

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 ≥ 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 ^a
Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 50 kg mit PAH der WHO-Funktionsklassen II bis III ^{b, c}	patientenindividuelle Therapie ^{d, e, f} unter Berücksichtigung insbesondere der Vortherapien, des Schweregrades und der Grunderkrankungen unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> ▪ Endothelin-Rezeptorantagonisten: Bosentan, Ambrisentan ▪ Phosphodiesterase-5-Hemmer: Sildenafil, Tadalafil
<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 ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 50 kg mit PAH der WHO-Funktionsklassen II bis III ^{b,c}	patientenindividuelle Therapie ^{d,e,f} unter Berücksichtigung insbesondere der Vortherapien, des Schweregrades und der Grunderkrankungen unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> ▪ Endothelin-Rezeptorantagonisten: Bosentan, Ambrisentan ▪ Phosphodiesterase-5-Hemmer: Sildenafil, Tadalafil 	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.