerte jedoch nicht auf Neuerkrankungen, sondern auf seine Prävalenzberechnung aus Schritt 1. Es ist unklar, inwieweit sich die Verteilung der Funktionsklassen im Krankheitsverlauf verändert. Hierdurch entsteht weitere Unsicherheit bei der Berechnung der Patientenzahlen.

Zudem ist einer weiteren Publikation, die der pU bereits im Rahmen der Herleitung in Schritt 1 identifiziert, ein höherer Anteil für die WHO-Funktionsklassen II bis III zu entnehmen: In einer prospektiven Untersuchung von Kwiatkowska et al. [6], auf die der pU für seine Berechnung in Schritt 1 ebenfalls verweist, wurden Kinder und Jugendliche in Polen im Alter von 3 Monaten bis unter 18 Jahren eingeschlossen, die zwischen dem 01.03.2018 und dem 30.09.2018 an einem der 8 polnischen Referenzzentren für pulmonale Hypertonie behandelt wurden. Von den 80 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wiesen ca. 88 % zum Diagnosezeitpunkt bzw. ca. 89 % zum Studieneinschluss eine PAH der WHO-Funktionsklassen II bis III auf. Es ist unklar, weshalb der pU diese Studie lediglich im Rahmen der Prävalenzberechnung der PAH bei Kindern und Jugendlichen heranzieht, jedoch nicht für die Aufteilung nach den WHO-Funktionsklassen.

### II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden durch den pU und in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

### II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht von einer stabilen Prävalenz in Höhe von 9,8 bis 20 Patientinnen und Patienten mit PAH je 1 000 000 Kinder und Jugendliche sowie von einer stabilen Inzidenz in Höhe von 1,6 bis 3 Neuerkrankungen pro Jahr je 1 000 000 Kinder und Jugendliche aus. Durch eine vermehrte Aufmerksamkeit für die Erkrankung könnten seinen Angaben zufolge sowohl die Inzidenz als auch die Prävalenz leicht steigen.

### II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Riociguat + Endothelin-Rezeptorantagonisten	Kinder und Jugendliche im Alter von unter 18 Jahren und einem Körpergewicht von $\geq 50$ kg mit PAH der WHO-Funktionsklassen II bis III	5–34	Die Angaben des pU sind rechnerisch nachvollziehbar. Für die Untergrenze ist von einer Unterschätzung auszugehen, während die Obergrenze mit Unsicherheit behaftet ist.

a. Angaben des pU  
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PAH: pulmonal arterielle Hypertonie; pU: pharmazeutischer Unternehmer; WHO: Weltgesundheitsorganisation



## **II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)**

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung insbesondere der Vortherapien, des Schweregrades und der Grunderkrankungen unter Auswahl von
  - Endothelin-Rezeptorantagonisten: Bosentan, Ambrisentan
  - Phosphodiesterase-5-Hemmer: Sildenafil, Tadalafil

Gemäß Fachinformation wird Riociguat im vorliegenden Anwendungsgebiet in Kombination mit Endothelin-Rezeptorantagonisten eingesetzt. Der pU stellt im Rahmen der zu bewertenden Therapie lediglich Angaben zu den Kosten von Riociguat dar, obwohl ebenfalls Kosten für Endothelin-Rezeptorantagonisten anfallen.

Der pU liefert Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, die in den nachfolgenden Abschnitten kommentiert werden.

Der pU macht zudem Angaben zu den Wirkstoffen Macitentan, Iloprost und Selexipag. Diese Angaben werden nachfolgend nicht dargestellt und bewertet, da diese Wirkstoffe nicht Bestandteil der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie sind.

Bosentan und Sildenafil sind jeweils in verschiedenen Darreichungsformen verfügbar: Bosentan als Filmtablette bzw. als Tablette zur Herstellung einer Suspension und Sildenafil als Filmtablette bzw. als Pulver zur Herstellung einer Suspension. Die Angaben des pU zu den Kosten dieser Wirkstoffe entsprechen jeweils ausschließlich der Darreichungsform als Filmtablette.

### **II 2.1 Behandlungsdauer**

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen [1,11-14].

Der pU geht für alle Wirkstoffe von einer kontinuierlichen Behandlung aus. Dies ist plausibel.

### **II 2.2 Verbrauch**

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen [1,11-14].

Für die Verbrauchsberechnung wählt der pU jeweils korrekt diejenige Dosierung gemäß Fachinformation [1,11-14], die für Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht von

≥ 50 kg –der Zielpopulation entsprechend – empfohlen wird. Für Bosentan setzt der pU als Obergrenze die gemäß Fachinformation [13] empfohlene Erhaltungsdosis für Erwachsene an (2-mal 125 mg täglich), da die vom pU errechnete Dosis für Jugendliche im Alter von 17 Jahren (2-mal 134 mg täglich) die empfohlene Erhaltungsdosis für Erwachsene überschreitet. Bosentan als Filmtablette ist in den Wirkstärken 62,5 mg und 125 mg verfügbar. Bei einer Abrundung der errechneten Dosis für Jugendliche im Alter von 17 Jahren entspricht diese der empfohlenen Erhaltungsdosis für Erwachsene (2-mal 125 mg täglich).

### **II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Die Angaben des pU zu den Kosten von Riociguat und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben überwiegend korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.02.2023 wieder. Dabei ist folgendes zu beachten:

Für Ambrisentan, Sildenafil und Tadalafil gibt der pU für die jeweiligen Wirkstärken verschiedene Packungsgrößen an, bei denen es sich seinen Angaben nach entweder um die zweckmäßigste oder um die wirtschaftlichste Packungsgröße handelt. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten zieht der pU jeweils die zweckmäßigere Packungsgröße heran.

Der pU setzt für Ambrisentan in der Wirkstärke 5 mg (60 Filmtabletten) keinen Herstellerrabatt an, da es sich seiner Ansicht nach um ein Präparat mit Solitärstatus handelt. Da in der gleichen Wirkstärke auch Präparate einer anderen Packungsgröße verfügbar sind (30 Filmtabletten à 5 mg) und unterschiedliche Packungsgrößen allein keinen Solitärstatus begründen und nicht zur Abschlagsbefreiung führen, ist auch für das Präparat mit 60 Filmtabletten à 5 mg der Herstellerrabatt auf Festbetragsbasis zu veranschlagen. Zudem ergeben sich für die weiteren Präparate von Ambrisentan bei Berechnung des Herstellerrabattes auf Basis des Festbetrags abweichende Kosten.

Für Ambrisentan entspricht letztlich die zweckmäßigste Packungsgröße (60 Filmtabletten zu je 5 mg bzw. 10 mg) bei Berechnung des Herstellerrabattes auf Festbetragsbasis auch gleichzeitig der wirtschaftlichsten Packungsgröße. Für Sildenafil und Tadalafil sind grundsätzlich wirtschaftlichere Packungen erhältlich, die jedoch aufgrund der geringen Anzahl an Tabletten pro Packung deutlich weniger zweckmäßig sind.

### **II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Der pU gibt für alle Wirkstoffe an, dass keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu veranschlagen sind. Für Bosentan und Ambrisentan können gemäß Fachinformation Kosten für die Kontrolle der Leberwerte anfallen [12,13].

## II 2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 2 in Abschnitt II 2.6.

Der pU ermittelt für Riociguat Jahrestherapiekosten in Höhe von 18 237,11 € bis 18 743,14 €. Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten und sind für Riociguat plausibel. Es fallen Kosten für Endothelin-Rezeptorantagonisten in Kombination mit Riociguat an, die der pU nicht darstellt.

Die Jahrestherapiekosten für die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten. Für Ambrisentan sind die Arzneimittelkosten aufgrund der fehlerhaften Berechnung des Herstellerrabattes auf Festbetragsbasis überschätzt. Die Arzneimittelkosten der weiteren Wirkstoffe sind vor dem Hintergrund der vom pU gewählten zweckmäßigen Packungsgrößen für Sildenafil und Tadalafil plausibel (siehe Abschnitt II 2.3). Für Bosentan und Ambrisentan können zudem geringfügige Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen, die der pU nicht veranschlagt.

## II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahrestherapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
<b>Zu bewertende Therapie</b>						
Riociguat + Endothelin-Rezeptorantagonisten	Kinder und Jugendliche im Alter von unter 18 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 50 kg mit PAH der WHO-Funktionsklassen II bis III					Die angegebenen Jahrestherapiekosten sind für Riociguat plausibel. Es fallen Kosten für Endothelin-Rezeptorantagonisten in Kombination mit Riociguat an, die der pU nicht darstellt.
Riociguat		18 237,11– 18 743,14	0	0	18 237,11– 18 743,14	
Endothelin-Rezeptorantagonisten		k. A.				
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie: patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung insbesondere der Vortherapien, des Schweregrades und der Grunderkrankungen unter Auswahl von</b>						
Endothelin-Rezeptorantagonisten:	Kinder und Jugendliche im Alter von unter 18 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 50 kg mit PAH der WHO-Funktionsklassen II bis III	-				Die Arzneimittelkosten sind für Ambrisentan aufgrund der fehlerhaften Berechnung des Herstellerrabattes auf Festbetragsbasis überschätzt und für Bosentan plausibel. Es können geringfügige Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen, die der pU nicht veranschlagt.
Ambrisentan		22 915,80– 23 157,61	0	0	22 915,80– 23 157,61	
Bosentan		21 567,18	0	0	21 567,18	
Phosphodiesterase-5-Hemmer:		-				
Sildenafil		7393,40	0	0	7393,40	Die angegebenen Jahrestherapiekosten sind bei Veranschlagung der zweckmäßigen Packungsgrößen plausibel.
Tadalafil		5367,63	0	0	5367,63	
a. Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; k. A.: keine Angabe; PAH: pulmonal arterielle Hypertonie; pU: pharmazeutischer Unternehmer; WHO: Weltgesundheitsorganisation						

## **II 2.7 Versorgungsanteile**

Der pU gibt an, dass eine Angabe über den Versorgungsanteil mit großer Unsicherheit verbunden ist.

Der pU sieht den Umfang des Einsatzes von Riociguat im stationären Bereich als vernachlässigbar an. Daher nimmt er keine Differenzierung der Versorgungsanteile nach ambulantem und stationärem Bereich vor.

### II 3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. MSD Sharp and Dohme. Fachinformation Adempas Filmtabletten [online]. 2023 [Zugriff: 14.06.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020099>.
2. Technische Universität Dresden. COMPERA/COMPERA-KIDS (COMPERA); Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension [online]. 2023 [Zugriff: 12.04.2023]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01347216>.
3. Compera Study Group. COMPERA-KIDS registry: PAH prevalence 2018 - 2021. 2023.
4. Constantine A, Dimopoulos K, Haworth SG et al. Twenty-Year Experience and Outcomes in a National Pediatric Pulmonary Hypertension Service. Am J Respir Crit Care Med 2022; 206(6): 758-766. <https://dx.doi.org/10.1164/rccm.202110-2428OC>.
5. del Cerro Marín MJ, Sabaté Rotés A, Rodriguez Ogando A et al. Assessing pulmonary hypertensive vascular disease in childhood. Data from the Spanish registry. Am J Respir Crit Care Med 2014; 190(12): 1421-1429. <https://dx.doi.org/10.1164/rccm.201406-1052OC>.
6. Kwiatkowska J, Zuk M, Migdal A et al. Children and Adolescents with Pulmonary Arterial Hypertension: Baseline and Follow-Up Data from the Polish Registry of Pulmonary Hypertension (BNP-PL). J Clin Med 2020; 9(6). <https://dx.doi.org/10.3390/jcm9061717>.
7. van Loon RL, Roofthoof MT, Hillege HL et al. Pediatric pulmonary hypertension in the Netherlands: epidemiology and characterization during the period 1991 to 2005. Circulation 2011; 124(16): 1755-1764. <https://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.110.969584>.
8. Statistisches Bundesamt. Ergebnisse der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Basis: 31.12.2021) [online]. 2023 [Zugriff: 21.04.2023]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12421-0002&bypass=true&levelindex=0&levelid=1671111240906#abreadcrumb>.
9. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand; Jahresdurchschnitt 2021 (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13) [online]. 2022 [Zugriff: 21.04.2023]. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM1\\_JD\\_2021\\_K\\_bf.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2021_K_bf.pdf).
10. Statistisches Bundesamt. Datenbankabfrage. Durchschnittliche Bevölkerung 2021: Deutschland, Jahre, Nationalität, Geschlecht. Ergebnisse auf Grundlage des Zensus 2011 [online]. 2023 [Zugriff: 21.04.2023]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=table&code=12411-0040&bypass=true&levelindex=1&levelid=1619682438765#abreadcrumb>.

11. Eli Lilly Nederland. Fachinformation ADCIRCA 20 mg Filmtabletten [online]. 2023 [Zugriff: 12.04.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/012190>.
12. GlaxoSmithKline. Fachinformation Volibris 2,5 mg/5 mg/10 mg Filmtabletten [online]. 2021 [Zugriff: 12.04.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/010967>.
13. Janssen-Cilag International. Fachinformation Tracleer 62,5 mg/125 mg Filmtabletten [online]. 2023 [Zugriff: 12.04.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/005855>.
14. Upjohn. Fachinformation Revatio 20 mg Filmtabletten [online]. 2022 [Zugriff: 12.04.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/009389>.