

## **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 Sozialgesetzbuch (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 bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) der Weltgesundheitsorganisation(WHO)-Funktionsklassen II bis III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit im Vergleich mit einer patientenindividuell optimierten medikamentösen Therapie als zweckmäßiger Vergleichstherapie. Riociguat kann als Monotherapie oder in Kombination mit Endothelin-Rezeptorantagonisten (ERAs) eingesetzt werden.

Für die Nutzenbewertung ergibt sich 1 Fragestellung, für die der G-BA die in Tabelle 2 dargestellte Vergleichstherapie festgelegt hat.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Riociguat (als Monotherapie oder in Kombination mit ERAs)

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
erwachsene Patientinnen und Patienten mit PAH der WHO-Funktionsklassen II bis III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit	patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapien und des Gesundheitszustands, unter Berücksichtigung folgender Therapien <sup>b</sup> : <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ERAs (Ambrisentan, Bosentan, Macitentan)</li> <li>▪ PDE-5-Inhibitoren (Sildenafil, Tadalafil)</li> <li>▪ Prostazyklin-Analoga (Iloprost)<sup>c</sup></li> <li>▪ selektive Prostazyklin-Rezeptoragonisten (Selexipag)</li> </ul>
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Im Rahmen der patientenindividuellen Therapie ist die Zulassung der jeweiligen Arzneistoffe gemäß Fachinformation zu berücksichtigen. Daraus folgt beispielsweise, dass Patientinnen und Patienten, die bereits mit einem PDE-5-Inhibitor therapiert werden, nicht für eine zeitgleiche Therapie mit Riociguat infrage kommen. (FI Adempas: Die gleichzeitige Anwendung von Riociguat mit PDE-5-Hemmern [wie z. B. Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil] ist kontraindiziert.)</p> <p>c. Die ausschließlich parenteral zu verabreichenden Prostazyklin-Analoga Treprostinil und Epoprostenol sind zwar für die WHO-/NYHA-Klasse III zugelassen, jedoch wird davon ausgegangen, dass die kontinuierliche, subkutane oder intravenöse Anwendung von Prostazyklin-Analoga in der Regel erst bei einer fortgeschrittenen Krankheit eingesetzt wird, sodass diese Option nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen wird.</p> <p>ERA: Endothelin-Rezeptorantagonist; FI: Fachinformation; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NYHA: New York Heart Association; PAH: pulmonal arterielle Hypertonie; PDE: Phosphodiesterase; pU: pharmazeutischer Unternehmer, WHO: Weltgesundheitsorganisation</p>	

Der pU folgt bei seiner 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 (PATENT-1) identifiziert und schließt diese Studie in seine Nutzenbewertung ein. Zudem zieht der pU unterstützend die zugehörige 1-armige Verlängerungsstudie PATENT-2 heran.

### *PATENT-1*

Die Studie PATENT-1 ist eine doppelblinde RCT, die Riociguat mit Placebo bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einer PAH vergleicht und eine Beobachtungsdauer von 12 Wochen hat. Die Patientenpopulation entspricht dem Anwendungsgebiet von Riociguat gemäß der Fachinformation. Die Studie hat 3 Arme mit einer 4:2:1 Randomisierung:

- 1) Riociguat 1,0 bis 2,5 mg (n = 254)

- 2) Placebo (n = 126)
- 3) Riociguat 1,0 bis 1,5 mg (n = 64)

Im 1. Arm (1,0 bis 2,5 mg) wurde Riociguat zulassungskonform verabreicht, was eine 8-wöchige Titrationsphase bis zur patientenindividuellen optimalen Dosis beinhaltet. Im Kontrollarm wurde entsprechend eine Scheintitration mit Placebo vorgenommen. Im 3. Studienarm wurde auch eine Titrationsphase durchgeführt, allerdings betrug die maximale Dosierung hier nur 1,5 mg. Im Anschluss an die Titrationsphase erfolgte in allen 3 Studienarmen eine 4-wöchige Erhaltungsphase mit konstanter Dosierung.

Primärer Endpunkt der Studie war die 6-Minuten-Gehstrecke (6 Minute Walking Distance) nach 12 Wochen.

#### *PATENT-2*

Die Studie PATENT-2 ist eine 1-armige Extensionsstudie zu PATENT-1. Die Patientinnen und Patienten aus dem 2. Arm (Placebo) bzw. aus dem 3. Arm (Riociguat 1,0 bis 1,5) der Studie PATENT-1 wurden im Laufe von 8 Wochen verblindet auf eine Erhaltungstherapie mit einer patientenindividuell optimalen Dosis (bis maximal 2,5 mg) Riociguat umgestellt. Der pU verwendet auf PATENT-2 basierende ergänzende Analysen, um die Robustheit der Ergebnisse aus PATENT-1 zu untersuchen.

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

#### ***Fehlende Eignung der vom pU vorgelegten Daten für die Nutzenbewertung***

##### *Studiendauer der Studie PATENT-1 nicht ausreichend*

Die Studie PATENT-1 ist aufgrund der kurzen Beobachtungsdauer von nur 12 Wochen für die Nutzenbewertung nicht geeignet. Bei der pulmonal arteriellen Hypertonie handelt es sich um eine chronische Erkrankung, die eine lebenslange Behandlung erfordert. Folglich sind für Aussagen zum Zusatznutzen Langzeitstudien erforderlich, da nicht nur kurzfristige Effekte, sondern insbesondere Langzeiteffekte von Interesse sind. Dies betrifft nicht nur Aussagen zu Nutzenendpunkten, sondern auch Schadenendpunkte, da sich unerwünschte Ereignisse eventuell erst mit einer längeren Einnahme des Arzneimittels zeigen könnten. Für die Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet sind für die Gegenüberstellung von Nutzen und Schaden Studien von mindestens 24 Wochen notwendig.

##### *Zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie PATENT-1 nicht umgesetzt*

In die Studie wurden symptomatische und behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten konnten sowohl therapienaiv als auch vorbehandelt (jeweils etwa 50 % im 1. Riociguat-Arm und im Placeboarm) sein. Eine patientenindividuelle Optimierung der medikamentösen Therapie erfolgte im Kontrollarm nicht.

Die Teilpopulation der therapienaiven Patientinnen und Patienten erhielt in der Studie PATENT-1 im Kontrollarm lediglich ein Placebo und keinerlei spezifische medikamentöse Therapie der PAH. Es fand somit weder zu Studienbeginn noch im weiteren Verlauf der Studie eine patientenindividuelle Optimierung der Therapie statt. Somit ist für diese Teilpopulation die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt.

In die Studie wurden außerdem vorbehandelte Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die mit einem Endothelin-Rezeptorantagonisten (ERA) oder einem Prostazyklin-Analagon stabil eingestellt waren. Die vorbehandelten Patientinnen und Patienten führten im Kontrollarm diese Monotherapie unverändert fort, d. h. eine ggf. notwendige Eskalation (Wechsel oder Hinzufügen eines Wirkstoffs oder Dosierungsänderung) erfolgte im Kontrollarm nicht. Somit fand auch bei der Teilpopulation der vorbehandelten Patientinnen und Patienten keine patientenindividuelle Optimierung der Therapie statt. Darüber hinaus waren nur 2 der 4 vom G-BA aufgeführten Wirkstoffklassen erlaubt. Somit ist insgesamt auch für diese Teilpopulation die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt.

Abgesehen von der zuvor beschriebenen fehlenden Eignung der Studie PATENT-1 aufgrund der Studiendauer und der nicht umgesetzten zweckmäßigen Vergleichstherapie ist der 3. Arm in der Studie PATENT-1 nicht relevant, da die Dosierung von 1,5 mg nicht vollumfänglich der Zulassung entspricht und die Behandlung mit Riociguat unterdosierte sein könnte.

#### *Relevanz der Studie PATENT-2*

Die 1-armige Studie PATENT-2 ist aufgrund des fehlenden Kontrollarms nicht für die Nutzenbewertung relevant, da hier kein Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegt. Die auf PATENT-2 basierenden und ergänzend vorgelegten Robustheitsanalysen sind bezüglich möglicher Therapieeffekte jenseits von 12 Wochen nicht aussagekräftig, zudem legt der pU diese Analysen nur selektiv vor.

#### *Konsequenz für die Bewertung*

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Riociguat im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit PAH der WHO-Funktionsklassen II bis III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit 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 als Monotherapie oder in Kombination mit ERAs.

Tabelle 3: Riociguat (als Monotherapie oder in Kombination mit ERAs) – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit PAH der WHO-Funktionsklassen II bis III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit	patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapien und des Gesundheitszustands, unter Berücksichtigung folgender Therapien: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ERAs (Ambrisentan, Bosentan, Macitentan)</li> <li>▪ PDE-5-Inhibitoren (Sildenafil, Tadalafil)</li> <li>▪ Prostazyklin-Analoga (Iloprost)</li> <li>▪ selektive Prostazyklin-Rezeptoragonisten (Selexipag)</li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. ERA: Endothelin-Rezeptorantagonist; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PAH: pulmonal arterielle Hypertonie; PDE: Phosphodiesterase; pU: pharmazeutischer Unternehmer, WHO: Weltgesundheitsorganisation		

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.