



IQWiG-Berichte – Nr. 928

Riociguat
(chronisch thromboembolische
pulmonale Hypertonie) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A20-30
Version: 1.0
Stand: 10.06.2020

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Riociguat (chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

17.03.2020

Interne Auftragsnummer

A20-30

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

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

Aufgrund der Corona-Pandemie wurde auf die Einbindung von externen Sachverständigen verzichtet.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Michael Köhler
- Nadia Abu Rajab
- Ulrich Grouven
- Tatjana Hermanns
- Sabine Ostlender
- Daniela Preukschat
- Min Ripoll
- Beate Wieseler

Schlagwörter: Riociguat, Hypertonie – Pulmonale, Nutzenbewertung

Keywords: Riociguat, Hypertension – Pulmonary, Benefit Assessment

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	1
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	6
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	6
2.4 Ergebnisse	10
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	11
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	12
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	12
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	12
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	12
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	13
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	13
3.2.1 Behandlungsdauer	13
3.2.2 Verbrauch	13
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	13
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	13
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	13
3.2.6 Versorgungsanteile	14
3.3 Konsequenzen für die Bewertung	14
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung	15
4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete	15
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	15

4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	16
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	17
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	17
5	Literatur	30

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Riociguat	3
Tabelle 3: Riociguat – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	5
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Riociguat	6
Tabelle 5: Riociguat – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	11
Tabelle 6: Riociguat – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	15
Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	16
Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient.....	17

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BSC	Best supportive Care
CTEPH	chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NO	Stickstoffmonoxid
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Riociguat gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 17.03.2020 übermittelt.

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.

Aufgrund der Corona-Pandemie wurde auf die Einbindung von externen Sachverständigen und von Betroffenen verzichtet.

1.2 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).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU. Außerdem wurde auf die Erstellung eines Abschnitts mit Kommentaren zu den Modulen 3 A (Abschnitt 3.1) und Modul 4 A des Dossiers verzichtet. Relevante Abweichungen 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 Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 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 gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 17.03.2020 übermittelt.

Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Riociguat im Vergleich mit Best supportive Care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten der World-Health-Organization(WHO)-Funktionsklassen II bis III mit chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie (CTEPH) zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Die Patientinnen und Patienten müssen entweder eine inoperable oder nach chirurgischer Behandlung persistierende / rezidivierende CEPTH aufweisen.

Tabelle 2 zeigt die Fragestellung der Nutzenbewertung und die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Riociguat

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patientinnen und Patienten der WHO-Funktionsklassen II bis III mit <ul style="list-style-type: none"> ▪ inoperabler CTEPH ▪ persistierender oder rezidivierender CTEPH nach chirurgischer Behandlung, zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit	BSC ^b
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Es wird davon ausgegangen, dass in beiden Studienarmen unterstützende Maßnahmen (z. B. Antikoagulation, Behandlung der kardiovaskulären Symptomatik) durchgeführt werden. BSC: Best supportive Care; CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; WHO: Weltgesundheitsorganisation	

Der pU folgt bei der Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Festlegung 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 entspricht nicht den Einschlusskriterien des pU, der RCTs jeglicher Dauer heranzieht.

Ergebnisse

Vom pU vorgelegte Evidenz

Der pU hat mit seiner Informationsbeschaffung 1 RCT (CHEST-1) identifiziert und schließt diese Studie in seine Nutzenbewertung ein. Zudem zieht der pU unterstützend die zugehörige 1-armige Verlängerungsstudie CHEST-2 heran. Die vom pU vorgelegten Studien sind beide nicht für die Nutzenbewertung geeignet.

Bei der Studie CHEST-1 handelt es sich um eine RCT von insgesamt 16 Wochen Behandlungs- und Beobachtungsdauer. In die Studie wurden 262 Patientinnen und Patienten eingeschlossen. Die Patientenpopulation der Studie entspricht dem Anwendungsgebiet. Die Behandlung mit Riociguat erfolgte gemäß den Angaben in der Fachinformation. Die Behandlung von Riociguat beginnt dem zufolge mit einer 8-wöchigen Titrationsphase, während der die Dosis schrittweise alle 2 Wochen erhöht wird. Diese Titrationsphase ist in der Studie auch umgesetzt, die Beobachtungsdauer unter Erhaltungsdosis beträgt daher lediglich 8 Wochen.

Bei der Studie CHEST-2 handelt es sich um eine 1-armige Verlängerungsstudie zu CHEST-1. 155 Patientinnen und Patienten aus dem Riociguat-Arm der Studie CHEST-1 wurden in CHEST-2 mit ihrer jeweiligen Erhaltungsdosis weiterbehandelt, während 82 Patientinnen und Patienten aus dem Kontrollarm im Laufe von 8 Wochen verblindet auf eine Erhaltungstherapie mit Riociguat umgestellt wurden. Zur Ableitung eines Zusatznutzens bzw. Schadens zieht der pU die Studie CHEST-2 nicht heran, er verwendet jedoch auf CHEST-2 basierende ergänzende Analysen, um die Robustheit der Ergebnisse aus CHEST-1 zu untersuchen.

Fehlende Eignung der vom pU vorgelegten Daten für die Nutzenbewertung

Die Studie CHEST-1 ist aufgrund ihrer kurzen Beobachtungsdauer von nur 16 Wochen nicht für die Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet pulmonale Hypertonie geeignet. Pulmonale Hypertonie ist eine chronische Erkrankung, die eine lebenslange Behandlung erfordert. Auf Basis von Kurzzeitstudien können keine Aussagen dazu getroffen werden, ob Kurzeiteffekte längerfristig anhalten. Es können zudem auch keine Effekte erfasst werden, die sich erst längerfristig zeigen, wie insbesondere unerwünschte Ereignisse (UEs). Für die Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet sind für die Gegenüberstellung von Nutzen und Schaden Studien von mindestens 24 Wochen notwendig.

Des Weiteren ist fraglich, ob in der Studie CHEST-1 die zweckmäßige Vergleichstherapie BSC ausreichend umgesetzt wurde, da eine Reihe von Behandlungen nicht erlaubt waren, die in der vorliegenden Indikation einen Nutzen für die Patientinnen und Patienten haben könnten. Hierzu zählen Stickstoffmonoxid(NO)-Donatoren (auch im Kontrollarm der Studie) sowie eine begleitende Physiotherapie.

Die Daten aus der Studie CHEST-2 sind bezüglich möglicher Therapieeffekte jenseits von 16 Wochen nicht aussagekräftig, da hier kein randomisierter Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegt. Zudem berichtet der pU die Daten der Studie in seinen verschiedenen Robustheitsanalysen nur selektiv.

Für die Bewertung von Riociguat zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit inoperabler oder nach chirurgischer Behandlung persistierender / rezidivierender CEPTH liegen aus den oben genannten Gründen keine geeigneten Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Riociguat 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.

Tabelle 3: Riociguat – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten der WHO-Funktionsklassen II bis III mit <ul style="list-style-type: none"> ▪ inoperabler CTEPH, ▪ persistierender oder rezidivierender CTEPH nach chirurgischer Behandlung, zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit	BSC ^b	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Es wird davon ausgegangen, dass in beiden Studienarmen unterstützende Maßnahmen (z. B. Antikoagulation, Behandlung der kardiovaskulären Symptomatik) durchgeführt werden.</p> <p>BSC: Best supportive Care; CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; WHO: Weltgesundheitsorganisation</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Ergänzender Hinweis

Das Ergebnis der Bewertung weicht vom Ergebnis der Bewertung des G-BA im Rahmen des Marktzugangs 2014 ab. Dort hatte der G-BA einen geringen Zusatznutzen von Riociguat festgestellt. Bei dieser Bewertung galt der Zusatznutzen jedoch aufgrund der Sondersituation für Orphan Drugs unabhängig von den zugrunde liegenden Daten durch die Zulassung als belegt.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Riociguat im Vergleich mit Best supportive Care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten der World-Health-Organization(WHO)-Funktionsklassen II bis III mit chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie (CTEPH) zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Die Patientinnen und Patienten müssen entweder eine inoperable oder eine nach chirurgischer Behandlung persistierende / rezidivierende CEPHT aufweisen.

Tabelle 4 zeigt die Fragestellung der Nutzenbewertung und die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Riociguat

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patientinnen und Patienten der WHO-Funktionsklassen II bis III mit <ul style="list-style-type: none"> ▪ inoperabler CTEPH ▪ persistierender oder rezidivierender CTEPH nach chirurgischer Behandlung, zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit	BSC ^b
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Es wird davon ausgegangen, dass in beiden Studienarmen unterstützende Maßnahmen (z. B. Antikoagulation, Behandlung der kardiovaskulären Symptomatik) durchgeführt werden. BSC: Best supportive Care; CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; WHO: Weltgesundheitsorganisation	

Der pU folgt bei der Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Festlegung 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 entspricht nicht den Einschlusskriterien des pU, der RCTs jeglicher Dauer heranzieht.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Riociguat (Stand zum 20.01.2020)
- bibliografische Recherche zu Riociguat (letzte Suche am 02.01.2020)
- Suche in Studienregistern zu Riociguat (letzte Suche am 03.01.2020)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Riociguat (letzte Suche am 27.03.2020)

Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Riociguat im Vergleich zu BSC identifiziert.

Die vom pU vorgelegten Daten eignen sich nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens von Riociguat im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dies wird im Folgenden begründet. Dazu werden zunächst die vom pU berücksichtigten Daten und sein Vorgehen beschrieben. Danach wird erläutert, warum sich aus den vorgelegten Daten keine Aussagen zum Zusatznutzen ableiten lassen.

Vom pU vorgelegte Evidenz

Der pU hat mit seiner Informationsbeschaffung 1 RCT (CHEST-1) [2] identifiziert und schließt diese Studie in seine Nutzenbewertung ein. Zudem zieht der pU unterstützend die zugehörige 1-armige Verlängerungsstudie Studie CHEST-2 heran [3].

CHEST-1

Bei der Studie CHEST-1 handelt es sich um eine RCT von insgesamt 16 Wochen Behandlungs- und Beobachtungsdauer. In die Studie wurden 262 Patientinnen und Patienten eingeschlossen (Riociguat: 174, davon erhielt 1 Patient keine Studienmedikation; Placebo: 88). Die Patientenpopulation der Studie entspricht dem Anwendungsgebiet. Die Behandlung mit Riociguat erfolgte gemäß den Angaben in der Fachinformation [4]. Die Verabreichung von Riociguat erfordert eine 8-wöchige Titrationsphase mit Dosiserhöhungen alle 2 Wochen. Nach Einstellen der für die Patientinnen und Patienten optimalen Dosis wird Riociguat kontinuierlich 3-mal am Tag eingenommen. Diese Titrationsphase ist in der Studie auch umgesetzt, die Beobachtungsdauer unter Erhaltungsdosis beträgt daher lediglich 8 Wochen. Die Studie war verblindet, der Vergleich erfolgte gegenüber Placebo. Primärer Endpunkt war die Veränderung der 6-Minuten-Gehstrecke nach 16 Wochen. Die Studie wurde im Juni 2012 abgeschlossen.

CHEST-2

Bei der Studie CHEST-2 handelt es sich um eine 1-armige Verlängerungsstudie zu CHEST-1. 155 Patientinnen und Patienten aus dem Riociguat-Arm der Studie CHEST-1 wurden in CHEST-2 mit ihrer jeweiligen Erhaltungsdosis weiterbehandelt, während 82 Patientinnen und Patienten aus dem Kontrollarm im Laufe von 8 Wochen verblindet auf eine Erhaltungstherapie mit Riociguat umgestellt wurden.

Der pU nutzt Ergebnisse der Studie CHEST-2 zum Zeitpunkt 24 Wochen nach Randomisierung, um die 16-Wochen-Daten aus CHEST-1 zu bestätigen. Dieser Zeitpunkt markiert den Abschluss der Titrationsphase bei den Patientinnen und Patienten des ursprünglichen Kontrollarms. Hierbei verfolgt der pU 2 Ansätze:

- 1) Ergänzende Analyse für Riociguat vs. Placebo zu Woche 24 mit „konservativer Ersetzung“:
 - a) Nutzenendpunkte: Auswertung als „confirmed response“; d. h. im Interventionsarm liegt ein Ereignis vor, wenn eine Response nach 16 Wochen nach 24 Wochen bestätigt werden konnte; für alle Patientinnen und Patienten des Kontrollarms mit Response zu Woche 16 wird auch zu Woche 24 eine Response angenommen.
 - b) Schadenendpunkte: Es wird angenommen, dass in der Placebogruppe zwischen Woche 16 und Woche 24 keine weiteren Patientinnen und Patienten mit Ereignis beobachtet werden.
- 2) Ergänzende Analyse für Riociguat vs. Placebo zu Woche 24 („as allocated“): Die Daten des Riociguat-Arms nach 24 Wochen werden mit denen des (ursprünglichen) Kontrollarms nach 24 Wochen verglichen; Patientinnen und Patienten werden entsprechend den ursprünglich zugewiesenen Armen verglichen (auch wenn die Patientinnen und Patienten im Kontrollarm in Woche 16 bis 24 ebenfalls Riociguat erhalten hatten).

Diese ergänzenden Analysen legt der pU nur selektiv vor. Die Auswertungen mit „konservativer Ersetzung“ (Ansatz 1) und den Vergleich nach 24 Wochen („as allocated“, Ansatz 2) zeigt der pU nur für die Nutzenendpunkte mit einem statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen nach 16 Wochen (in der RCT CHEST-1). Bei den Schadenendpunkten präsentiert der pU unabhängig vom Vorliegen eines statistisch signifikanten Effekts grundsätzlich immer den Ansatz 1, dies jedoch nur für die Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse (UEs), der schwerwiegenden UEs (SUEs) und Abbruch wegen UEs sowie für die Endpunkte Hypotonie, Hämorrhagie und Synkopen und nicht für weitere spezifische UEs.

Darüber hinaus stellt der pU ergänzend die 28-Monats-Ergebnisse aus CHEST-2 (Riociguat-Arm) dar, dies jedoch ebenfalls nicht für weitere spezifische UE.

Zur Ableitung des Zusatznutzens / Schadens zieht der pU die Studie CHEST-2 und die zugehörigen ergänzenden Analysen nicht heran.

Fehlende Eignung der vom pU vorgelegten Daten für die Nutzenbewertung

CHEST-1: Studiendauer von 16 Wochen nicht ausreichend für die Nutzenbewertung

Die Studie CHEST-1 ist aufgrund ihrer kurzen Beobachtungsdauer von nur 16 Wochen nicht für die Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet pulmonale Hypertonie geeignet. Pulmonale Hypertonie ist eine chronische Erkrankung, die eine lebenslange Behandlung erfordert. Auf Basis von Kurzzeitstudien können keine Aussagen dazu getroffen werden, ob Kurzzeiteffekte längerfristig anhalten. Es können zudem auch keine Effekte erfasst werden, die sich erst längerfristig zeigen, wie insbesondere UEs.

Der pU gibt in Modul 4 A an, dass für Endpunkte, die eine Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit zeigen sollen, eine Mindeststudiendauer von 3 bis 6 Monaten ausreichend sei. Er bezieht sich dabei auf die Guideline zu pulmonal arterieller Hypertonie der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) [5]. Der Argumentation des pU wird nicht gefolgt. Für die Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet sind für die Gegenüberstellung von Nutzen und Schaden Studien von mindestens 24 Wochen notwendig.

CHEST-1: Keine vollständige Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Es ist fraglich, ob die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie CHEST-1 ausreichend umgesetzt wurde. Bei der CTEPH steht im Rahmen einer BSC die Behandlung der kardiovaskulären Symptomatik (Herzrhythmusstörungen, Dyspnoe, Angina Pectoris etc.) und die Verhinderung von erneuten thromboembolischen Ereignissen im Vordergrund. Neben der Studienmedikation wurde in der Studie CHEST-1 in beiden Armen eine Reihe von begleitenden Therapien durchgeführt, welche die Behandlung von CTEPH und deren Komplikationen unterstützen und als Komponenten einer BSC gelten können. Hierunter fallen insbesondere orale Antikoagulantien (bei > 95 % der Patientinnen und Patienten), Diuretika (61 % bis 76 %), Kalziumkanalblocker (20 %), Digitalispräparate (10 %) sowie Verabreichung von Sauerstoff (22 %). Im Studienprotokoll der Studie CHEST-1 war allerdings die begleitende Gabe von Stickstoffmonoxid(NO)-Donatoren (z. B. Nitraten) untersagt [2]. Es besteht die Möglichkeit, dass dies einer bedarfsgerechten Therapie widerspricht. So werden schnell und langsam wirkende Nitrate zur Akut- und Langzeittherapie der Angina Pectoris beispielsweise in der aktuellen Nationalen VersorgungsLeitlinie zur Behandlung chronischer koronarer Herzerkrankungen empfohlen [6-8].

Der pU führt hierzu an, dass alle Maßnahmen, die im Rahmen von BSC erbracht werden, in beiden Studienarmen möglich sein müssten. Diese Auffassung ist nicht sachgerecht. Riociguat ist zwar bei gleichzeitiger Gabe von NO-Donatoren kontraindiziert [4] und das Verbot von NO-Donatoren in CHEST-1 ist durch das verblindete Studiendesign begründet (Vermeidung einer Kombination von Riociguat und NO-Donatoren im Interventionsarm). Die Verwendung von NO-Donatoren als Bestandteil der BSC im Kontrollarm hätte jedoch durch ein offenes Studiendesign (z. B. unter Verzicht auf eine Verblindung der Prüfarzte) ermöglicht werden können.

Des Weiteren waren in der Studie CHEST-1 begleitende physiotherapeutische Maßnahmen (im Sinne von Bewegungstherapie und Rehabilitation) verboten. Diese werden jedoch in europäischen Leitlinien zur Behandlung von pulmonaler Hypertonie empfohlen, da Daten aus RCTs darauf hinweisen, dass sie zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit beitragen können [9,10].

Insgesamt ist BSC in der Studie CHEST-1 somit nicht vollständig umgesetzt.

1-armige Verlängerungsstudie CHEST-2 ohne Aussagekraft für die Nutzenbewertung

Die Studie CHEST-2 ist aufgrund des fehlenden Vergleichsarms nicht für die Nutzenbewertung relevant. Zudem sind die vom pU vorgelegten ergänzenden Analysen bezüglich möglicher Therapieeffekte jenseits von 16 Wochen nicht aussagekräftig.

In den Auswertungen mit konservativer Ersetzungsstrategie (Ansatz 1) werden in allen Endpunktkategorien im Interventionsarm die beobachteten Patientinnen und Patienten mit Ereignis nach 24 Wochen herangezogen, im Kontrollarm wird der Wert nach 16 Wochen verwendet. Der pU bezeichnet dies als maximal konservative Analyse. Dies ist jedoch nur für die Schadenendpunkte zutreffend. Die Analyse der Nutzenendpunkte (Ansatz 1) berücksichtigt nicht, dass weitere Patientinnen und Patienten im Kontrollarm zwischen Woche 16 und 24 ein Ansprechen zeigen könnten. Bereits zu Woche 16 wurde z. B. für 24 % dieser Patientinnen und Patienten eine Verbesserung bei der 6-Minuten-Gehstrecke um mindestens 40 m verzeichnet. Folglich ist eine RCT von mindestens 24 Wochen Dauer notwendig, um den Verlauf im Kontrollarm zwischen Woche 16 und 24 zu erfassen.

Die vorgelegten Daten sind außerdem unvollständig. Bei Endpunkten zu spezifischen Nebenwirkungen, insbesondere auch solchen, bei denen bereits nach 16 Wochen ein Nachteil von Riociguat vorliegt (z. B. Systemorganklasse [SOC] Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, SOC Erkrankungen des Nervensystems), zeigt der pU keine Auswertungen nach Ansatz 1. Des Weiteren deuten sich in den Analysen mit konservativer Ersetzungsstrategie durchaus auch mögliche Nachteile für Riociguat an, z. B. für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs).

Die zur Studie CHEST-2 vom pU vorgelegten ergänzenden Analysen sind somit zum einen unvollständig. Zum anderen unterstreichen sie, dass es notwendig ist mit einer ausreichend langen Studie auch diejenigen Effekte zu erfassen, die sich ggf. erst längerfristig zeigen (wie z. B. bei SUEs). Nur dann wäre eine adäquate Gegenüberstellung von Nutzen und Schaden möglich.

Insgesamt sind die vorgelegten Analysen nicht für die Nutzenbewertung von Riociguat im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet. Dies entspricht nicht dem Vorgehen des pU. Dieser zieht zwar die Studie CHEST-2 ebenfalls nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran, stellt sie jedoch ergänzend dar und führt die ergänzenden Analysen unterstützend an.

2.4 Ergebnisse

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Riociguat bei Patientinnen und Patienten mit CTEPH der WHO-Funktionsklassen II bis III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit liegen keine geeigneten Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Riociguat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

Tabelle 5: Riociguat – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten der WHO-Funktionsklassen II bis III mit <ul style="list-style-type: none"> ▪ inoperabler CTEPH ▪ persistierender oder rezidivierender CTEPH nach chirurgischer Behandlung, zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit	BSC ^b	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Es wird davon ausgegangen, dass in beiden Studienarmen unterstützende Maßnahmen (z. B. Antikoagulation, Behandlung der kardiovaskulären Symptomatik) durchgeführt werden. BSC: Best supportive Care; CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; WHO: Weltgesundheitsorganisation		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der auf Basis der vorgelegten Daten einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Ergänzender Hinweis

Das Ergebnis der Bewertung weicht vom Ergebnis der Bewertung des G-BA im Rahmen des Marktzugangs 2014 ab. Dort hatte der G-BA einen geringen Zusatznutzen von Riociguat festgestellt. Bei dieser Bewertung galt der Zusatznutzen jedoch aufgrund der Sondersituation für Orphan Drugs unabhängig von den zugrunde liegenden Daten durch die Zulassung als belegt.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Erkrankung der CTEPH nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation von Riociguat [4]. Demnach wird Riociguat angewendet bei erwachsenen Patientinnen und Patienten der WHO-Funktionsklassen II bis III mit inoperabler CTEPH oder persistierender/rezidivierender CTEPH nach chirurgischer Behandlung, zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der therapeutische Bedarf liegt laut pU darin, dass mit der Zulassung von Riociguat erwachsene Patientinnen und Patienten spezifisch zu diesem Krankheitsbild medikamentös behandelt werden können. Zudem ist Riociguat laut pU explizit zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit zugelassen und oral anwendbar.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU gibt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in Höhe von 920 bis 5460 an und legt dafür den G-BA-Beschluss zu Riociguat aus dem Jahr 2014 zugrunde [11]. Dieser Beschluss basiert auf einer Dossierbewertung des IQWiG zu Riociguat aus dem Jahr 2014 im selben Anwendungsgebiet [12].

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Heranziehen der Anzahl der GKV-Patientinnen und Patienten aus dem G-BA-Beschluss zu Riociguat aus dem Jahr 2014 [11] ist grundsätzlich nachvollziehbar.

Insgesamt ist aber darauf hinzuweisen, dass eine Suche des pU nach aktuellen Daten in diesem Anwendungsgebiet sinnvoll wäre, wenn er die Zahlen zur GKV-Zielpopulation auf Grundlage eines G-BA-Beschlusses bestimmt. Nur so kann geprüft werden, ob ggf. aktuellere bzw. neue Zahlen zur Bestimmung der GKV-Zielpopulation oder zu Teilschritten existieren.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht aufgrund fehlender publizierter Daten von einer stabilen Prävalenz und Inzidenz unter den erwachsenen Patientinnen und Patienten in den nächsten 5 Jahren aus.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens siehe Tabelle 5 in Verbindung mit Tabelle 7.

3.2 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 G-BA hat BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Dabei sollen in der Therapie der CTEPH zusätzlich unterstützende Maßnahmen (z. B. Antikoagulation, Behandlung der kardiovaskulären Symptomatik) eingesetzt werden. Die Kosten für BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen der Fachinformation [4]. Der pU geht für Riociguat von einer kontinuierlichen Behandlung aus. Dies ist plausibel.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch sind nachvollziehbar sowie plausibel und entsprechen der Fachinformation [4].

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Riociguat geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.01.2020 wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt korrekt an, dass den Fachinformationen [4] keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu entnehmen sind.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Riociguat Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient in Höhe von 33 519,07 €. Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten, da keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen. Die Angaben des pU sind plausibel.

Die Kosten einer Behandlung mit BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU beschreibt, dass ein konkreter Versorgungsanteil schwer geschätzt werden kann und führt dazu verschiedene Einflussgrößen auf, wie beispielsweise Off-Label-Use von nur für pulmonal arterielle Hypertonie zugelassenen Arzneimitteln. Zudem stellt der pU unter anderem Kontraindikationen sowie Therapieabbrüche und Patientenpräferenzen dar.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind nachvollziehbar und plausibel. Es ist jedoch darauf hinzuweisen, dass eine Suche des pU nach aktuellen Daten in diesem Anwendungsgebiet sinnvoll wäre.

Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten von Riociguat sind plausibel.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

erwachsene Patientinnen und Patienten der WHO-Funktionsklassen II bis III mit

- inoperabler CTEPH,
- persistierender oder rezidivierender CTEPH nach chirurgischer Behandlung,

zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 6 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 6: Riociguat – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten der WHO-Funktionsklassen II bis III mit <ul style="list-style-type: none"> ▪ inoperabler CTEPH ▪ persistierender oder rezidivierender CTEPH nach chirurgischer Behandlung, zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit	BSC ^b	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Es wird davon ausgegangen, dass in beiden Studienarmen unterstützende Maßnahmen (z. B. Antikoagulation, Behandlung der kardiovaskulären Symptomatik) durchgeführt werden. BSC: Best supportive Care; CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; WHO: Weltgesundheitsorganisation		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Riociguat	erwachsene Patientinnen und Patienten der WHO-Funktionsklassen II bis III mit inoperabler CTEPH oder persistierender / rezidivierender CTEPH nach chirurgischer Behandlung	920–5460	Die Angaben des pU sind nachvollziehbar und plausibel. Es ist jedoch darauf hinzuweisen, dass eine Suche des pU nach aktuellen Daten in diesem Anwendungsgebiet sinnvoll wäre.
<p>a. Angabe des pU CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer, WHO: Weltgesundheitsorganisation</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
Zu bewertendes Arzneimittel			
Riociguat	erwachsene Patientinnen und Patienten der WHO-Funktionsklassen II bis III mit inoperabler CTEPH oder	33 519,07 €	Die Jahrestherapiekosten sind plausibel und entsprechen den Arzneimittelkosten.
BSC ^b	persistierender / rezidivierender CTEPH nach chirurgischer Behandlung	patientenindividuell unterschiedlich	Die Kosten einer Behandlung mit BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
BSC ^b	erwachsene Patientinnen und Patienten der WHO-Funktionsklassen II bis III mit inoperabler CTEPH oder persistierender / rezidivierender CTEPH nach chirurgischer Behandlung	patientenindividuell unterschiedlich ^a	Die Kosten einer Behandlung mit BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.
<p>a. Angabe des pU b. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>BSC: Best supportive Care; CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer, WHO: Weltgesundheitsorganisation</p>			

4.5 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 folgenden Anforderungen ergeben sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation.

Adempas® ist indiziert bei:

Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH)

Adempas® ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten der WHO-Funktionsklassen (FK) II bis III mit

- inoperabler CTEPH,*

- *persistierender oder rezidivierender CTEPH nach chirurgischer Behandlung, zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit.*

Pulmonal arterielle Hypertonie (PAH)

Adempas®, als Monotherapie oder in Kombination mit Endothelin-Rezeptorantagonisten, ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklassen (FK) II bis III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit.

Die Wirksamkeit wurde in einer PAH Population einschließlich Ätiologien einer idiopathischen oder hereditären PAH oder einer mit einer Bindegewebserkrankung assoziierten PAH nachgewiesen.

Adempas® wird oral eingenommen.

Zur qualitätsgesicherten Anwendung von Adempas® sind insbesondere die Dosierung, die Gegenanzeigen sowie die Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen zu beachten (s. u.).

Die Behandlung sollte nur durch einen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Behandlung der CTEPH oder PAH hat.

Folgende Patientengruppen sind von der Behandlung mit Adempas® auszuschließen:

- *Patienten mit einem systolischen Blutdruck < 95 mmHg bei Behandlungsbeginn*
- *Patienten mit pulmonaler Hypertonie verbunden mit idiopathischen interstitiellen Pneumonien (PH-IIP)*
- *Patienten mit einer schweren Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C)*
- *Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.*

Adempas® ist während der Schwangerschaft kontraindiziert. Frauen im gebärfähigen Alter müssen daher eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Monatliche Schwangerschaftstests werden empfohlen.

Folgende Arzneimittel dürfen nicht gleichzeitig mit Adempas® angewendet werden: PDE-5-Hemmer (wie z. B. Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil); Nitrate oder Stickstoffmonoxid-Donatoren (wie z. B. Amylnitrit) in jeglicher Form einschließlich bestimmter Drogen, sog. „Poppers“.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Bei chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie ist die pulmonale Endarteriektomie die Therapie der Wahl, da sie eine potenziell kurative Option ist. Entsprechend der üblichen medizinischen Praxis sollte eine Begutachtung der Operabilität durch Experten vor der Behandlung mit Riociguat durchgeführt werden.

Pulmonale veno-okklusive Erkrankung

Pulmonale Vasodilatoren können möglicherweise den kardiovaskulären Zustand von Patienten mit pulmonaler veno-okklusiver Erkrankung (PVOD) signifikant verschlechtern. Daher wird die Anwendung von Riociguat bei diesen Patienten nicht empfohlen. Sollten Anzeichen eines Lungenödems auftreten, ist die Möglichkeit einer assoziierten PVOD in Betracht zu ziehen und die Behandlung mit Riociguat abzusetzen.

Blutung der Atemwege

Bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie besteht eine erhöhte Wahrscheinlichkeit einer Blutung im Bereich der Atemwege, insbesondere bei Patienten, die eine Therapie mit Antikoagulanzen erhalten. Eine sorgfältige Überwachung von Patienten, die entsprechend der üblichen medizinischen Praxis antikoaguliert werden, wird empfohlen.

Das Risiko einer schwerwiegenden und tödlich verlaufenden Blutung der Atemwege kann durch die Behandlung mit Riociguat möglicherweise weiter erhöht werden, insbesondere bei bestehenden Risikofaktoren wie kürzlich aufgetretenen Episoden schwerwiegender Hämoptoe einschließlich solcher, die durch Bronchialarterienembolisation behandelt wurden. Riociguat sollte bei Patienten mit schwerwiegender Hämoptoe in der Vorgeschichte oder bei denjenigen, die sich schon einmal einer Bronchialarterienembolisation unterziehen mussten, vermieden werden. Im Falle einer Blutung im Bereich der Atemwege sollte der verschreibende Arzt regelmäßig eine Nutzen-Risiko-Analyse hinsichtlich der Fortsetzung der Behandlung durchführen.

Schwerwiegende Blutungen traten bei 2,4 % (12/490) der Patienten auf, die Riociguat einnahmen, im Vergleich zu 0/214 Patienten, die Placebo einnahmen. Eine schwerwiegende Hämoptoe trat bei 1 % (5/490) der Patienten auf, die Riociguat einnahmen, im Vergleich zu 0/214 Patienten, die Placebo einnahmen, einschließlich einem Ereignis mit tödlichem Verlauf. Die schwerwiegenden Blutungsereignisse schlossen zudem 2 Patientinnen mit vaginaler Blutung, 2 Patienten mit Blutungen an der Katheterstelle sowie je einen Patienten mit subduralem Hämatom, Hämatemesis und intra-abdominalen Blutungen ein.

Hypotonie

Riociguat hat vasodilatatorische Eigenschaften, die möglicherweise zu einer Blutdrucksenkung führen können. Vor der Verschreibung von Riociguat sollte der behandelnde Arzt sorgfältig in Erwägung ziehen, ob Patienten mit bestimmten Grunderkrankungen durch die vasodilatatorischen Wirkungen nachteilig beeinflusst werden können (z. B. Patienten mit antihypertensiver Therapie oder mit Hypotonie in Ruhe, Hypovolämie, schwerer Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes oder autonomer Dysfunktion).

Riociguat darf nicht bei Patienten mit einem systolischen Blutdruck unter 95 mmHg angewendet werden. Bei Patienten älter als 65 Jahre besteht ein erhöhtes Hypotonierisiko. Daher sollte die Anwendung von Riociguat bei diesen Patienten mit Vorsicht erfolgen.

Nierenfunktionsstörung

Es liegen nur wenige Daten über Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) vor und Daten über Dialysepatienten sind nicht vorhanden, daher wird Riociguat bei diesen Patienten nicht empfohlen. Die pivotalen Studien umfassten Patienten mit leichter und mittelschwerer Nierenfunktionsstörung. Bei diesen Patienten kommt es zu einer erhöhten Riociguat-Exposition. Da ein höheres Hypotonierisiko bei diesen Patienten besteht, ist bei der individuellen Dosistitration besondere Vorsicht geboten.

Leberfunktionsstörung

Es liegen keine Erfahrungen zu Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) vor; Riociguat ist bei diesen Patienten kontraindiziert. Daten zur Pharmakokinetik zeigen, dass bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh B) eine höhere Riociguat-Exposition beobachtet wurde. Bei der individuellen Dosistitration ist besondere Vorsicht geboten.

Es liegen keine klinischen Erfahrungen zu Riociguat bei Patienten mit erhöhten Aminotransferasen der Leber (> 3 x obere Normgrenze (ONG)) oder erhöhtem direktem Bilirubin (> 2 x ONG) vor Behandlungsbeginn vor; Riociguat wird bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Schwangerschaft/Verhütung

Adempas® ist während der Schwangerschaft kontraindiziert. Frauen im gebärfähigen Alter müssen daher eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Monatliche Schwangerschaftstests werden empfohlen.

Raucher

Die Plasmakonzentrationen von Riociguat sind bei Rauchern niedriger als bei Nichtrauchern. Bei Patienten, die während der Behandlung mit Riociguat mit dem Rauchen beginnen oder aufhören, kann eine Dosisanpassung erforderlich sein.

Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln

- *Die gleichzeitige Anwendung von Riociguat mit Substanzen, die gleichzeitig mehrere über Cytochrom P450 (CYP)- und P-Glykoprotein (P-Gp)/Breast Cancer Resistance-Protein (BCRP)-vermittelte Abbauewege stark hemmen, wie Azol-Antimykotika (z. B. Ketoconazol, Posaconazol, Itraconazol) oder HIV-Protease-Inhibitoren (z. B. Ritonavir), führt zu einem deutlichen Anstieg der Riociguat-Exposition.*
- *Bei Patienten, die eine Therapie mit stabilen Dosen starker „Multi-Pathway-Inhibitoren“ für CYP-Proteine und P-Gp/BCRP erhalten, sollte vor der Verschreibung von Adempas® für jeden Patienten eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen. Um das Risiko einer Hypotonie zu verringern, sollte eine Dosisverringering in Betracht gezogen und der Patient auf Anzeichen und Symptome einer Hypotonie überwacht werden.*
- *Bei Patienten, die stabile Dosen von Adempas® erhalten, wird die Einleitung der Behandlung mit starken „Multi-Pathway-Inhibitoren“ für CYP-Proteine und P-Gp/BCRP nicht empfohlen, da aufgrund der begrenzten Daten keine Dosisempfehlung gegeben werden kann. Alternative Behandlungsmethoden sollten in Betracht gezogen werden.*
- *Die gleichzeitige Anwendung von Riociguat mit starken CYP1A1-Inhibitoren, wie dem Tyrosinkinase-Hemmer Erlotinib, und starken P-Gp/BCRP-Inhibitoren, wie dem Immunsuppressivum Ciclosporin A, kann die Riociguat-Exposition möglicherweise erhöhen. Diese Arzneimittel sollten mit Vorsicht angewendet werden. Der Blutdruck sollte überwacht und eine Verringerung der Riociguat-Dosis in Erwägung gezogen werden.*

Adempas® enthält Laktose

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Adempas® enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Anforderungen an die Diagnostik

Es ergeben sich keine über die o. g. hinausgehenden Anforderungen an die Diagnostik.

Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals

Die Behandlung sollte nur durch einen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Behandlung der CTEPH oder PAH hat.

Das medizinische Fachpersonal wird zur Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung über das nationale Meldesystem aufgefordert, um eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels zu ermöglichen.

Anforderungen an die Infrastruktur

Da Riociguat zur oralen Einnahme bestimmt ist, sind keine besonderen Anforderungen an die Infrastruktur der behandelnden Ärzte der Fach- und Gebrauchsinformation zu entnehmen (Bayer AG, 2019).

Anforderungen an die Behandlungsdauer

Riociguat ist zur dauerhaften Anwendung bestimmt.

Dosistitration

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 1 mg dreimal täglich für 2 Wochen. Die Tabletten sollten dreimal täglich im Abstand von etwa 6 bis 8 Stunden eingenommen werden.

Die Dosis sollte alle 2 Wochen um 0,5 mg dreimal täglich bis zu maximal 2,5 mg dreimal täglich erhöht werden, sofern der systolische Blutdruck ≥ 95 mmHg beträgt und der Patient keine Anzeichen oder Symptome einer Hypotonie aufweist. Bei einigen PAH-Patienten kann bei einer Dosis von 1,5 mg dreimal täglich möglicherweise ein angemessenes Ansprechen bezüglich der 6-Minuten-Gehstrecke (6MWD) erreicht werden. Fällt der systolische Blutdruck unter 95 mmHg, sollte die Dosis beibehalten werden, sofern der Patient keine Anzeichen oder Symptome einer Hypotonie aufweist. Wenn der systolische Blutdruck während der Titrationsphase unter 95 mmHg fällt und der Patient zudem Anzeichen oder Symptome einer Hypotonie aufweist, sollte die zu diesem Zeitpunkt gegebene Dosis um 0,5 mg dreimal täglich verringert werden.

Erhaltungsdosis

Die individuell eingestellte Dosis sollte beibehalten werden, sofern keine Anzeichen und Symptome einer Hypotonie auftreten. Die tägliche maximale Gesamtdosis beträgt 7,5 mg, das heißt 2,5 mg dreimal täglich. Wird eine Dosis ausgelassen, sollte die Behandlung mit der nächsten Dosis wie geplant fortgesetzt werden.

Bei einer Unverträglichkeit sollte jederzeit eine Dosisverringering in Betracht gezogen werden.

Absetzen der Behandlung

Falls die Behandlung für 3 Tage oder länger unterbrochen werden muss, sollte die Behandlung erneut mit 1 mg dreimal täglich für 2 Wochen begonnen und nach demselben Dosistitrationsschema wie oben beschrieben fortgesetzt werden.

Umstellungen zwischen Phosphodiesterase-5- (PDE-5)-Hemmern und Riociguat

Sildenafil muss mindestens 24 Stunden vor der Anwendung von Riociguat abgesetzt werden. Tadalafil muss mindestens 48 Stunden vor der Anwendung von Riociguat abgesetzt werden. Riociguat muss mindestens 24 Stunden vor der Anwendung eines PDE-5-Hemmers abgesetzt werden. Es wird empfohlen, nach jeder Umstellung auf Anzeichen und Symptome einer Hypotonie zu achten.

Spezielle Patientengruppen

Die individuelle Dosistitration zu Behandlungsbeginn ermöglicht eine Anpassung der Dosis an die spezifische Situation des Patienten.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (65 Jahre oder älter) besteht ein erhöhtes Hypotonierisiko, demzufolge ist bei der individuellen Dosistitration besondere Vorsicht geboten.

Leberfunktionsstörung

Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (ChildPugh C) wurden nicht untersucht, daher ist die Anwendung von Adempas® bei diesen Patienten kontraindiziert. Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (ChildPugh B) wiesen eine höhere Arzneimittel-Exposition auf. Bei der individuellen Dosistitration ist besondere Vorsicht geboten.

Nierenfunktionsstörung

Es liegen nur wenige Daten über Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) vor und Daten über Dialysepatienten sind nicht vorhanden. Daher wird die Anwendung von Adempas® bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Patienten mit leichter und mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 80-30 ml/min) wiesen eine höhere Arzneimittel-Exposition auf. Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung besteht ein erhöhtes Hypotonierisiko, daher ist bei der individuellen Dosistitration besondere Vorsicht geboten.

Patienten, die stabile Dosen starker „Multi-Pathway-Inhibitoren“ für Cytochrom P450 (CYP)-Proteine und das P-Glykoprotein (P-Gp)/Breast Cancer Resistance-Protein (BCRP) erhalten

Bei Beginn der Behandlung mit Adempas® bei Patienten, die eine Therapie mit stabilen Dosen starker „Multi-Pathway-Inhibitoren“ für CYP-Proteine und P-Gp/BCRP, wie Azol-Antimykotika (z. B. Ketoconazol, Posaconazol, Itraconazol) oder HIV-Protease-Inhibitoren (z. B. Ritonavir) erhalten, sollte eine Anfangsdosis von 0,5 mg dreimal täglich in Betracht gezogen werden, um das Risiko einer Hypotonie zu verringern. Bei Beginn und während der Behandlung sollte der Patient auf Anzeichen und Symptome einer Hypotonie überwacht werden. Bei Patienten, die mit Riociguat-Dosen von 1,0 mg oder mehr behandelt werden, sollte eine Dosisverringerng in Betracht gezogen werden, wenn der Patient Anzeichen oder Symptome einer Hypotonie entwickelt.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Riociguat bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine klinischen Daten vor. Präklinische Daten zeigen eine unerwünschte Wirkung auf das Knochenwachstum. Bis zum Vorliegen weiterer Informationen zur Bedeutung dieser Befunde sollte die Anwendung von Riociguat bei Kindern und sich im Wachstum befindlichen Jugendlichen vermieden werden.

Raucher

Raucher sollten aufgrund des Risikos eines geringeren Ansprechens angewiesen werden, mit dem Rauchen aufzuhören. Die Plasmakonzentrationen von Riociguat sind bei Rauchern niedriger als bei Nichtrauchern. Eine Dosiserhöhung bis zur maximalen Tagesdosis von 2,5 mg dreimal täglich kann bei Patienten, die rauchen oder während der Behandlung mit dem Rauchen beginnen, erforderlich sein.

Eine Dosisverringerng kann bei Patienten, die mit dem Rauchen aufhören, erforderlich sein.

Notwendigkeit kurz- oder langfristiger Überwachungsmaßnahmen

Die Behandlung sollte nur durch einen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Behandlung der CTEPH oder PAH hat.

Bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie besteht die erhöhte Wahrscheinlichkeit einer Blutung im Bereich der Atemwege, insbesondere bei Patienten, die eine Therapie mit Antikoagulanzen erhalten. Eine sorgfältige Überwachung von Patienten, die entsprechend der üblichen medizinischen Praxis antikoaguliert werden, wird empfohlen.

Im Falle einer Blutung im Bereich der Atemwege sollte der verschreibende Arzt regelmäßig eine Nutzen-Risiko-Analyse hinsichtlich der Fortsetzung der Behandlung durchführen.

Die gleichzeitige Anwendung von Riociguat mit starken CYP1A1-Inhibitoren, wie dem Tyrosinkinase-Hemmer Erlotinib, und starken P-Glykoprotein (P-Gp)/Breast Cancer Resistance-Protein (BCRP)-Inhibitoren, wie dem Immunsuppressivum Ciclosporin A, kann die Riociguat-Exposition möglicherweise erhöhen. Diese Arzneimittel sollten mit Vorsicht angewendet werden. Der Blutdruck sollte überwacht und eine Verringerung der Riociguat-Dosis in Erwägung gezogen werden.

Anforderungen an die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen

Aus der Fach- und Gebrauchsinformation ergeben sich keine speziellen Anforderungen an die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen (Bayer AG, 2019).

Interaktionen mit anderen Arzneimitteln und Lebensmitteln

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Nitrate

In einer klinischen Studie potenzierte die höchste Riociguat-Dosis (2,5 mg Tabletten dreimal täglich) die blutdrucksenkende Wirkung von Nitroglycerin (0,4 mg), das 4 und 8 Stunden nach der Riociguat-Einnahme sublingual gegeben wurde. Daher ist die gleichzeitige Anwendung von Riociguat mit Nitraten oder Stickstoffmonoxid-Donatoren (wie z. B. Amylnitrit) in jeglicher Form, einschließlich bestimmter Drogen, sog. „Poppers“, kontraindiziert.

PDE-5-Hemmer

Präklinische Studien an Tiermodellen zeigten eine additive systemische blutdrucksenkende Wirkung, wenn Riociguat entweder mit Sildenafil oder Vardenafil kombiniert wurde. Bei steigenden Dosen wurden in einigen Fällen über die additive Wirkung hinausgehende Effekte auf den systemischen Blutdruck beobachtet.

In einer explorativen Studie zu Wechselwirkungen mit 7 PAH-Patienten, die bereits dauerhaft mit Sildenafil behandelt wurden (20 mg dreimal täglich), zeigten Einzeldosen von Riociguat (0,5 mg gefolgt von 1 mg) additive hämodynamische Wirkungen. Riociguat-Dosen über 1 mg wurden in dieser Studie nicht untersucht.

In einer 12-wöchigen Kombinationsstudie wurden 18 PAH-Patienten dauerhaft mit Sildenafil (20 mg dreimal täglich) und Riociguat (1,0 mg bis 2,5 mg dreimal täglich) oder mit Sildenafil allein behandelt. Im (unkontrollierten) Studienteil, der die

Langzeitbeobachtung umfasste, führte die gleichzeitige Anwendung von Sildenafil und Riociguat zu einer hohen Rate von Studienabbrüchen, die in den meisten Fällen durch eine Hypotonie begründet waren. Es gab keine Hinweise auf eine vorteilhafte klinische Wirkung dieser Kombination in der untersuchten Population.

Die gleichzeitige Anwendung von Riociguat mit PDE-5-Hemmern (wie z. B. Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil) ist kontraindiziert.

RESPITE war eine 24wöchige, unkontrollierte Studie zur Untersuchung der Umstellung von PDE-5-Hemmern auf Riociguat bei 61 erwachsenen PAH Patienten, die stabil auf PDE-5-Hemmer eingestellt waren. Alle Patienten gehörten der WHO-Funktionsklasse III an und 82 % erhielten eine Hintergrundtherapie mit einem Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA). Für die Umstellung von PDE-5-Hemmern zu Riociguat betrug die mediane behandlungsfreie Zeit für Sildenafil 1 Tag und für Tadalafil 3 Tage. Insgesamt war das in der Studie beobachtete Sicherheitsprofil mit dem der pivotalen Studien vergleichbar, während der Umstellung wurden keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse berichtet. Bei 6 Patienten (10 %) wurde mindestens ein Ereignis mit Verschlechterung des klinischen Zustands beobachtet, einschließlich zweier Todesfälle, die nicht mit der Studienmedikation in Zusammenhang standen. Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert deuteten auf positive Effekte bei ausgewählten Patienten hin, z. B. Verbesserung der 6MWD (+31 m), der Konzentrationen des Nterminalen Prohormons des natriuretischen Peptids vom Typ B (NTproBNP) (347 pg/ml) sowie der WHO-Funktionsklassen I/II/III/IV, % (2/52/46/0) und des Herzindex (+0,3 l/min/m²).

Warfarin/Phenprocoumon

Die gleichzeitige Behandlung mit Riociguat und Warfarin führte zu keiner Veränderung der durch das Antikoagulans beeinflussten Prothrombinzeit. Bei der gleichzeitigen Anwendung von Riociguat mit anderen Cumarin-Derivaten (z. B. Phenprocoumon) wird ebenfalls von keiner Änderung der Prothrombinzeit ausgegangen.

In vivo wurde gezeigt, dass es zu keinen pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Riociguat und dem CYP2C9-Substrat Warfarin kommt.

Acetylsalicylsäure

Riociguat hatte bei Menschen weder zusätzlichen Einfluss auf die durch Acetylsalicylsäure verlängerte Blutungszeit, noch beeinträchtigte es die Thrombozytenaggregation.

Wirkungen anderer Substanzen auf Riociguat

Die Elimination von Riociguat erfolgt hauptsächlich durch Cytochrom P450 (CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5, CYP2J2) vermittelte oxidative Verstoffwechslung, direkte

biliäre/fäkale Ausscheidung von unverändertem Riociguat sowie renale Ausscheidung von unverändertem Riociguat durch glomeruläre Filtration.

Gleichzeitige Anwendung mit starken „Multi-Pathway-Inhibitoren“ für Cytochrom P450 (CYP)-Proteine und das P-Glykoprotein (P-Gp)/Breast Cancer Resistance-Protein (BCRP)

Hochaktive antiretrovirale Therapie (HAART)

Abacavir, Rilpivirin, Efavirenz, Ritonavir, Cobicistat und Elvitegravir hemmen in vitro CYP1A1 und den Stoffwechsel von Riociguat in der aufgelisteten Reihenfolge, mit Abacavir als stärkstem Inhibitor. Cobicistat, Ritonavir, Atazanavir und Darunavir werden zusätzlich als CYP3A-Inhibitor eingestuft. Darüber hinaus zeigte Ritonavir eine Hemmung von P-Gp.

Die Auswirkungen von HAART (einschließlich verschiedener Kombinationen von Abacavir, Atazanavir, Cobicistat, Darunavir, Dolutegravir, Efavirenz, Elvitegravir, Emtricitabin, Lamivudin, Rilpivirin, Ritonavir und Tenofovir) auf die Riociguat-Exposition wurden in einer speziellen Studie an HIV-Patienten untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von HAART-Kombinationen führte zu einem Anstieg der mittleren AUC von Riociguat auf bis zu etwa 160 % und einem Anstieg der mittleren C_{max} um circa 20 %. Das bei HIV-Patienten beobachtete Sicherheitsprofil bei Einnahme einer Einzeldosis von 0,5 mg Riociguat zusammen mit verschiedenen Kombinationen von HIV-Medikamenten, die in der HAART verwendet werden, war im Allgemeinen mit anderen Patientengruppen vergleichbar.

Um das Risiko einer Hypotonie bei Beginn der Behandlung mit Adempas® bei Patienten zu verringern, die stabile Dosen starker „Multi-Pathway-Inhibitoren“ für CYP-Proteine (insbesondere CYP1A1 und CYP3A4) und P-Gp/BCRP, z. B. die in HAART verwendeten, sollte eine verringerte Anfangsdosis in Betracht gezogen werden. Es wird empfohlen, diese Patienten auf Anzeichen und Symptome einer Hypotonie zu überwachen.

Antimykotika

Ketoconazol, das als starker Inhibitor von CYP3A4 und P-Gp eingestuft wird, hat sich in vitro als „Multi-Pathway-Inhibitor“ für CYP-Proteine und P-Gp/BCRP mit Auswirkungen auf den Stoffwechsel und die Ausscheidung von Riociguat erwiesen. Die gleichzeitige Anwendung von 400 mg Ketoconazol einmal täglich führte zu einem Anstieg der mittleren AUC von Riociguat um 150 % (bis zu einem Bereich von 370 %) und einem Anstieg der mittleren C_{max} um 46 %. Die terminale Halbwertszeit erhöhte sich von 7,3 auf 9,2 Stunden und die Gesamtkörperclearance verringerte sich von 6,1 auf 2,4 l/h.

Um das Risiko einer Hypotonie bei Beginn der Behandlung mit Adempas® bei Patienten zu verringern, die stabile Dosen starker „Multi-Pathway-Inhibitoren“ für CYP-Proteine (insbesondere CYP1A1 und CYP3A4) und P-Gp/BCRP, z. B. Ketoconazol, Posaconazol oder Itraconazol, erhalten, sollte eine verringerte Anfangsdosis in Betracht gezogen

werden. Es wird empfohlen, diese Patienten auf Anzeichen und Symptome einer Hypotonie zu überwachen.

Gleichzeitige Anwendung mit anderen Inhibitoren für CYP-Proteine und P-Gp/BCRP

Arzneimittel, die starke P-Gp/BCRP-Inhibitoren sind, wie z. B. das Immunsuppressivum Ciclosporin A, sollten mit Vorsicht angewendet werden.

Inhibitoren der UDP-Glykosyltransferasen (UGT) 1A1 und 1A9 können möglicherweise die Exposition des Riociguat-Metaboliten M-1, der pharmakologisch aktiv ist (pharmakologische Aktivität: 1/10 bis 1/3 von Riociguat), erhöhen. Bei gleichzeitiger Anwendung dieser Substanzen ist die Empfehlung zur Dosistitration zu beachten.

Von den in vitro untersuchten rekombinanten CYP-Isoformen katalysierte CYP1A1 die Bildung des Hauptmetaboliten von Riociguat am wirksamsten. Die Klasse der Tyrosinkinase-Hemmer wurde als potente Inhibitoren von CYP1A1 identifiziert, wobei Erlotinib und Gefitinib in vitro die stärkste Hemmwirkung aufwiesen. Arzneimittel-Wechselwirkungen durch Hemmung von CYP1A1 können daher zu einer erhöhten Riociguat-Exposition führen, insbesondere bei Rauchern. Starke CYP1A1-Inhibitoren sollten mit Vorsicht angewendet werden.

Gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die den gastralen pH-Wert erhöhen

Riociguat zeigt bei neutralem pH eine verringerte Löslichkeit im Vergleich zu saurem Medium. Die gleichzeitige Behandlung mit Arzneimitteln, die den pH-Wert des oberen Gastrointestinaltraktes erhöhen, kann möglicherweise zu einer niedrigeren oralen Bioverfügbarkeit führen.

Die gleichzeitige Anwendung des Antazidums Aluminiumhydroxid/Magnesiumhydroxid verringerte die mittlere AUC von Riociguat um 34 % und die mittlere C_{max} um 56 %. Antazida sollten mindestens 2 Stunden vor oder 1 Stunde nach Riociguat eingenommen werden.

Gleichzeitige Anwendung mit CYP3A4-Induktoren

Bosentan, bekannt als ein mittelstarker CYP3A4-Induktor, führte zu einer Verringerung der Steady-State-Konzentrationen von Riociguat im Plasma um 27 % bei Patienten mit PAH. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Bosentan ist die Empfehlung zur Dosistitration zu beachten.

Die gleichzeitige Anwendung von Riociguat mit starken CYP3A4-Induktoren (z. B. Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital oder Johanniskraut) kann möglicherweise auch zu einer verringerten Plasmakonzentration von Riociguat führen. Bei gleichzeitiger

Anwendung mit starken CYP3A4-Induktoren ist die Empfehlung zur Dosisreduzierung zu beachten.

Rauchen

Bei Rauchern ist die Riociguat-Exposition um 50-60 % verringert. Patienten wird daher geraten, mit dem Rauchen aufzuhören.

Wirkungen von Riociguat auf andere Substanzen

Riociguat und sein Hauptmetabolit sind in vitro starke CYP1A1-Inhibitoren. Daher können bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die hauptsächlich durch CYP1A1-vermittelte Biotransformation eliminiert werden, wie z. B. Erlotinib oder Granisetron, klinisch relevante Wechselwirkungen zwischen den Arzneimitteln nicht ausgeschlossen werden.

Riociguat und sein Hauptmetabolit haben in therapeutischen Plasmakonzentrationen in vitro weder eine hemmende noch induzierende Wirkung auf die wichtigsten CYP-Isoformen (einschließlich CYP3A4) oder Transporter (z. B. P-Gp/BCRP).

Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln

Die Tabletten können im Allgemeinen zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Für Patienten mit Neigung zu Hypotonie werden als Vorsichtsmaßnahme Wechsel zwischen einer Adempas®-Einnahme zu den Mahlzeiten und unabhängig von den Mahlzeiten nicht empfohlen, da die Plasmaspitzenkonzentrationen von Riociguat nach Mahlzeiten-unabhängiger Einnahme erhöht sind im Vergleich zu einer Einnahme zu den Mahlzeiten.

Die absolute Bioverfügbarkeit von Riociguat ist hoch (94 %). Riociguat wird rasch resorbiert, wobei maximale Konzentrationen (C_{max}) 1-1,5 Stunden nach Tabletteneinnahme erreicht werden. Die gleichzeitige Einnahme mit Nahrungsmitteln verringerte die AUC von Riociguat leicht, C_{max} wurde um 35 % reduziert.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen als zuvor beschrieben.“

5 Literatur

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

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 09.08.2019 [Zugriff: 18.10.2019]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, Hoepfer MM, Jansa P, Kim NH et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369(4): 319-329.
3. Simonneau G, D'Armini AM, Ghofrani HA, Grimminger F, Hoepfer MM, Jansa P et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a long-term extension study (CHEST-2). *Eur Respir J* 2015; 45(5): 1293-1302.
4. MSD. Adempas 0,5 mg/-1 mg/-1,5 mg/-2 mg/-2,5 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 02.2019 [Zugriff: 15.04.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
5. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on the clinical investigations of medicinal products for the treatment of pulmonary arterial hypertension [online]. 2009 [Zugriff: 10.02.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigations-medicinal-products-treatment-pulmonary-arterial-hypertension_en.pdf.
6. Gomez A, Bialostozky D, Zajarias A, Santos E, Palomar A, Martinez ML et al. Right ventricular ischemia in patients with primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38(4): 1137-1142.
7. Galie N, Saia F, Palazzini M, Manes A, Russo V, Bacchi Reggiani ML et al. Left main coronary artery compression in patients with pulmonary arterial hypertension and angina. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69(23): 2808-2817.
8. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK: Langfassung; Version 1 [online]. 04.2019 [Zugriff: 15.04.2020]. URL: <https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/khk/khk-5aufl-vers1-lang.pdf>.
9. Grunig E, Eichstaedt C, Barbera JA, Benjamin N, Blanco I, Bossone E et al. ERS statement on exercise training and rehabilitation in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019; 53(2): 1800332.
10. Wilkens H, Konstantinides S, Lang IM, Bunck AC, Gerges M, Gerhardt F et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol* 2018; 272(Suppl): 69-78.

11. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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]. 2014 [Zugriff: 10.02.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2076/2014-10-16_AM-RL-XII_Riociguat_2014-05-01-D-103_BAnz.pdf.

12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Riociguat: Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V; Dossierbewertung; Auftrag G14-02 [online]. 08.07.2014 [Zugriff: 18.05.2020]. (IQWiG-Berichte; Band 228). URL: https://www.iqwig.de/download/G14-02_Riociguat_Bewertung-35a-Abs1-Satz10-SGB-V.pdf.