

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

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

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

#### Fragestellung

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

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

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Riociguat

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

Der pU folgt bei der Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Festlegung des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte

kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht nicht den Einschlusskriterien des pU, der RCTs jeglicher Dauer heranzieht.

## **Ergebnisse**

### ***Vom pU vorgelegte Evidenz***

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

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

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

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

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

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

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

Für die Bewertung von Riociguat zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit inoperabler oder nach chirurgischer Behandlung persistierender / rezidivierender CEPTH liegen aus den oben genannten Gründen keine geeigneten Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Riociguat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

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

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Riociguat.

Tabelle 3: Riociguat – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### **Ergänzender Hinweis**

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