



IQWiG-Berichte – Nr. 929

Riociguat
(pulmonal arterielle
Hypertonie) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A20-31
Version: 1.0
Stand: 10.06.2020

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Riociguat (pulmonal arterielle Hypertonie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

17.03.2020

Interne Auftragsnummer

A20-31

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

- Anne-Kathrin Petri
- Nadia Abu Rajab
- Tatjana Hermanns
- Florina Kerekes
- Matthias Maiworm
- Daniela Preukschat
- Min Ripoll
- Beate Wieseler

Schlagwörter: Riociguat, Pulmonale Arterielle Hypertonie, Nutzenbewertung

Keywords: Riociguat, Pulmonary Arterial Hypertension, 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	8
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	8
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	14
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	14
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	16
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)	16
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	16
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	16
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	16
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	17
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)	17
3.2.1 Behandlungsdauer	17
3.2.2 Verbrauch	17
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	18
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	18
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	18
3.2.6 Versorgungsanteile	19
3.3 Konsequenzen für die Bewertung	19
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung	20
4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete	20
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	20

4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	21
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	22
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	23
5	Literatur	36

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Riociguat	4
Tabelle 3: Riociguat (als Monotherapie oder in Kombination mit ERAs) – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	7
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Riociguat (als Monotherapie oder in Kombination mit ERAs).....	8
Tabelle 5: Riociguat (als Monotherapie oder in Kombination mit ERAs) – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	14
Tabelle 6: Riociguat (als Monotherapie oder in Kombination mit ERAs) – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	20
Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	21
Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient.....	22

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
ERA	Endothelin-Rezeptorantagonist
ERS	European Respiratory Society
ESC	European Society of Cardiology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
PAH	pulmonal arterielle Hypertonie
PDE	Phosphodiesterase
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
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 B, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 B, 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 B (Abschnitt 3.1) und Modul 4 B 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 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 ^a
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 ^b : <ul style="list-style-type: none"> ▪ ERAs (Ambrisentan, Bosentan, Macitentan) ▪ PDE-5-Inhibitoren (Sildenafil, Tadalafil) ▪ Prostazyklin-Analoga (Iloprost)^c ▪ selektive Prostazyklin-Rezeptoragonisten (Selexipag)
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. 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.) 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. 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	

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-Analogen 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 ^a	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"> ▪ ERAs (Ambrisentan, Bosentan, Macitentan) ▪ PDE-5-Inhibitoren (Sildenafil, Tadalafil) ▪ Prostazyklin-Analoga (Iloprost) ▪ selektive Prostazyklin-Rezeptoragonisten (Selexipag) 	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.

2.2 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 4 dargestellte Vergleichstherapie festgelegt hat.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Riociguat (als Monotherapie oder in Kombination mit ERAs)

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
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 ^b : <ul style="list-style-type: none"> ▪ ERAs (Ambrisentan, Bosentan, Macitentan) ▪ PDE-5-Inhibitoren (Sildenafil, Tadalafil) ▪ Prostazyklin-Analoga (Iloprost)^c ▪ selektive Prostazyklin-Rezeptoragonisten (Selexipag)
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. 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 PDE5-Hemmern [wie z. B. Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil] ist kontraindiziert.) 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.	
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	

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.

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 zur zweckmäßigen Vergleichstherapie 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 (PATENT-1) [2] identifiziert und schließt diese Studie in seine Nutzenbewertung ein. Zudem zieht der pU unterstützend die zugehörige 1-armige Verlängerungsstudie PATENT-2 [3] 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 [4]. 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. Die Anfangsdosis von Riociguat betrug 1 mg 3-mal täglich. In einer 8-wöchigen Titrationsphase wurden alle 2 Wochen Dosiserhöhungen von je 0,5 mg vorgenommen, bis die optimale Dosis für die Patientinnen und Patienten erreicht wurde. Die maximale Dosierung betrug 2,5 mg 3-mal täglich. 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, danach erfolgten Scheintitrationen mit Placebo. Im

Anschluss an die Titrationsphase erfolgte in allen 3 Studienarmen eine 4-wöchige Erhaltungsphase mit konstanter Dosierung. Eine Dosisreduktion aufgrund unerwünschter Ereignisse wie z. B. Hypotonie war jedoch erlaubt.

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

PATENT-2

Die Studie PATENT-2 ist eine Extensionsstudie zu PATENT-1. Die Patientinnen und Patienten aus dem 2. Arm (Placebo) bzw. aus dem 3. Arm (Riociguat 1,0 bis 1,5 mg) der Studie PATENT-1 wurden im Laufe von 8 Wochen auf eine Erhaltungstherapie mit einer patientenindividuell optimalen Dosis (bis maximal 2,5 mg) Riociguat umgestellt. Im Anschluss erfolgte die Entblindung. An der Studie PATENT-2 nahmen 90,9 % (N = 231) der Patientinnen und Patienten des 1. Riociguat-Arms und 86,5 % des Placeboarms (N = 109) teil. Die Studienteilnahme und somit die Behandlung innerhalb der Studie erfolgte bis zur Markteinführung von Riociguat in den jeweiligen Staaten.

Der pU nutzt Ergebnisse der Studie PATENT-2 zum Zeitpunkt 24 Wochen nach Randomisierung, um die 12-Wochen-Daten aus PATENT-1 zu bestätigen. 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 12 Wochen auch nach 24 Wochen bestätigt werden konnte; für alle Patientinnen und Patienten des Kontrollarms mit Response zu Woche 12 wird auch zu Woche 24 eine Response angenommen.
 - b) Schadenendpunkte: Es wird angenommen, dass in der Placebogruppe zwischen Woche 12 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 12 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 12 Wochen (in der RCT PATENT-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, allerdings nicht für weitere spezifische UEs.

Darüber hinaus stellt der pU ergänzend die 24-Monats-Ergebnisse aus PATENT-2 dar, dies jedoch ebenfalls nicht für weitere spezifische UEs.

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 UEs eventuell erst mit einer längeren Einnahme des Arzneimittels zeigen könnten.

Der pU gibt in Modul 4 B an, dass in der Richtlinie der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency [EMA]) zu pulmonal arterieller Hypertonie [5] bei Verwendung eines Belastungstests (z. B. körperliche Leistungsfähigkeit) eine Behandlungsdauer von 3 bis 6 Monaten empfohlen sei. Der Argumentation des pU wird nicht zugestimmt. Für die Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet sind für die Gegenüberstellung von Nutzen und Schaden Studien von mindestens 24 Wochen notwendig. Darüber hinaus ist zu bedenken, dass in der Studie PATENT-1 in den ersten 8 Wochen eine Titrationsphase bis zur patientenindividuellen, optimalen Dosierung erfolgte. Die Behandlungsdauer mit der optimalen Dosierung betrug demnach nur 4 Wochen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie PATENT-1 nicht umgesetzt

In die Studie PATENT-1 wurden symptomatische und behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten eingeschlossen. Etwa die Hälfte der Patientinnen und Patienten (55,5 % im 1. Riociguat-Arm vs. 48,4 % im Placeboarm) hatten zu Studienbeginn eine WHO-Funktionsklasse von III oder IV. Ebenso hatten 54,7 % der Patientinnen und Patienten im 1. Riociguat-Arm sowie 42,1 % im Placeboarm einen Ausgangswert von unter 380 m bei der 6-Minuten-Gehstrecke. Damit haben diese Patientinnen und Patienten den Status eines intermediären oder sogar hohen Risikos. Das übergeordnete Behandlungsziel ist jedoch bei Patientinnen und Patienten mit PAH das Erreichen eines Niedrig-Risiko-Status [6,7]. Dieses war für einen Großteil der Patientenpopulation zu Studienbeginn nicht erreicht, d. h. es bestand Behandlungsbedarf.

Die Patientinnen und Patienten der Studie PATENT-1 konnten sowohl therapienaiv (48,4 % im 1. Riociguat-Arm vs. 52,4 % im Placeboarm) als auch vorbehandelt (51,6 % im 1. Riociguat-Arm vs. 47,6 % im Placeboarm) sein. Der pU gibt an, dass die Patientinnen und Patienten das Riociguat, bzw. im Kontrollarm das Placebo, zusätzlich zur patientenindividuellen Therapie erhalten würden. Ein Add-on-Design mit Placebo als Komparator ist allerdings nur dann ein angemessenes Design, wenn im Kontrollarm keine weitere Eskalation bzw. Optimierung der Behandlung mehr möglich wäre. Dies ist jedoch für die Patientinnen und Patienten im Kontrollarm der PATENT-1 nicht zutreffend – wie in den folgenden Abschnitten genauer beschrieben.

Teilpopulation der therapienaiven Patientinnen und Patienten

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. Das heißt, es fand 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.

Teilpopulation der vorbehandelten Patientinnen und Patienten

In die Studie wurden auch vorbehandelte Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die mit einem Endothelin-Rezeptorantagonisten (ERA) oder einem Prostazyklin-Analagon stabil eingestellt waren. Das bedeutet, dass in den 90 Tagen vor der 1. Visite weder das Arzneimittel selbst noch die Dosierung verändert wurden. Diese Therapie musste in der Studie unverändert beibehalten werden und durfte auch im Studienverlauf nicht angepasst werden. Die Leitlinien der Europäischen Fachgesellschaft für Kardiologie (European Society of Cardiology [ESC]) und der Europäischen Gesellschaft für Atemwegserkrankungen (European Respiratory Society [ERS]) sowie die Kölner Konsensus-Konferenz empfehlen als Therapie der PAH vorrangig eine initiale oder früh-sequenzielle (innerhalb der ersten 3 Monate nach Diagnose eingeleitete) Kombinationstherapie oder ggf. auch eine Monotherapie [6,7]. Bei einem inadäquaten klinischen Ansprechen wird eine Eskalation mit einem weiteren Wirkstoff empfohlen.

In der Studie PATENT-1 erhielten die vorbehandelten Patientinnen und Patienten eine Monotherapie, die lediglich weitergeführt wurde, d. h. eine ggf. notwendige Eskalation erfolgte im Kontrollarm nicht. Ebenso erfolgte kein Wechsel des Medikaments oder eine Änderung der Dosierung. Starre Vorgaben oder Einschränkungen zur Arzneimittelauswahl der Ärztin bzw. des Arztes oder zu Dosisanpassungen sind jedoch im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie nicht angemessen. Somit fand auch bei der Teilpopulation der vorbehandelten Patientinnen und Patienten keine patientenindividuelle Optimierung der Therapie statt.

Der G-BA gibt 4 Wirkstoffklassen als zu berücksichtigende Therapieoptionen innerhalb der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Die Vor- und Weiterbehandlung in PATENT-1 war jedoch nur mit ERAs oder Prostazyklin-Analoga zugelassen. Dies deckt nur 2 der 4 vom G-BA aufgeführten Wirkstoffklassen ab und setzt deshalb die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht vollständig um. Der pU argumentiert, dass die zeitgleiche Anwendung von Riociguat und

Phosphodiesterase(PDE)-5-Inhibitoren laut Fachinformation kontraindiziert sei und PDE-5-Inhibitoren deshalb nicht in der Studie eingesetzt werden könnten. Die Argumentation des pU bezüglich PDE-5-Inhibitoren ist nicht sachgerecht. Riociguat ist zwar bei gleichzeitiger Gabe von PDE-5-Inhibitoren kontraindiziert [4] und das generelle Verbot des Wirkstoffs in PATENT-1 ist durch das verblindete Studiendesign begründet (Vermeidung einer Kombination von Riociguat und PDE-5-Inhibitoren im Interventionsarm). Die Verwendung von PDE-5 Inhibitoren als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Kontrollarm hätte jedoch grundsätzlich durch ein offenes Studiendesign ermöglicht werden können. Für 1 Vertreter der 4. Wirkstoffklasse gemäß zweckmäßiger Vergleichstherapie, Selexipag, weist der pU darauf hin, dass dieser erst seit 2016 in der Europäischen Union zugelassen ist und somit in der Studie nicht verfügbar war. Die Beurteilung des Zusatznutzens erfolgt jedoch vor dem Hintergrund des aktuellen Versorgungsstandards.

Zusammenfassend ist die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie PATENT-1 nicht umgesetzt.

Relevanz des 3. Armes in der Studie PATENT-1 (Riociguat 1,0 bis 1,5)

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. Die maximale Dosierung von 1,5 mg in diesem Arm entspricht nicht vollumfänglich der Zulassung. Die Behandlung mit Riociguat könnte damit eventuell unterdosiert sein. Das Vorgehen des pU, den Studienarm nicht heranzuziehen, ist somit sachgerecht.

Relevanz der Studie PATENT-2

Die Studie PATENT-2 ist aufgrund des fehlenden Kontrollarms nicht für die Nutzenbewertung relevant. Zudem sind die vom pU vorgelegten ergänzenden Analysen bezüglich möglicher Therapieeffekte jenseits von 12 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 12 Wochen verwendet. Der pU bezeichnet dies als maximal konservative Imputation. 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 12 und 24 ein Ansprechen zeigen könnten. Bereits zu Woche 12 wurde z. B. für 23 % 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 12 und 24 zu erfassen.

Des Weiteren sind die vorgelegten Daten unvollständig. Bei Endpunkten zu spezifischen Nebenwirkungen zeigt der pU keine Auswertungen nach Ansatz 1.

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

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

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 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 (als Monotherapie oder in Kombination mit ERAs) – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	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"> ▪ ERAs (Ambrisentan, Bosentan, Macitentan) ▪ PDE-5-Inhibitoren (Sildenafil, Tadalafil) ▪ Prostazyklin-Analoga (Iloprost) ▪ selektive Prostazyklin-Rezeptoragonisten (Selexipag) 	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		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der auf Basis der PATENT-1, unterstützt von PATENT-2, einen Hinweis auf einen beträchtlichen 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 B, Abschnitt 3.2)

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Erkrankung der PAH nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation von Riociguat [4]. Demnach wird Riociguat bei erwachsenen Patientinnen und Patienten als Monotherapie oder in Kombination mit ERA angewendet zur Behandlung von PAH der WHO-Funktionsklassen II bis III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU weist darauf hin, dass erwachsene Patientinnen und Patienten mit dieser Erkrankung – im Fall, dass sie unbehandelt bleiben – eine sehr schlechte Prognose aufweisen. Im Vergleich zu derzeitigen Behandlungsmöglichkeiten verbessert Riociguat laut pU insbesondere die körperliche Leistungsfähigkeit und ist zudem 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 580 bis 7850 an und legt dafür den G-BA-Beschluss zu Riociguat aus dem Jahr 2014 zugrunde [8]. Dieser Beschluss basiert auf einer Dossierbewertung des IQWiG zu Riociguat aus dem Jahr 2014 im selben Anwendungsgebiet [9].

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 [8] 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 von einer stabilen Prävalenz und Inzidenz unter den erwachsenen Patientinnen und Patienten in den nächsten 5 Jahren aus. Allerdings fehlen nach Angabe des pU aktuelle publizierte Daten zu Prävalenz und Inzidenz.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)

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

Der G-BA hat eine patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapien, des Gesundheitszustands und der im folgenden aufgeführten Therapien als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

- ERAs (Ambrisentan, Bosentan, Macitentan)
- Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitoren (Sildenafil, Tadalafil)
- Prostazyklin-Analoga (Iloprost)
- selektive Prostazyklin-Rezeptoragonisten (Selexipag)

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen der Fachinformation [4,10-16]. Der pU geht für Riociguat sowie die Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie von einer kontinuierlichen Behandlung aus. Dies ist plausibel.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Riociguat, Ambrisentan, Bosentan, Macitentan, Sildenafil, Tadalafil und Selexipag sind nachvollziehbar und entsprechen der Fachinformation [4,11-16].

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Iloprost zur Inhalation entsprechen nur im Wesentlichen der Fachinformation [10]. Gemäß Fachinformation [10] wird der Verbrauch von Iloprost mit 2,5 bis 5 µg pro Einzelinhalation und mit 6 bis 9 Einzelinhalationen pro Tag angegeben. Dadurch, dass im Vernebler die verbliebenen Lösungsreste zu verwerfen sind, ist der tatsächliche Verbrauch aus GKV-Sicht höher. Dabei spielt die Auswahl des Verneblers eine große Rolle, da je nach Vernebler die Anzahl der Ampullen oder Wirkstärken variieren kann. Der pU wählt den Vernebler Venta-Neb mit der Begründung, dass nur dessen Kosten in der Lauer-Taxe aufgelistet sind. Der pU berechnet die Kosten für den Verbrauch von lediglich 1 Ampulle mit 1 ml pro Einzelinhalation, statt die in der Fachinformation [10] für diesen Vernebler angegebenen 2 Ampullen mit 1 ml anzusetzen.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Riociguat, Ambrisentan, Macitentan, Tadalafil (120er-Packung) und Selexipag geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.01.2020 wieder.

Der pU stellt für Sildenafil, als auch für Tadalafil jeweils die wirtschaftlichste und die zweckmäßigste Packungsgröße dar. Bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten werden vom pU ausschließlich die Kosten der zweckmäßigsten Variante (Sildenafil 300er-Packung, Tadalafil 120er-Packung) zugrunde gelegt.

Die vom pU dargestellten Kosten von Bosentan, Sildenafil und Tadalafil (8er-Packung) sind überschätzt, weil der pU keinen Herstellerrabatt für den Festbetrag berücksichtigt.

Die vom pU angegebenen Kosten von Iloprost für den Verbrauch von einer Ampulle mit 1 ml pro Inhalation sind unterschätzt, da er nicht wie in der Fachinformation angegeben 2 Ampullen mit 1 ml pro Inhalation ansetzt. Für Iloprost gibt es zudem ein wirtschaftlicheres Präparat eines Herstellers [17], das den Verbrauch einer Ampulle mit 2 ml pro Einzelinhalation zugrunde legt.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt korrekt an, dass für Riociguat, Sildenafil, Tadalafil und Selexipag keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen anfallen [4,11,12,16].

Der pU berücksichtigt nicht die Kosten für eine Untersuchung der Leber-Aminotransferase-Werte für Ambrisentan, Bosentan und Macitentan, die sich aus der Fachinformation ergeben [13-15].

Für Iloprost gibt der pU Kosten für den Vernebler Venta-Neb sowie Verbrauchsmaterial an. Diese Kosten sind plausibel.

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.

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 8 in Abschnitt 4.4.

Die Jahrestherapiekosten sind für Ambrisentan, Macitentan, Tadalafil und Selexipag plausibel. Für Bosentan und Sildenafil sind die Jahrestherapiekosten überschätzt, da kein Herstellerrabatt zugrunde gelegt wurde. Für Iloprost sind die Jahrestherapiekosten unterschätzt, da nur 1 statt 2 Ampullen pro Einzelinhalation angesetzt wurden.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU benennt keine konkreten Versorgungsanteile für Riociguat. Er beschreibt ausführlich die Kombinationsmöglichkeiten im Rahmen einer Zweifach- und Dreifachkombination. Zudem verweist der pU unter anderem auf Kontraindikationen sowie auf Therapieabbrüche und Patientenpräferenzen.

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 sind für Riociguat, Ambrisentan, Macitentan, Tadalafil und Selexipag plausibel. Für Bosentan und Sildenafil sind die Jahrestherapiekosten überschätzt, da kein Herstellerrabatt zugrunde gelegt wurde. Für Iloprost sind die Jahrestherapiekosten unterschätzt, da nur 1 statt 2 Ampullen pro Einzelinhalation angesetzt wurden.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

Riociguat, als Monotherapie oder in Kombination mit Endothelin-Rezeptorantagonisten, ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit PAH der WHO-Funktionsklassen 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.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 6 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 6: Riociguat (als Monotherapie oder in Kombination mit ERAs) – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	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"> ▪ ERAs (Ambrisentan, Bosentan, Macitentan) ▪ PDE-5-Inhibitoren (Sildenafil, Tadalafil) ▪ Prostazyklin-Analoga (Iloprost) ▪ selektive Prostazyklin-Rezeptoragonisten (Selexipag) 	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		

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Riociguat	erwachsene Patientinnen und Patienten mit PAH der WHO-Funktionsklassen II bis III	580–7850	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 GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PAH: pulmonal arterielle Hypertonie; 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
Riociguat	erwachsene Patientinnen und Patienten mit PAH der WHO- Funktionsklassen II bis III	33 519,07 ^b	Die Jahrestherapiekosten sind plausibel.
eine patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapien, des Gesundheitszustands und folgender Therapien: Ambrisentan, Bosentan, Macitentan, Sildenafil, Tadalafil, Iloprost und Selexipag		7431,64 ^b –69 049,67 ^d	Die Jahrestherapiekosten sind für Ambrisentan, Macitentan, Tadalafil und Selexipag plausibel. Für Bosentan und Sildenafil sind die Jahrestherapie- kosten überschätzt, da kein Herstellerrabatt zugrunde gelegt wurde. Für Iloprost sind die Jahrestherapiekosten unterschätzt.
Ambrisentan		25 088,28–25 557,79 ^b	
Bosentan		24 961,56 ^b	
Macitentan		25 433,44 ^b	
Sildenafil		9284,91 ^{b, c}	
Tadalafil		7431,64 ^{b, c}	
Iloprost		47 686,48–69 049,67 ^d	
Selexipag		32 341,03–38 099,19 ^b	
<p>a. Angabe des pU in Form einer Monotherapie b. Die Jahrestherapiekosten enthalten ausschließlich Arzneimittelkosten. c. Die Jahrestherapiekosten für Sildenafil und Tadalafil entsprechen den zweckmäßigsten Packungsgrößen. Unter Berücksichtigung wirtschaftlicher Packungsgrößen ergeben sich entsprechend niedrigere Jahrestherapiekosten. d. Die Jahrestherapiekosten beinhalten Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV- Leistungen.</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PAH: pulmonal arterielle Hypertonie; 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 Bindegewbserkrankung 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 Bindegewebserkrankungen. 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 direkten 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 Abbauwege 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 Dosisverringerung 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 Dosisverringerung 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 Dosisverringering 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 Dosisverringering 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 Cmax 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 Dosis titration 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 Dosis titration 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, Galie N, Grimminger F, Grünig E, Humbert M, Jing ZC et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369(4): 330-340.
3. Ghofrani HA, Grimminger F, Grünig E, Huang Y, Jansa P, Jing ZC et al. Predictors of long-term outcomes in patients treated with riociguat for pulmonary arterial hypertension: data from the PATENT-2 open-label, randomised, long-term extension trial. *Lancet Respir Med* 2016; 4(5): 361-371.
4. MSD Sharp Dohme. Fachinformation Adempas Filmtabletten: Stand Februar. 2019.
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. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2016; 37(1): 67-119.
7. Hoepfer MM, Apitz C, Grünig E, Halank M, Ewert R, Kaemmerer HJ et al. Gezielte Therapie der pulmonal arteriellen Hypertonie: Empfehlungen der Kölner Konsensuskonferenz 2016. *Dtsch Med Wochenschr* 2016; 141(S 01): S33-S41.
8. 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: 12.02.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2076/2014-10-16_AM-RL-XII_Riociguat_2014-05-01-D-103_BAnz.pdf.
9. 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: 05.08.2014]. (IQWiG-Berichte; Band 228). URL: https://www.iqwig.de/download/G14-02_Riociguat_Bewertung-35a-Abs1-Satz10-SGB-V.pdf.
10. Zentiva Pharma. Fachinformation Iloprost Zentiva 10 Mikrogramm/ml Lösung für einen Vernebler: Stand August. 2019.

11. Pfizer Europe. Fachinformation Revatio 20 mg Filmtabletten: Stand Mai. 2019.
12. Janssen-Cilag International. Fachinformation Uptravi Filmtabletten: Stand Juli. 2019.
13. Janssen-Cilag International. Fachinformation Tracleer Filmtabletten: Stand September. 2019.
14. Janssen-Cilag International. Fachinformation Opsumit 10 mg Filmtabletten. Stand November. 2018.
15. GlaxoSmithKline. Fachinformation Volibris 5 mg/10 mg Filmtabletten: Stand September. 2018.
16. Eli Lilly Nederland, GlaxoSmithKline. Fachinformation Adcirca Filmtabletten: Stand März. 2017.
17. Bayer. Ventavis 10 Mikrogramm/ml / 20 Mikrogramm/ml Lösung für einen Vernebler: Fachinformation [online]. 09.2019 [Zugriff: 15.05.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.