



über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

**Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit
neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

Macitentan

Vom 17. Juli 2014

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage.....	3
2. Eckpunkte der Entscheidung.....	4
4. Verfahrensablauf.....	10
5. Beschluss.....	12
6. Anhang.....	19
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	19
B. Bewertungsverfahren	24
1. Bewertungsgrundlagen.....	24
2. Bewertungsentscheidung.....	24
2.1 Nutzenbewertung.....	24
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	26
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	26
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	30
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	31
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung.....	31
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	32
5.1 Stellungnahme: Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH.....	32
5.2 Stellungnahme: Bayer Vital GmbH.....	72
5.3 Stellungnahme: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie und Deutsche Gesellschaft für Pneumologie.....	91
5.4 Stellungnahme: GlaxoSmitKline GmbH & Co. KG.....	110
5.5 Stellungnahme: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH.....	115
5.6 Stellungnahme: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	123

D. Anlagen	135
1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	135

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist nachzuweisen.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V). Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Macitentan ist der 1. Februar 2014. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 30. Januar 2014 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Macitentan zur Behandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G14-01) beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Mai 2014 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Macitentan nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Ausmaß des Zusatznutzens

Zur Beantwortung der Fragestellung zum Ausmaß des Zusatznutzens liegen die Ergebnisse der Zulassungsstudie AC-055-302 (SERAPHIN: Study with Endothelin Receptor Antagonist in Pulmonary arterial Hypertension to improve clinical outcome) und der die Zulassung unterstützenden Studien vor. Der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Macitentan wird die Studie SERAPHIN zugrunde gelegt. Bei dieser Studie handelt es sich um eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte, ereignisgetriebene Phase-III-Studie. Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) wurden im 1:1:1-Verhältnis auf zwei Inter-

¹ Allgemeine Methoden, Version 4.1 vom 28. November 2013. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), Köln.

ventionsgruppen (Macitentan 3 mg und Macitentan 10 mg) und eine Kontrollgruppe mit Placebo randomisiert. Insgesamt wurden 742 Patienten in die Studie aufgenommen. Da Macitentan in der Dosierung 10 mg zugelassen ist, nicht aber in der Dosierung 3 mg, werden in der Nutzenbewertung nur die Ergebnisse von Macitentan 10 mg dargestellt, bestehend aus 242 Patienten in der Interventionsgruppe und 249 in der Kontrollgruppe. 63,6 % der Patienten in der Interventionsgruppe und 61,8 % in der Kontrollgruppe erhielten zusätzlich zur Studienmedikation mit Macitentan eine weitere PAH-spezifische Therapie. Nach Erreichen des primären kombinierten Mortalitäts-/Morbiditätsendpunkts oder nach Erreichen des Behandlungsendes ohne Erreichen des primären Endpunkts konnten die Patienten in die offene Extensionsstudie SERAPHIN-OL aufgenommen und mit Macitentan 10 mg behandelt werden.

Der Placebo-kontrollierte Vergleich stellt eine Limitation der Studie dar. Die Aussagekraft zur Größenordnung der Effekte ist beeinträchtigt, da lediglich ein Vergleich gegenüber Placebo vorliegt. Eine direkt vergleichende Studie gegenüber bereits zahlreichen auf dem Markt zugelassenen Wirkstoffen wäre ebenfalls möglich gewesen.

Zusammenfassend wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Macitentan wie folgt bewertet:

Für erwachsene Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) der funktionellen WHO-/NYHA-Klasse II bis III liegt für Macitentan als Monotherapie oder in Kombination ein geringer Zusatznutzen vor.

Begründung:

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Macitentan auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als gering ein. Es handelt sich gemäß § 5 Absatz 7 i.V.m. § 2 Absatz 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens, da eine Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen der Erkrankung (Endpunkt „Morbidity“) erreicht wird.

Mortalität

Die Analyse der Endpunkte „Tod jeglicher Ursache bis Behandlungsende (EOT)“, „Tod jeglicher Ursache bis Studienende (EOS)“ und „Tod wegen PAH bis EOS“ zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Behandlungsgruppe mit Macitentan gegenüber Placebo.

Morbidity

Erreichen des ersten Morbidity- oder Mortalitätsereignisses

Das primäre Ziel der Reduktion des Risikos für ein Morbidity- oder Mortalitätsereignis wurde untersucht vom Beginn der Behandlungsphase bis zum ersten Morbidity- oder Mortalitätsereignis (definiert als Behandlungsende, EOT). Patienten ohne Ereignis wurden zum frühesten Datum zwischen Beendigung der Therapie mit der Studienmedikation plus 7 Tage und dem EOS-Datum zensiert. Der primäre Endpunkt setzt sich zusammen aus: 1) Tod oder Auftreten eines therapiebedingten UE mit tödlichem Ausgang oder 2) atriale Septostomie oder Hospitalisierung für eine atriale Septostomie oder 3) Lungentransplantation oder Hospitalisierung für eine Lungentransplantation oder 4) Initiierung einer intravenösen oder subkutanen Prostanoid-Gabe oder Hospitalisierung zur Initiierung einer Prostanoid-Gabe oder 5) Andere Verschlechterung der PAH. Die „Andere Verschlechterung der PAH“ selbst ist

definiert als 1) Verschlechterung der Sechs-Minuten-Gehstrecke um mindestens 15 % gegenüber dem Basiswert und 2) Verschlechterung der PAH-Symptome [a) Verschlechterung der WHO-/NYHA-Klasse oder b) Auftreten oder Verschlechterung von Symptomen des Rechtsherzversagens] und 3) Notwendigkeit eines neuen PAH-Medikaments. Die „Andere Verschlechterung der PAH“ setzt somit das Auftreten aller drei Komponenten voraus.

Im Beobachtungszeitraum (EOT plus 7 Tage) trat bei 76 Patienten (31,4 %) des Macitentan-Arms und bei 116 Patienten (46,4 %) des Placebo-Arms ein Morbiditäts- oder Mortalitätsereignis auf. Macitentan führte zu einer statistisch signifikanten Reduktion des Erreichens des ersten Mortalitäts-/Morbiditätsendpunkts (HR: 0,55; 97,5 % KI: [0,39; 0,76]; $p < 0,0001$) gegenüber Placebo. Die Post-hoc-Analyse der Anzahl der Ereignisse im Untersuchungszeitraum ergab ebenfalls statistische Signifikanz (RR: 0,68; 95 % KI: [0,53; 0,86]; $p = 0,0009$). Bei dem Endpunkt „Erreichen des ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignis“ handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über die sekundären Endpunkte „Tod jeglicher Ursache bis EOT“, „Tod jeglicher Ursache bis EOS“ und „Tod wegen PAH bis EOS“ als eigenständige Endpunkte erhoben. Zum Zeitpunkt der Bewertung liegen keine Validierungsstudien für den kombinierten Endpunkt vor. Die Patientenrelevanz lässt sich aufgrund der Zusammensetzung aus unterschiedlichen Endpunktkategorien mit unterschiedlicher Schwere nicht eindeutig ableiten.

Das am häufigsten auftretende Ereignis innerhalb des kombinierten primären Endpunktes war die „Andere Verschlechterung der PAH“, die bei 59 Patienten im Macitentan-Arm (24,4 %) und 93 Patienten im Placebo-Arm auftrat (37,2 %). Der Wert ist statistisch signifikant (RR: 0,66; 95 % KI: [0,49; 0,87]; $p = 0,0025$) und entspricht einer absoluten Reduktion der „Anderen Verschlechterung der PAH“ um ca. 13 %. Die Patientenrelevanz des Endpunktes „Andere Verschlechterung der PAH“ ist nicht ausreichend belegt, da er aus subjektiven bzw. in der Patientenrelevanz nicht belegten und nicht nachvollziehbaren Komponenten besteht (z. B. Verschlechterung der PAH-Symptome, Notwendigkeit eines neuen PAH-Medikaments). In dem Schweregrad und in der Bedeutung unterscheidet sich der Endpunkt „Andere Verschlechterung der PAH“ für den Patienten erheblich von den anderen Endpunktkomponenten des kombinierten Endpunktes. Für dieses zusammengesetzte Ereignis legt der pharmazeutische Unternehmer keine isolierte Auswertung der einzelnen Komponenten vor. Zusammengenommen lassen die Ergebnisse zum primären Endpunkt eine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens nicht zu.

Veränderung der Sechs-Minuten-Gehstrecke (6-MWD) vom Basiswert bis Monat 6

Die Sechs-Minuten-Gehstrecke (6-MWD) ist ein Maß für die körperliche Belastbarkeit und wurde mithilfe des 6-Minuten-Gehtests bestimmt. Eine klinisch relevante Veränderung der Sechs-Minuten-Gehstrecke ist patientenrelevant. Die Patienten im Macitentan-Arm verbesserten sich vom Basiswert bis Monat 6 um 12,5 Meter, während sich die Patienten im Placebo-Arm um 9,4 Meter verschlechterten; dies entspricht einer mittleren Verbesserung von ca. 22 Meter im Macitentan-Arm (97,5 % KI: [3,2; 40,8]; $p = 0,0078$). Das 95 % Konfidenzintervall liegt nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2 (Hedges' g).

In der Literatur wird bei der 6-MWD in der hier vorliegenden Indikation eine individuelle Verbesserung der minimalen klinisch relevanten Differenz (MID) von 41 Meter² diskutiert. Eine Responderauswertung zur individuellen MID liegt für Macitentan nicht vor. Zusammenge-

² Gilbert et al. 2009. Estimating a minimally important difference in pulmonary arterial Hypertension following treatment with sildenafil. Chest 2009; 135(1): 137-42.

nommen lassen die Ergebnisse zum Endpunkt „Veränderung der 6-MWD vom Basiswert bis Monat 6“ eine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens nicht zu.

Verbesserung der WHO-/NYHA-Klasse vom Basiswert bis Monat 6

Das Standardsystem zur Klassifizierung der Schwere der PAH-Erkrankung ist die Einteilung in funktionelle Klassen nach der *World Health Organization* (WHO) bzw. der *New York Heart Association* (NYHA). Die WHO-/NYHA-Klassifizierung beinhaltet die Symptome Dyspnoe, Erschöpfung, Brustschmerzen und Synkopen und gibt damit Auskunft über die Morbidität. Aufgrund der Subjektivität der funktionalen Klassifikation, die sowohl vom Patienten als auch vom Arzt abhängt, ist der Endpunkt als alleiniger primärer Endpunkt nach Ansicht der EMA ungeeignet. Die WHO-/NYHA-Klasse sei jedoch als Komponente der klinischen Verschlechterung oder als sekundärer Endpunkt vertretbar. In der Behandlungsgruppe mit Macitentan zeigten 22,3 % der Patienten eine Verbesserung bezüglich ihrer WHO-/NYHA-Klasse vom Basiswert bis Monat 6 gegenüber 12,9 % der Patienten in der Placebogruppe. Der Behandlungseffekt lag bei RR: 1,74 (97,5 % KI: [1,10; 2,74]; $p = 0,0063$). Eine Validierung des Endpunkts als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt liegt nicht vor. Hinsichtlich der Patientenrelevanz dieses Endpunktes bestehen unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon jedoch unberührt.

Tod wegen PAH oder Hospitalisierung wegen PAH bis EOT

Dieser Endpunkt setzt sich zusammen aus „Tod wegen PAH bis EOT“ und „Hospitalisierung wegen PAH bis EOT“. Die Mortalität wurde nur erfasst, wenn zuvor kein Hospitalisierungseignis aufgrund von PAH eingetreten war. Insgesamt 50 Patienten (20,7 %) im Macitentan-Arm und 84 Patienten (33,6 %) im Placebo-Arm erreichten ein Ereignis des zusammengesetzten Endpunkts. Der Behandlungseffekt (Kaplan-Meier-Schätzer) lag bei HR: 0,5 (97,5 % KI: [0,34; 0,75]; $p < 0,0001$). Dies entspricht einer absoluten Reduktion von ca. 13 %. Für die Endpunktkomponente „Tod wegen PAH bis EOT“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Macitentan-Arm und dem Placebo-Arm. Die Endpunktkomponente „Hospitalisierung wegen PAH bis EOT“ wird nachfolgend gesondert betrachtet.

Hospitalisierung wegen PAH bis EOT

Eine Reduktion von Krankenhausaufenthalten ist als patientenrelevant anzusehen. Die Post-hoc-Auswertung zeigte, dass die mittlere jährliche Rate PAH-bedingter Hospitalisierungen pro 100 Patientenjahre bei 11,1 (95 % KI: [8,5; 14,5]) im Macitentan-Arm gegenüber 22,1 (95 % KI: [18,0; 27,1]) im Placebo-Arm lag. Dies entspricht einer statistisch signifikanten Reduktion der Hospitalisierungsrate um ca. 50 % (RR: 0,50; 95 % KI: [0,36; 0,70]; $p < 0,0001$). Dieser Effekt der Verminderung der mittleren jährlichen Rate PAH-bedingter Hospitalisierungen von 11 pro 100 Patientenjahre wird absolut gesehen als gering bewertet.

Veränderung des Borg-Dyspnoe-Index vom Basiswert bis Monat 6

Die Borg-Skala ist ein psychophysisches Maß, mithilfe dessen Patienten Symptome berichten können, die mit einer aktuellen körperlichen Aktivität verbunden sind. Die Borg-Skala stuft Atemnot auf einer Skala von 0 bis 10 ein, wobei 0 überhaupt keine Beeinträchtigung und 10 eine sehr, sehr schwere Beeinträchtigung umschreiben. Die Mittelwertdifferenz des Borg-Dyspnoe-Index (vom Basiswert bis Monat 6) zwischen der Behandlungsgruppe mit

Macitentan und der Placebogruppe lag bei -0,5 (97,5 % KI: [-1,0; -0,1]). Der statistisch signifikante Unterschied zugunsten von Macitentan liegt mit 0,5 Skalenpunkten unterhalb der als minimalen klinisch relevanten Unterschied in der Literatur diskutierten individuellen Veränderung³ von 1 Skalenpunkt. Eine individuelle Responderanalyse liegt nicht vor. Das 95 % Konfidenzintervall liegt nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2 (Hedges' g). Zusammengenommen lassen die Ergebnisse zum Endpunkt „Veränderung des Borg-Dyspnoe-Index vom Basiswert bis Monat 6“ eine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens nicht zu.

In Bezug auf die Endpunkte der Kategorie Morbidität ergibt sich insgesamt ein geringer Zusatznutzen hinsichtlich der Ergebnisse zur Verminderung der Hospitalisierungen wegen PAH.

Lebensqualität

SF-36

Die Veränderung der Lebensqualität vom Basiswert bis Monat 6 wurde mit dem nicht krankheitsspezifischen Medical-Outcome-Study-36-Item-Short-Form-Gesundheitsfragebogen Version 2 (SF-36) gemessen. Die acht einzelnen Dimensionen des SF-36 sowie die beiden Summenskalen (körperliche Summenskala, PCS und psychische Summenskala, MCS) sind auf die allgemeine US-Bevölkerung von 1998 normiert (normbasierter Score). Der Behandlungseffekt ist in allen Dimensionen mit Ausnahme der Dimension „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“ statistisch signifikant. Die Verbesserung der psychischen und der körperlichen Summenskala im Vergleich zu Placebo beträgt 3,4 (MCS) bzw. 3,0 (PCS) und ist jeweils ebenfalls statistisch signifikant. Aufgrund der Größe des Effekts kann nicht von einem klinisch relevanten Unterschied ausgegangen werden. Das 95 % Konfidenzintervall für diese Skalen liegt nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2 (Hedges' g). Eine individuelle Responderanalyse liegt nicht vor.

Zusammengenommen lassen die Ergebnisse zur Lebensqualität eine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens nicht zu.

Nebenwirkungen

In der SERAPHIN-Studie wurden unerwünschte Ereignisse (UE) bis EOT + 28 Tage erhoben.

Die Häufigkeit der Patienten mit mindestens einem UE beträgt im Macitentan-Arm 94,6 % und 96,4 % im Placebo-Arm.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) traten im Macitentan-Arm bei 45 % der Patienten gegenüber 55 % im Placebo-Arm auf. Dieser Wert ist statistisch signifikant (RR: 0,82; 95 % KI: [0,68; 0,99]; p = 0,0303) und entspricht einer absoluten Reduktion der SUE von ca. 10 % im Macitentan-Arm. Schwere UE traten bei 34,7 % im Macitentan-Arm gegenüber 45 % im Placebo-Arm. Dieser Wert ist ebenfalls statistisch signifikant (RR: 0,77; 95 % KI: [0,61; 0,99]; p = 0,0215) und entspricht einer absoluten Reduktion der schweren UE von ca. 10 % im Macitentan-Arm. Die Verschlechterung der PAH und das Rechtsherzversagen waren die häufigsten schwerwiegenden und schweren UE und traten weniger häufig bei den Patienten im Macitentan-Arm auf. Die Verschlechterung der PAH und die Rechtsherz-

³ Ries AL. Minimally clinically important difference for the UCSD shortness of breath questionnaire, Borg Scale, and visual Analog Scale. J COPD 2005; 2: 115-110.

suffizienz werden allerdings bereits als Morbiditätskomponenten des primären Endpunkts berücksichtigt.

Die in der Studie auftretenden Therapieabbrüche aufgrund UE traten in den Behandlungsarmen vergleichbar häufig auf – Macitentan: 10,7 %, Placebo: 12,4 % – ohne statistisch signifikanten Unterschied. Hauptgrund für den vorzeitigen Abbruch waren UE, die in Beziehung zur zugrunde liegenden Erkrankung standen, vorwiegend die Verschlechterung der PAH oder Rechtsherzversagen.

Hinsichtlich der betrachteten UE von besonderem Interesse zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied für die UE „Verringerung des Hämoglobins“ zuungunsten von Macitentan, 15,7 % vs. 4,8 % (RR: 3,26; 95 % KI: [1,74; 7,62]; $p < 0,0001$). Unter Behandlung mit Macitentan trat bei 8,7 % der Patienten mindestens ein UE im Zusammenhang mit Leberstörungen oder abnormer Leberfunktion, demgegenüber lag der Anteil im Placebo-Arm bei 14,5 %. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant und zeigt ein Vorteil für die Behandlung mit Macitentan (RR: 0,60; 95 % KI: [0,32; 1,00]; $p = 0,0493$).

Die vorliegenden Ergebnisse hinsichtlich der Nebenwirkungen sind in ihrer Aussagekraft eingeschränkt bewertbar, insbesondere wegen der Doppelerfassung von Ereignissen sowohl bei Morbiditätsendpunkten als auch bei Sicherheitsendpunkten; sie stützen aber insgesamt die Einstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens als gering.

In der Gesamtbetrachtung werden die Ergebnisse zur Morbidität unter Berücksichtigung der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen als eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens (insbesondere Reduktion der Hospitalisierungen wegen PAH) bewertet. Vor diesem Hintergrund ist eine Einstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens als beträchtlich nicht gerechtfertigt.

Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung, sowie der Stellungnahmen, ist der G-BA zu dem Ergebnis gelangt, das Ausmaß des Zusatznutzens von Macitentan als gering einzustufen.

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Zielpopulation: ca. 580 – 7 850 Patienten

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Der G-BA legt dem Beschluss die in der Bewertung des IQWiG angegebenen Patientenzahlen zugrunde. Die Spannen berücksichtigen Unsicherheiten in der Datenlage und spiegeln die bei der Herleitung der Patientenzahlen erhaltenen minimalen und maximalen Werte wider.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Macitentan sollte nur durch in der Therapie von Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie erfahrene Fachärzte erfolgen.

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung im EPAR umfassen die Versorgung der verschreibenden Ärzte mit einem Verschreiber-Kit, welches neben der Fachinformation von Opsumit® eine Verschreibungscheckliste und eine Informationsbroschüre zu Opsumit® (Health-Care-Professional-Brochure, HCP) für Ärzte sowie Patientenerinnerungskarten für Patienten

enthält. In Letzteren wird das Risiko von Anämien, Hepatotoxizität und Teratogenität sowie die Notwendigkeit zuverlässiger Kontrazeption adressiert.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Juni 2014).

Kosten der Arzneimittel:

Die empfohlene Dosierung von Macitentan beträgt 10 mg pro Tag entsprechend der Fachinformation.

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich ist.

Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der in der Zulassungsstudie in den Vergleichsarmen angewendeten Therapien entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation keine wesentlichen regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Regelmäßige Laborleistungen wie z. B. Blutbildbestimmungen, oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen, werden nicht berücksichtigt.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 18. Oktober 2012, eingegangen am 22. Oktober 2012, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV angefordert. Das Beratungsgespräch fand am 20. Dezember 2012 statt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 9. Januar 2014 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß 5. Kapitel § 11 Absatz 2 VerfO eine Vorprüfung auf formale Vollständigkeit des Dossiers vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 30. Januar 2014 eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO des Wirkstoffs Macitentan ist der 1. Februar 2014.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 2. Mai 2014 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Mai 2014.

Die mündliche Anhörung fand am 10. Juni 2014 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 8. Juli 2014 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 17. Juli 2014 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG § 35a	20. November 2012 4. Dezember 2012	Beratung der Fragen aus der Beratungsanforderung nach § 8 AM-NutzenV
Unterausschuss Arzneimittel	11. Dezember 2012	Beratung und Konsentierung der Antworten zur Beratungsanforderung
Unterausschuss Arzneimittel	11. Februar 2014	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
Unterausschuss Arzneimittel	29. April 2014	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	3. Juni 2014	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	10. Juni 2014	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	17. Juni 2014 1. Juli 2014	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	8. Juli 2014	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage
Plenum	17. Juli 2014	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 17. Juli 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

5. Beschluss

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 – Macitentan

Vom 17. Juli 2014

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 17. Juli 2014 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 17. April 2014 (BAnz AT 29.07.2014 B2), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Macitentan wie folgt ergänzt:**

Macitentan

Beschluss vom: 17. Juli 2014
In Kraft getreten am: 17. Juli 2014
BAnz AT 11.08.2014 B4

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Opsumit[®], als Monotherapie oder in Kombination, ist indiziert für die Langzeitbehandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) bei erwachsenen Patienten mit funktioneller WHO-/NYHA-Klasse II bis III.

Die Wirksamkeit wurde bei Patienten mit PAH nachgewiesen, einschließlich idiopathischer und erblicher PAH, PAH in Assoziation mit Bindegeweberkrankungen sowie PAH in Assoziation mit korrigierten einfachen angeborenen Herzfehlern.

1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels

Macitentan ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Ausmaß des Zusatznutzens:

gering

Studienergebnisse nach Endpunkten¹:

Interventionsgruppe (Macitentan 10 mg) N = 242 ²	Kontrollgruppe (Placebo) N = 249 ²	Intervention vs. Kontrolle	
		Effektschätzer [KI] AD ³	p-Wert
Mortalität			
n (%)	n (%)	HR [97,5 % KI]	p-Wert
Tod jeglicher Ursache bis EOT oder Auftreten eines UE mit tödlichem Ausgang			
14 (5,8 %)	19 (7,6 %)	0,64 [0,29; 1,42]	0,2037

¹ Daten für die Zielpopulation der Studie (SERAPHIN) aus der Nutzenbewertung des G-BA und dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.

² Intention-to-treat-Population.

³ Angabe nur bei signifikanten Unterschieden.

Interventionsgruppe (Macitentan 10 mg) N = 242 ²	Kontrollgruppe (Placebo) N = 249 ²	Intervention vs. Kontrolle	
		Effektschätzer [KI] AD ³	p-Wert
Tod jeglicher Ursache bis EOS			
34 (14,0 %)	44 (17,6 %)	0,77 [0,46; 1,28]	0,2509
Tod wegen PAH bis EOS			
26 (10,7 %)	28 (11,2 %)	0,90 [0,49; 1,66]	0,7027
Morbidität			
Erreichen des ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignisses⁴ (EOT)			
A-priori-Ereigniszeitanalyse bis Monat 36			
n (%)	n (%)	HR [97,5 % KI] AD	p-Wert
76 (31,4 %)	116 (46,4 %)	0,55 [0,39; 0,76] -15 %	< 0,0001
Post-hoc-Auswertung des kombinierten Endpunkts und dessen Einzelkomponenten ⁵			
n (%)	n (%)	RR [95 % KI] AD	p-Wert
76 (31,4 %)	116 (46,4 %)	0,68 [0,53; 0,86] -15 %	0,0009
- Davon „Andere Verschlechterung der PAH“			
59 (24,4 %)	93 (37,2 %)	0,66 [0,49; 0,87] -12,8 %	0,0025
- Davon „Tod“			
16 (6,6 %)	17 (6,8 %)	0,97 [0,49; 1,91]	1,0000
- Davon „Initiierung einer Prostanoidtherapie“			
1 (0,4 %)	6 (2,4 %)	0,17 [0,01; 1,15]	0,1227
Veränderung der Sechs-Minuten-Gehstrecke vom Basiswert bis Monat 6 (Meter)			
Mittelwert (SD)	Mittelwert (SD)	Mittelwertdifferenz [97,5 % KI] Hedges' g ⁶ [95 % KI]	p-Wert
12,5 (83,5)	-9,4 (100,6)	21,9 [3,2; 40,8] Hedges' g 0,25 [0,06; 0,41]	0,0078

⁴ Definiert durch: Tod oder Auftreten eines therapiebedingten UE mit tödlichem Ausgang **oder** atriale Septostomie oder Hospitalisierung für eine atriale Septostomie **oder** Lungentransplantation oder Hospitalisierung für eine Lungentransplantation **oder** Initiierung einer intravenösen oder subkutanen Prostanoid-Gabe oder Hospitalisierung zur Initiierung einer Prostanoid-Gabe **oder** andere Verschlechterung der PAH (Verschlechterung der Sechs-Minuten-Gehstrecke um mindestens 15 % gegenüber dem Basiswert **und** Verschlechterung der PAH-Symptome [Verschlechterung der WHO-/NYHA-Klasse oder Auftreten oder Verschlechterung von Symptomen des Rechtsherzversagens] **und** Notwendigkeit eines neuen PAH-Medikaments).

⁵ Für die Komponenten atriale Septostomie bzw. für Lungentransplantation jeweils kein Ereignis.

⁶ Standardisierte Mittelwertdifferenz in Form von Hedges' g zur Bewertung der Relevanz des statistisch signifikanten Gruppenunterschiedes. Eigene Berechnung.

Interventionsgruppe (Macitentan 10 mg) N = 242 ²		Kontrollgruppe (Placebo) N = 249 ²		Intervention vs. Kontrolle	
				Effektschätzer [KI] AD ³	p-Wert
Verbesserung der WHO-/NYHA-Klasse vom Basiswert bis Monat 6					
n (%)		n (%)		RR [97,5 % KI] AD	p-Wert
54 (22,3 %)		32 (12,9 %)		1,74 [1,10; 2,74] +9,4 %	0,0063
Tod wegen PAH oder Hospitalisierung wegen PAH bis EOT					
n (%)		n (%)		HR [97,5 % KI] AD	p-Wert
50 (20,7 %)		84 (33,6 %)		0,50 [0,34; 0,75] -12,9 %	< 0,0001
Hospitalisierung wegen PAH bis EOT + 7 Tage (Post-hoc-Auswertung)					
Mittlere jährliche Hospitalisierungsrate [95 % KI]		Mittlere jährliche Hospitalisierungsrate [95 % KI]		RR [95 % KI]	p-Wert
0,11 [0,09; 0,15]		0,22 [0,18; 0,27]		0,50 [0,36; 0,70]	< 0,0001
Veränderung des Borg-Dyspnoe-Index vom Basiswert bis Monat 6					
Mittelwert (SD)		Mittelwert (SD)		Mittelwertdifferenz [97,5 % KI] Hedges' g [95 % KI]	p-Wert
0,4 (2,1)		-0,1 (2,0)		-0,5 [-1,0; -0,1] Hedges' g 0,24 [0,04; 0,45]	k. A.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Veränderung der SF-36 v2 Summenskalen vom Basiswert bis Monat 6					
N	Mittelwert (SD)	N	Mittelwert (SD)	Mittelwertdifferenz [97,5 % KI] Hedges' g [95 % KI]	p-Wert
Körperliche Summenskala					
234	2,3 (7,82)	239	-0,7 (8,68)	3,0 [1,3; 4,7] Hedges' g 0,36 [0,18; 0,54]	k. A.
Psychische Summenskala					
234	1,3 (11,30)	239	-2,1 (12,58)	3,4 [0,9; 5,9] Hedges' g 0,28 [0,10; 0,46]	k. A.
Nebenwirkungen⁷					
n (%)		n (%)		RR [95 % KI] AD	p-Wert

⁷ Patienten mit mindestens einem Ereignis. Auswertung bis EOT + 28 Tage.

Interventionsgruppe (Macitentan 10 mg) N = 242 ²	Kontrollgruppe (Placebo) N = 249 ²	Intervention vs. Kontrolle	
		Effektschätzer [KI] AD ³	p-Wert
UE			
229 (94,6 %)	240 (96,4 %)	0,98 [0,94; 1,02]	0,3884
SUE			
109 (45,0 %)	137 (55,0 %)	0,82 [0,68; 0,99] -10,0 %	0,0303
Schwere UE			
84 (34,7 %)	112 (45,0 %)	0,77 [0,61; 0,99] -10,3 %	0,0215
Therapieabbrüche aufgrund UE			
26 (10,7 %)	31 (12,4 %)	0,86 [0,50; 1,43]	0,5759
UE von besonderem Interesse⁸			
Ödeme			
50 (20,7 %)	50 (20,1 %)	1,03 [0,71; 1,49]	0,9110
Verringerung des Hämoglobins			
38 (15,7 %)	12 (4,8 %)	3,26 [1,74; 7,62] +10,9 %	< 0,0001
Leberstörungen und abnorme Leberfunktion			
21 (8,7 %)	36 (14,5 %)	0,60 [0,32; 1,00] -5,8 %	0,0493
Hypotonie			
17 (7,0 %)	11 (4,4 %)	1,59 [0,75; 3,59]	0,2456

Verwendete Abkürzungen: AD = Absolute Differenz; EOS = End-of-Study (Zeitpunkt zum Ende der Studie); E-OT = End-of-Treatment (Zeitpunkt zum Ende der Behandlung mit der Studienmedikation); HR = Hazard Ratio; k. A. = keine Angaben; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Gesamtzahl der Patienten mit Daten zu dem entsprechenden Endpunkt; PAH = pulmonal arterielle Hypertonie; RR = Relatives Risiko; SD = Standardabweichung; (S)UE = (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse; SF-36 v2 = Medical-Outcome-Study-36-Item-Short-Form-Gesundheitsfragebogen Version 2; WHO-/NYHA-Klasse = World-Health-Organization-/New-York-Heart-Association-Klasse

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Zielpopulation: ca. 580 – 7 850 Patienten

⁸ Dargestellt sind die im EPAR diskutierten UE von besonderem Interesse.

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Macitentan (Opsumit®) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. Juni 2014):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002697/WC500160899.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Macitentan sollte nur durch in der Therapie von Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie erfahrene Fachärzte erfolgen.

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung im EPAR umfassen die Versorgung der verschreibenden Ärzte mit einem Verschreiber-Kit, welches neben der Fachinformation von Opsumit® eine Verschreibungscheckliste und eine Informationsbroschüre zu Opsumit® (Health-Care-Professional-Brochure, HCP) für Ärzte sowie Patientenerinnerungskarten für Patienten enthält. In Letzteren wird das Risiko von Anämien, Hepatotoxizität und Teratogenität sowie die Notwendigkeit zuverlässiger Kontrazeption adressiert.

4. Therapiekosten

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Macitentan	1 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Filmtabletten)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Filmtabletten)
Macitentan	10 mg	30	365

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Macitentan	3 793,86 €	3 575,97 € [1,80 € ⁹ ; 216,09 € ¹⁰]

Stand Lauer-Taxe: 1. Juni 2014

⁹ Rabatt nach § 130 SGB V.

¹⁰ Rabatt nach § 130a SGB V.

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

entfällt

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Macitentan	43 507,64 €

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 17. Juli 2014 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 17. Juli 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Macitentan**

Vom 17. Juli 2014

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 17. Juli 2014 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 17. April 2014 (BAnz AT 29.07.2014 B2), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Macitentan wie folgt ergänzt:

Macitentan

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Opsumit[®], als Monotherapie oder in Kombination, ist indiziert für die Langzeitbehandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) bei erwachsenen Patienten mit funktioneller WHO-/NYHA-Klasse II bis III.

Die Wirksamkeit wurde bei Patienten mit PAH nachgewiesen, einschließlich idiopathischer und erblicher PAH, PAH in Assoziation mit Bindegeweberkrankungen sowie PAH in Assoziation mit korrigierten einfachen angeborenen Herzfehlern.

1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels

Macitentan ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Ausmaß des Zusatznutzens:

gering

Studienergebnisse nach Endpunkten¹:

Interventionsgruppe (Macitentan 10 mg) N = 242 ²	Kontrollgruppe (Placebo) N = 249 ²	Intervention vs. Kontrolle	
		Effektschätzer [KI] AD ³	p-Wert
Mortalität			
n (%)	n (%)	HR [97,5 % KI]	p-Wert
Tod jeglicher Ursache bis EOT oder Auftreten eines UE mit tödlichem Ausgang			
14 (5,8 %)	19 (7,6 %)	0,64 [0,29; 1,42]	0,2037
Tod jeglicher Ursache bis EOS			
34 (14,0 %)	44 (17,6 %)	0,77 [0,46; 1,28]	0,2509
Tod wegen PAH bis EOS			
26 (10,7 %)	28 (11,2 %)	0,90 [0,49; 1,66]	0,7027

¹ Daten für die Zielpopulation der Studie (SERAPHIN) aus der Nutzenbewertung des G-BA und dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.

² Intention-to-treat-Population.

³ Angabe nur bei signifikanten Unterschieden.



Interventionsgruppe (Macitentan 10 mg) N = 242 ²	Kontrollgruppe (Placebo) N = 249 ²	Intervention vs. Kontrolle	
		Effektschätzer [KI] AD ³	p-Wert
Morbidität			
Erreichen des ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignisses ⁴ (EOT)			
A-priori-Ereigniszeitanalyse bis Monat 36			
n (%)	n (%)	HR [97,5 % KI] AD	p-Wert
76 (31,4 %)	116 (46,4 %)	0,55 [0,39; 0,76] -15 %	<0,0001
Post-hoc-Auswertung des kombinierten Endpunkts und dessen Einzelkomponenten ⁵			
n (%)	n (%)	RR [95 % KI] AD	p-Wert
76 (31,4 %)	116 (46,4 %)	0,68 [0,53; 0,86] -15 %	0,0009
– Davon „Andere Verschlechterung der PAH“			
59 (24,4 %)	93 (37,2 %)	0,66 [0,49; 0,87] -12,8 %	0,0025
– Davon „Tod“			
16 (6,6 %)	17 (6,8 %)	0,97 [0,49; 1,91]	1,0000
– Davon „Initiierung einer Prostanoidtherapie“			
1 (0,4 %)	6 (2,4 %)	0,17 [0,01; 1,15]	0,1227
Veränderung der Sechs-Minuten-Gehstrecke vom Basiswert bis Monat 6 (Meter)			
Mittelwert (SD)	Mittelwert (SD)	Mittelwertdifferenz [97,5 % KI] Hedges' g ⁶ [95 % KI]	p-Wert
12,5 (83,5)	-9,4 (100,6)	21,9 [3,2; 40,8] Hedges' g 0,25 [0,06; 0,41]	0,0078
Verbesserung der WHO-/NYHA-Klasse vom Basiswert bis Monat 6			
n (%)	n (%)	RR [97,5 % KI] AD	p-Wert
54 (22,3 %)	32 (12,9 %)	1,74 [1,10; 2,74] +9,4 %	0,0063
Tod wegen PAH oder Hospitalisierung wegen PAH bis EOT			
n (%)	n (%)	HR [97,5 % KI] AD	p-Wert
50 (20,7 %)	84 (33,6 %)	0,50 [0,34; 0,75] -12,9 %	<0,0001
Hospitalisierung wegen PAH bis EOT + 7 Tage (Post-hoc-Auswertung)			
Mittlere jährliche Hospitalisierungsrate [95 % KI]	Mittlere jährliche Hospitalisierungsrate [95 % KI]	RR [95 % KI]	p-Wert
0,11 [0,09; 0,15]	0,22 [0,18; 0,27]	0,50 [0,36; 0,70]	<0,0001

⁴ Definiert durch: Tod oder Auftreten eines therapiebedingten UE mit tödlichem Ausgang **oder** atriale Septostomie oder Hospitalisierung für eine atriale Septostomie **oder** Lungentransplantation oder Hospitalisierung für eine Lungentransplantation **oder** Initiierung einer intravenösen oder subkutanen Prostanoid-Gabe oder Hospitalisierung zur Initiierung einer Prostanoid-Gabe **oder** andere Verschlechterung der PAH [Verschlechterung der Sechs-Minuten-Gehstrecke um mindestens 15 % gegenüber dem Basiswert **und** Verschlechterung der PAH-Symptome [Verschlechterung der WHO-/NYHA-Klasse oder Auftreten oder Verschlechterung von Symptomen des Rechtsherzversagens] **und** Notwendigkeit eines neuen PAH-Medikaments).

⁵ Für die Komponenten atriale Septostomie bzw. für Lungentransplantation jeweils kein Ereignis.

⁶ Standardisierte Mittelwertdifferenz in Form von Hedges' g zur Bewertung der Relevanz des statistisch signifikanten Gruppenunterschiedes. Eigene Berechnung.



Interventionsgruppe (Macitentan 10 mg) N = 242 ²		Kontrollgruppe (Placebo) N = 249 ²		Intervention vs. Kontrolle	
				Effektschätzer [KI] AD ³	p-Wert
Veränderung des Borg-Dyspnoe-Index vom Basiswert bis Monat 6					
Mittelwert (SD)		Mittelwert (SD)		Mittelwertdifferenz [97,5 % KI] Hedges' g [95 % KI]	p-Wert
0,4 (2,1)		-0,1 (2,0)		-0,5 [-1,0; -0,1] Hedges' g 0,24 [0,04; 0,45]	k. A.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Veränderung der SF-36 v2 Summenskalen vom Basiswert bis Monat 6					
N	Mittelwert (SD)	N	Mittelwert (SD)	Mittelwertdifferenz [97,5 % KI] Hedges' g [95 % KI]	p-Wert
Körperliche Summenskala					
234	2,3 (7,82)	239	-0,7 (8,68)	3,0 [1,3; 4,7] Hedges' g 0,36 [0,18; 0,54]	k. A.
Psychische Summenskala					
234	1,3 (11,30)	239	-2,1 (12,58)	3,4 [0,9; 5,9] Hedges' g 0,28 [0,10; 0,46]	k. A.
Nebenwirkungen⁷					
n (%)		n (%)		RR [95 % KI] AD	p-Wert
UE					
229 (94,6 %)		240 (96,4 %)		0,98 [0,94; 1,02]	0,3884
SUE					
109 (45,0 %)		137 (55,0 %)		0,82 [0,68; 0,99] -10,0 %	0,0303
Schwere UE					
84 (34,7 %)		112 (45,0 %)		0,77 [0,61; 0,99] -10,3 %	0,0215
Therapieabbrüche aufgrund UE					
26 (10,7 %)		31 (12,4 %)		0,86 [0,50; 1,43]	0,5759
UE von besonderem Interesse⁸					
Ödeme					
50 (20,7 %)		50 (20,1 %)		1,03 [0,71; 1,49]	0,9110
Verringerung des Hämoglobins					
38 (15,7 %)		12 (4,8 %)		3,26 [1,74; 7,62] +10,9 %	<0,0001
Leberstörungen und abnorme Leberfunktion					
21 (8,7 %)		36 (14,5 %)		0,60 [0,32; 1,00] -5,8 %	0,0493
Hypotonie					
17 (7,0 %)		11 (4,4 %)		1,59 [0,75; 3,59]	0,2456

Verwendete Abkürzungen: AD = Absolute Differenz; EOS = End-of-Study (Zeitpunkt zum Ende der Studie); EOT = End-of-Treatment (Zeitpunkt zum Ende der Behandlung mit der Studienmedikation); HR = Hazard Ratio; k. A. = keine Angaben; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Gesamtzahl der Patienten mit Daten zu dem entsprechenden Endpunkt; PAH = pulmonal arterielle Hypertonie; RR = Relatives Risiko; SD = Standardabweichung; (S)UE = (schwerwiegende) unerwünschte

⁷ Patienten mit mindestens einem Ereignis. Auswertung bis EOT + 28 Tage.

⁸ Dargestellt sind die im EPAR diskutierten UE von besonderem Interesse.



Ereignisse: SF-36 v2 = Medical-Outcome-Study-36-Item-Short-Form-Gesundheitsfragebogen Version 2; WHO-/NYHA-Klasse = World-Health-Organization-/New-York-Heart-Association-Klasse

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen
Zielpopulation: ca. 580 – 7 850 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Macitentan (Opsumit[®]) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. Juni 2014):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002697/WC500160899.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Macitentan sollte nur durch in der Therapie von Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie erfahrene Fachärzte erfolgen.

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung im EPAR umfassen die Versorgung der verschreibenden Ärzte mit einem Verschreiber-Kit, welches neben der Fachinformation von Opsumit[®] eine Verschreibungscheckliste und eine Informationsbroschüre zu Opsumit[®] (Health-Care-Professional-Brochure, HCP) für Ärzte sowie Patientenerinnerungskarten für Patienten enthält. In Letzteren wird das Risiko von Anämien, Hepatotoxizität und Teratogenität sowie die Notwendigkeit zuverlässiger Kontrazeption adressiert.

4. Therapiekosten

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Macitentan	1 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Filmtabletten)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Filmtabletten)
Macitentan	10 mg	30	365

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Macitentan	3 793,86 €	3 575,97 € [1,80 € ⁹ ; 216,09 € ¹⁰]

Stand Lauer-Taxe: 1. Juni 2014

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

entfällt

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Macitentan	43 507,64 €

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 17. Juli 2014 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 17. Juli 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Hecken

⁹ Rabatt nach § 130 SGB V.

¹⁰ Rabatt nach § 130a SGB V.

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Macitentan ist der 1. Februar 2014. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 30. Januar 2014 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Macitentan zur Behandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G14-01) beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Mai 2014 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Macitentan nicht abgestellt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Nutzenbewertung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Punkt 2. „Eckpunkte der Entscheidung“ Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels“

2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Punkt 2. „Eckpunkte der Entscheidung“ Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels“

¹ Allgemeine Methoden, Version 4.1 vom 28. November 2013. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), Köln.

2.1.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Punkt 2. „Eckpunkte der Entscheidung“ Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen“

2.1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Punkt 2. „Eckpunkte der Entscheidung“ Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“

2.1.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Punkt 2 „Eckpunkte der Entscheidung“ Abschnitt 2.4 "Therapiekosten“

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Sie sind hier:

- [Startseite /](#)
- [Informationsarchiv /](#)
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /](#)
- [Macitentan](#)



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Macitentan

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Macitentan
- **Handelsname:** Opsumit®
- **Therapeutisches Gebiet:** pulmonal arterielle Hypertonie
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.02.2014
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.05.2014
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.05.2014
- **Beschlussfassung:** Mitte Juli 2014

Bemerkungen

Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2014-02-01-D-096)

- [Modul 1 \(436.8 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-445/2014-01-28_Modul1_Macitentan.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-445/2014-01-28_Modul1_Macitentan.pdf)
- [Modul 2 \(845.3 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-446/2014-01-28_Modul2_Macitentan.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-446/2014-01-28_Modul2_Macitentan.pdf)
- [Modul 3 \(1.9 MB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-447/2014-01-28_Modul3A_Macitentan.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-447/2014-01-28_Modul3A_Macitentan.pdf)
- [Modul 4 \(5.2 MB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-448/2014-01-28_Modul4A_Macitentan.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-448/2014-01-28_Modul4A_Macitentan.pdf)

<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/101/>

05.05.2014

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.05.2014 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung G-BA \(1.2 MB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-449/Nutzenbewertung%20G-BA.pdf)
(<http://www.g-ba.de/downloads/92-975-449/Nutzenbewertung%20G-BA.pdf>)
- [Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG \(119.2 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-450/Bewertung%20der%20Therapiekosten%20und%20Patientenzahlen%20IQWiG.pdf)
(<http://www.g-ba.de/downloads/92-975-450/Bewertung%20der%20Therapiekosten%20und%20Patientenzahlen%20IQWiG.pdf>)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.05.2014
- Mündliche Anhörung: 10.06.2014

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist per E-Mail an nutzenbewertung35a@g-ba.de
(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) zu übermitteln.

Die Datenmenge pro E-Mail ist technisch auf max. 20 MB begrenzt - bitte teilen Sie größere Anhänge ggf. auf mehrere E-Mails auf.

Die Betreffzeile der E-Mail sollte folgende Angaben enthalten: *Stellungnahme - Macitentan - 2014-02-01-D-096*

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III Word \(155.0 kB, Word\)](http://www.g-ba.de/downloads/17-98-2999/Anlage%20III.doc)
(<http://www.g-ba.de/downloads/17-98-2999/Anlage%20III.doc>)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **23.05.2014** elektronisch an den G-BA (nutzenbewertung35a@g-ba.de) (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Macitentan - 2014-02-01-D-096* zu richten. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 10.06.2014 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 02.06.2014 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de (mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Juli 2014). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Mündliche Anhörung am 10.06.2014 um 11:30 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Macitentan

Stand: 03.06.2014

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH	23.05.2014
Bayer Vital GmbH	22.05.2014
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie und Deutsche Gesellschaft für Pneumologie	22.05.2014
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	20.05.2014
Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	20.05.2014
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.	23.05.2014

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name
Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH	Hr. Danzl
	Hr. Dr. Preiss
	Fr. Jägel
	Hr. Dr. Schneider
Bayer Vital GmbH	Hr. Peters
	Fr. Dr. Schau
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie und Deutsche Gesellschaft für Pneumologie	Hr. Prof. Dr. Hoeper
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	Fr. Dr. Müller
	Hr. Dr. Gerards
Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	Hr. Dr. Erdmann
	Hr. Bahr
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.	Fr. Orben
	Hr. Dr. Rasch

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

5.1 Stellungnahme: Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH

Datum	23.05.2014
Stellungnahme zu	Macitentan (Opsumit®)
Stellungnahme von	<i>Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Sofern nicht anderweitig angegeben, beziehen sich Seitenzahlen im Folgenden auf den Nutzenbewertungsbericht des G-BA vom 02.05.2014 [1].</i></p>	
<p>Die Stellungnahme von Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH (im Weiteren: Actelion) bezieht sich im Allgemeinen auf die folgenden 3 Sachverhalte der Nutzenbewertung von Macitentan (Opsumit®):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Bei sämtlichen im Nutzendossier dargestellten Endpunkten, d. h. insbesondere auch (aber nicht ausschließlich) beim primären Endpunkt "Zeit bis zum Erreichen des ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignis" und seinen Einzelkomponenten, handelt es sich um Endpunkte, die in hohem Maße und zweifelsfrei klinisch und patientenrelevant sind. Die Patientenrelevanz der einzelnen Endpunkte wird in den folgenden Abschnitten (ggf. ergänzend zur Darstellung im Nutzendossier) dargelegt. <p>Actelion geht daher davon aus, dass die im Nutzendossier beschriebenen Ergebnisse dieser Endpunkte vollständig in die Nutzenbewertung von Macitentan einfließen.</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. Die Auswertung der Endpunkte Hospitalisierungen wegen PAH und Hospitalisierungen jeglicher Ursache, d. h. insbesondere die Auswertung als Anzahl an Hospitalisierungen pro Jahr und als Anzahl Tage mit stationärem Aufenthalt pro Jahr, waren bereits im Studienprotokoll von SERAPHIN geplant, die Ergebnisse der Auswertung sind weiterhin im Studienbericht dargestellt. Für die vorgelegte unveröffentlichte Publikation erfolgte lediglich eine erneute Analyse der bereits erhobenen Daten mit geeigneterer Methodik und die Ergän- 	

Stellungnehmer: Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zung dieser um Ereigniszeitanalysen. Die wesentlichen Ergebnisse dieser Re-Analyse sind bereits im Entwurf der vorgelegten Publikation beschrieben und wurden entsprechend der Vorgaben des G-BA durch weitere Angaben wie z. B. in der Publikation nicht präsentierte Konfidenzintervalle ergänzt.</p> <p>In seiner Nutzenbewertung bestätigt der G-BA auf S. 33 die Patientenrelevanz der Reduktion von Krankenhausaufenthalten in der PAH ("Eine Reduktion von Krankenhausaufenthalten kann als patientenrelevant angesehen werden"); diesem Urteil schließt sich Actelion – wie auch bereits dargestellt – an. Die genannten Endpunkte sind daher in der Nutzenbewertung von Macitentan vollständig zu berücksichtigen.</p> <p>3. Da zum Zeitpunkt des Designs von SERAPHIN kein spezifisches Instrument zur Erhebung des patientenrelevanten Endpunktes der Lebensqualität bei Patienten mit PAH vorlag, wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität in SERAPHIN mit Hilfe eines generischen Fragebogens, des SF-36 v2, erhoben.</p> <p>Aufgrund zweier Studien von Gilbert et al. und Twiss et al. geht der G-BA in seiner Dossierbewertung davon aus, dass der SF-36 zur Erhebung der Lebensqualität bei Patienten mit PAH nicht geeignet ist bzw. die erzielten Verbesserungen in der Lebensqualität klinisch nicht relevant sind. Die Aussagekraft beider Artikel ist jedoch aufgrund der verwendeten Methodik stark eingeschränkt bzw. signifikant verzerrt; die Relevanz der Studien für die Beurteilung der SF-36-Ergebnisse in SERAPHIN ist somit nicht gegeben.</p> <p>Folglich kann anhand der beiden Artikel keine Aussage darüber getroffen werden, ob der SF-36- oder der CAMPHOR-Fragebogen besser für die Erhebung der Lebensqualität bei Patienten mit PAH geeignet ist. Weiterhin ist davon auszugehen, dass wie im Nutzen-dossier erläutert für die Domänen im normbasierten SF-36 v2 eine</p>	

Stellungnehmer: Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>MID von etwa 3 Punkten als klinisch relevante Veränderung anzusehen ist.</p>	
<p>Stellungnahme:</p> <p>Bei allen im Nutzendossier dargestellten Endpunkten, d. h. insbesondere auch (aber nicht ausschließlich) beim primären Endpunkt "Zeit bis zum Erreichen des ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsergebnis" und seinen Einzelkomponenten, handelt es sich um Endpunkte, die in hohem Maße und zweifelsfrei klinisch und patientenrelevant sind. Die Patientenrelevanz der einzelnen Endpunkte wird in den folgenden Abschnitten (ggf. ergänzend zur Darstellung im Nutzendossier) dargelegt.</p> <p>Actelion geht daher davon aus, dass die im Nutzendossier beschriebenen Ergebnisse dieser Endpunkte vollständig in die Nutzenbewertung von Macitentan einfließen.</p> <p>Begründung:</p> <p>In den folgenden Abschnitten wird im Einzelnen dargelegt, inwiefern die im Nutzendossier dargestellten Endpunkte als klinisch und patientenrelevant anzusehen sind. Die Ausführungen sind hierbei als <u>ergänzend</u> zur Darstellung der Patientenrelevanz in Modul 4 des Nutzendossiers von Macitentan zu verstehen.</p> <p>a. Zeit bis zum Erreichen des ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignisses</p> <p>Da es sich bei der PAH um eine zurzeit unheilbare und letztlich zum Tode führende Erkrankung handelt, muss der Untersuchung der Mortalität zweifelsfrei eine besondere Relevanz beigemessen werden. Der direkte Nachweis einer signifikanten Verbesserung der Mortalität ist in einer seltenen Erkrankung wie der PAH und bei einer gleichzeitig relativ</p>	<p>Das primäre Ziel der Reduktion des Risikos für ein Morbiditäts- oder Mortalitätsereignis wurde untersucht vom Beginn der Behandlungsphase bis zum ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsergebnis (definiert als Behandlungsende, EOT). Patienten ohne Ereignis wurden zum frühesten Datum zwischen Beendigung der Therapie mit der Studienmedikation plus 7 Tage und dem EOS-Datum zensiert. Der primäre Endpunkt setzt sich zusammen aus:</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>niedrigen Todesfallrate – die jährliche Sterblichkeitsrate für PAH liegt im Zeitalter moderner Behandlungsmethoden im Bereich von 8-15 % [2] – jedoch als äußerst schwierig anzusehen.</p> <p>Eine statistische Abschätzung hierzu zeigt, dass ungefähr 4.300 Patienten benötigt würden, die bis zum Eintreten von 844 Todesfällen beobachtet werden müssten, um bei einem Signifikanzniveau von 5 % ($\alpha = 0,05$) mit einer statistischen Power von 90 % eine klinisch relevante Reduktion des Gesamtmortalitätsrisikos um 20 % vorhersagen zu können. Die weiteren Grundannahmen dieser Einschätzung sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Überlebensrate in der Placebogruppe: 80,7 % nach 3 Jahren (entspricht der Rate in SERAPHIN) • Geschätzte jährliche Rekrutierungsrate: 860 Patienten; Dauer der Patientenrekrutierung: 5 Jahre • Gesamtstudiendauer: 6 Jahre • Keine Studienabbrüche <p>Diese statistische Abschätzung zeigt, dass die Untersuchung der Wirksamkeit eines Arzneimittels in der PAH mit Mortalität als alleinigem primären Endpunkt faktisch nicht durchführbar ist und zudem aus ethischen Gründen wohl nicht vertretbar erscheint.</p> <p>Im Gegensatz dazu ermöglicht ein kombinierter Endpunkt aus Mortalitäts- und Morbiditätsereignissen und der damit verbundenen Erhöhung der Zahl der möglichen Ereignisse die Sensitivität und die statistische Aussagekraft einer Studie. Kombinierte Endpunkte in seltenen Erkrankungen wie der PAH ermöglichen somit einen zeitnahen Zugang der Patienten zu neuen Medikamenten und erlauben darüber hinaus Aussagen über die Wirksamkeit des Medikaments in der Langzeitbehandlung. In den Empfehlungen des 5. Weltsymposiums zur PH in Nizza</p>	<p>1) Tod oder Auftreten eines therapiebedingten UE mit tödlichem Ausgang oder 2) atriale Septostomie oder Hospitalisierung für eine atriale Septostomie oder 3) Lungentransplantation oder Hospitalisierung für eine Lungentransplantation oder 4) Initiierung einer intravenösen oder subkutanen Prostanoid-Gabe oder Hospitalisierung zur Initiierung einer Prostanoid-Gabe oder 5) Andere Verschlechterung der PAH. Die „Andere Verschlechterung der PAH“ selbst ist definiert als 1) Verschlechterung der Sechsminuten-Gehstrecke um mindestens 15 % gegenüber dem Basiswert und 2) Verschlechterung der PAH-Symptome [a) Verschlechterung der WHO-/NYHA-Klasse oder b) Auftreten oder Verschlechterung von Symptomen des Rechtsherzversagens] und 3) Notwendigkeit eines neuen PAH-Medikaments. Die „Andere Verschlechterung der PAH“ setzt somit das Auftreten aller drei Komponenten voraus.</p> <p>Im Beobachtungszeitraum (EOT plus 7 Tage) trat bei 76 Patienten (31,4 %) des Macitentan-Arms und bei 116 Patienten (46,4 %) des Placebo-Arms ein Morbiditäts- oder Mortalitätsereignis auf. Macitentan führte zu einer statistisch signifikanten Reduktion des Erreichens des ersten Mortalitäts-/Morbiditätsendpunkts (HR: 0,55; 97,5 % KI: [0,39; 0,76]; $p < 0,0001$) gegenüber Placebo. Die Post-hoc-Analyse der Anzahl der Ereignisse im Untersuchungszeitraum ergab ebenfalls statistische Signifikanz (RR: 0,68; 95 % KI: [0,53; 0,86]; $p = 0,0009$). Bei dem Endpunkt „Erreichen des ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignis“ handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunkt-</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>2013 wurden Kombinationsendpunkte aus Morbiditäts- und Mortalitätsereignissen neben Mortalität daher auch der höchsten Evidenzstufe für Endpunkte in randomisierten klinischen Studien in der PAH zugeordnet [3].</p> <p>Da eine direkte Untersuchung der Mortalität, wie oben geschildert, in der PAH nicht möglich ist, die Untersuchung der 6-MWD jedoch nach neuen Erkenntnissen keine Aussage über die Langzeitprognose der Patienten ermöglicht (zu den Limitationen der 6-MWD vgl. Modul 4 des Nutzendossiers zu Macitentan), hat sich unter Experten ein Konsensus herausgebildet, nachdem neue Arzneimittel in Phase III-Studien anhand eines kombinierten Morbiditäts- und Mortalitätsendpunktes untersucht werden sollen (zur Historie des Endpunktes Time to Clinical Worsening (TTCW) und dessen Zusammenhang zum Endpunkt Zeit bis zum Erreichen des ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignis vgl. ebenfalls Modul 4) [4-6].</p> <p>Die Verwendung eines solchen Endpunktes als primären Endpunkt in klinischen Studien der PAH setzt jedoch voraus, dass er ausschließlich aus klinisch und patientenrelevanten Ereignissen zusammengesetzt ist, die neben der Mortalität die Morbidität der Patienten – d. h. insbesondere die Verschlechterung des Gesundheitszustands – sensitiv und verlässlich erfassen können. Die Objektivität der einzelnen Endpunkt-komponenten sollte zudem – wie in SERAPHIN geschehen – durch ein Clinical Event Committee (CEC), dass die Relevanz der einzelnen Ereignisse für den kombinierten Endpunkt bewertet, sichergestellt werden [5, 6].</p> <p>Die Patientenrelevanz der einzelnen Komponenten des Endpunktes Zeit bis zum Erreichen des ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignis wird daher in den folgenden Abschnitten detailliert dargelegt:</p>	<p>komponente „Mortalität“ wird bereits über die sekundären Endpunkte „Tod jeglicher Ursache bis EOT“, „Tod jeglicher Ursache bis EOS“ und „Tod wegen PAH bis EOS“ als eigenständige Endpunkte erhoben. Zum Zeitpunkt der Bewertung liegen keine Validierungsstudien für den kombinierten Endpunkt vor. Die Patientenrelevanz lässt sich aufgrund der Zusammensetzung aus unterschiedlichen Endpunktkategorien mit unterschiedlicher Schwere nicht eindeutig ableiten.</p> <p>Das am häufigsten auftretende Ereignis innerhalb des kombinierten primären Endpunktes war die „Andere Verschlechterung der PAH“, die bei 59 Patienten im Macitentan-Arm (24,4 %) und 93 Patienten im Placebo-Arm auftrat (37,2 %). Der Wert ist statistisch signifikant (RR: 0,66; 95 % KI: [0,49; 0,87]; p = 0,0025) und entspricht einer absoluten Reduktion der „Anderen Verschlechterung der PAH“ um ca. 13 %. Die Patientenrelevanz des Endpunktes „Andere Verschlechterung der PAH“ ist nicht ausreichend belegt, da er aus subjektiven bzw. in der Patientenrelevanz nicht belegten und nicht nachvollziehbaren Komponenten besteht (z. B. Verschlechterung der PAH-Symptome, Notwendigkeit eines neuen PAH-Medikaments). In dem Schweregrad und in der Bedeutung unterscheidet sich der Endpunkt „Andere Verschlechterung der PAH“ für den Patienten erheblich von den anderen Endpunkt-komponenten des kombinierten Endpunktes. Für dieses zusammengesetzte Ereignis legt der pharmazeutische Unternehmer keine isolierte Auswertung der einzelnen Komponenten vor. Zusammengefasst lassen die Ergebnisse zum primären Endpunkt eine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens nicht zu.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>I. Tod</i></p> <p>Die Endpunktkomponente Tod ist patientenrelevant. Dies wurde vom G-BA in der Dossierbewertung (S. 70) bestätigt.</p> <p><i>II. Atriale Septostomie</i></p> <p>Die Endpunktkomponente atriale Septostomie ist patientenrelevant. Dies wurde vom G-BA in der Dossierbewertung (S. 70) bestätigt.</p> <p><i>III. Lungentransplantation</i></p> <p>Die Endpunktkomponente Lungentransplantation ist patientenrelevant. Dies wurde vom G-BA in der Dossierbewertung (S. 70) bestätigt.</p> <p><i>IV. Initiierung einer Prostanoidtherapie</i></p> <p>Die Patientenrelevanz der Initiierung einer Prostanoidtherapie ergibt sich insbesondere durch den invasiven Verabreichungsweg, der mit der intravenösen (i. v.) bzw. subkutanen (s. c.) Anwendung von Prostanoiden verbunden ist. Mit Ausnahme von Treprostinil, bei dem zusätzlich die Möglichkeit einer Applikation als vollständig implantierte Pumpe besteht, erfordern alle i. v. oder s. c. verabreichten Prostanoiden eine Dauerinfusion, die eine tragbare Infusionspumpe und insbesondere auch das Legen eines Dauerkatheters nötig machen. Die mit einem solchen Dauerkatheter verbundenen erheblichen Risiken in der Langzeittherapie, insbesondere aufgrund von Infektionen, hat auch der G-BA in seiner Dossierbewertung anerkannt (S. 28, siehe auch [7, 8]). Neben der Gefahr von Infektionen, ist die i. v. oder s. c. Therapie mit Prostanoiden aufgrund der komplizierten Handha-</p>	

Stellungnehmer: Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>bung von Injektionslösung und Katheter auch mit praktischen Problemen und dadurch schließlich auch mit signifikanten Einschränkungen in der Therapieadhärenz der Patienten verbunden [9]. Unterstrichen wird der Einfluss, den die i. v. oder s. c. Therapie mit Prostanoiden auf das tägliche Leben der Patienten hat, durch eine Studie von Hall und Kollegen [10]. Zu den in diesem Artikel beschriebenen Konsequenzen der Prostanoidtherapie gehören unter anderem Angst vor Versagen in Anbetracht der technischen Komplexität der Medikation, Einschränkungen in Reise- und Freizeitaktivitäten und insbesondere auch die Belastung nahestehender Pflegepersonen. Ergebnisse einer retrospektiven Studie, in der die Konsequenzen der Umstellung von intravenöser zu inhalierter Prostanoidtherapie untersucht wurden, deuten zudem darauf hin, dass eine einmal begonnene Therapie mit i. v. oder s. c. Prostanoiden nicht ohne weiteres wieder beendet werden kann, da aufgrund der kurzen Halbwertszeit der Prostanoiden mit Rebound-Effekten zu rechnen ist [9].</p> <p>Aufgrund der beschriebenen, teils erheblichen Risiken und Einschränkungen des täglichen Lebens der Patienten werden Prostanoiden im klinischen Alltag in der Regel nur dann verordnet, wenn es absolut erforderlich ist, d. h. bei einer deutlichen Verschlechterung des Patienten und in Abwesenheit anderer therapeutischer Alternativen. So gehen z. B. die deutschen PAH-Experten in ihrer aktuellen Kommentierung der PAH-Leitlinien von European Respiratory Society (ERS) und European Society of Cardiology (ESC) davon aus, dass i. v. Prostanoiden nur eingesetzt werden, wenn ein Rechtsherzversagen bevorsteht oder bereits manifest ist, d. h. bei Patienten im fortgeschrittenen Stadium der PAH [11].</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bei der Initiierung der Prostanoidtherapie handelt es sich folglich um ein patientenrelevantes Ereignis, dass im Praxisalltag nur innerhalb klinisch eng definierter, objektiver Parameter stattfindet. In SERAPHIN wurde die Objektivität des Ereignisses zudem wie bei allen Ereignissen des primären Endpunkts durch die Begutachtung durch das verblindete CEC sichergestellt.</p> <p>V. <i>Andere Verschlechterung</i></p> <p>Die Endpunktkomponente andere Verschlechterung der PAH beinhaltet die Ereignisse Verschlechterung der 6-Minuten-Gehdistanz (<i>six minute walking distance</i>, 6-MWD) $\geq 15\%$, Verschlechterung der PAH-Symptome (mindestens einschließlich des Auftretens oder der Verschlechterung der Symptome des Rechtsherzversagens oder der Verschlechterung der WHO-/NYHA-Klasse) und Notwendigkeit eines neuen Medikaments. Diese Endpunktkomponente ist zentraler Bestandteil der stringenten Definition des Endpunkts Time to Clinical Worsening, der entsprechend der Empfehlungen des 4. Weltsymposiums in Dana Point 2009 in zukünftigen Phase III-Studien als primärer Endpunkt eingesetzt werden sollte [5].</p> <p>Damit ein Patient mit anderer Verschlechterung der PAH für den primären Endpunkt gewertet wurde, war es nicht ausreichend, dass nur eines dieser Ereignisse eintrat, sondern es mussten alle drei Ereignisse eingetreten sein¹. Die Ereignisse wurden zudem wie alle Endpunktkomponenten des primären Endpunktes von einem verblindeten CEC begutachtet und bewertet, ob die</p>	

¹ Für das Ereignis Verschlechterung der PAH-Symptome musste mindestens eines der beiden Ereignisse Auftreten oder Verschlechterung der Symptome des Rechtsherzversagens oder Verschlechterung der WHO-/NYHA-Klasse eintreten.

Stellungnehmer: Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Kriterien für einen Einschluss in die Analyse des primären Endpunktes erfüllt waren.</p> <p>Der Schwellenwert der <i>Verschlechterung der 6-MWD um mindestens 15 % vom Ausgangsniveau zu Studienbeginn, der in zwei unabhängigen Tests festgestellt werden musste</i>, entspricht den Empfehlungen der Arbeitsgruppe zu Endpunkten und Design in klinischen Studien des 4. Weltsymposiums der PH in Dana Point 2009. Diese Empfehlungen wurden auf dem 5. Weltsymposium in Nizza 2013 erneut bestätigt [5, 6]. Darüber hinaus ist der Schwellenwert auch in der Leitlinie der EMA zur klinischen Untersuchung medizinischer Produkte zur Behandlung der PAH als Bestandteil in der kombinierten Analyse mit anderen Wirksamkeitsendpunkten anerkannt [4]. Entsprechend der Empfehlung der EMA wird die Verringerung der 6-MWD um 15 % neben SERAPHIN auch in anderen, aktuellen bzw. vor kurzem beendeten Langzeitstudien in der PAH als Bestandteil entsprechender Morbiditäts-/Mortalitätskombinationsendpunkte verwendet (in Klammern angegeben ist der zugehörige ClinicalTrials.gov-Identifizier): AMBITION (NCT01178073), GRIPHON (NCT01106014), COMPASS-2 (NCT00303459).</p> <p>Um Verzerrungen der Ergebnisse auszuschließen, war der 6-Minuten-Gehtest (<i>six minute walking test</i>, 6-MWT) in SERAPHIN standardisiert nach den Leitlinien der amerikanischen Thorax-Gesellschaft durchzuführen (siehe S. 676 in Appendix 16.1.1 des Studienberichts von SERAPHIN); die Verschlechterung über den Schwellenwert von 15 % musste außerdem durch einen zweiten Test an einem anderen Tag bestätigt werden (siehe S. 631 in Appendix 16.1.1).</p>	

Stellungnehmer: Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Es handelt sich daher auch bei der Verschlechterung der 6-MWD um mindestens 15 % um ein patientenrelevantes Ereignis.</p> <p>Die WHO-/NYHA-Klasse gibt wie in Abschnitt g ausgeführt Auskunft über das allgemeine Befinden des Patienten und ist direkt patientenrelevant. Die <i>Verschlechterung der WHO-/NYHA-Klasse</i> ist darüber hinaus prädiktiv für eine kürzere Überlebensdauer [12]. Sie kann somit als klinisch und patientenrelevantes Kriterium zur Bestimmung der Verschlechterung der PAH angesehen werden.</p> <p>Von aktuellen Leitlinien zur Diagnose und Therapie der pulmonalen Hypertonie werden <i>Symptome des Rechtsherzversagens</i>, insbesondere Synkopen, für die Einschätzung der Prognose der PAH empfohlen [13]. Der Grund für dieses Vorgehen liegt darin, dass Patienten mit PAH i. d. R. nicht per se aufgrund des Hochdrucks im pulmonalen Kreislauf versterben, sondern vielmehr aufgrund des zunehmenden Unvermögens des rechten Ventrikels die gestiegene Nachlast zu kompensieren. Dies führt schlussendlich zum Rechtsherzversagen und damit zum Tod [14]. Verschiedene Studien konnten in diesem Zusammenhang zeigen, dass die Funktion des rechten Ventrikels eng mit dem Überleben in der PAH verbunden ist (für eine Zusammenfassung siehe Vonk-Noordegraaf et al. 2013 [15]). Das <i>Auftreten bzw. die Verschlechterung von Symptomen des Rechtsherzversagens</i> ist daher ebenfalls als belastbares Kriterium zur Bestimmung der Verschlechterung in der PAH zu sehen. Die Objektivität in der Bewertung der Symptome des Rechtsherzversagens wird hierbei durch die verblindete Begutachtung der Relevanz für den primären Endpunkt durch das CEC sichergestellt.</p>	

Stellungnehmer: Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Rationale zur Integration der <i>Notwendigkeit neuer PAH-Medikamente</i> in die Endpunktkomponente andere Verschlechterung ergibt sich aus der Tatsache, dass die Behandlung mit einem neuen bzw. einem zusätzlichen Medikament eine Verschlechterung des Gesundheitszustands des Patienten oder aber auch das Ausbleiben einer ausreichenden Verbesserung anzeigt. Zudem erhöhen weitere Medikamente die Komplexität der Behandlung für den Patienten: mehrere Dosisschemen bei gesteigener Tablettenlast müssen beachtet werden, die Gefahr von Nebenwirkungen und Medikamenteninteraktionen steigt. All dies ist belastend für den Patienten und führt häufig zu schlechterer Therapieadhärenz. Die Notwendigkeit neuer PAH-Medikamente wurde zudem nur dann als Endpunktereignis gezählt, wenn gleichzeitig auch zwei weitere Aspekte der klinischen Verschlechterung festgestellt wurden.</p> <p>Die einzelnen Aspekte der Endpunktkomponente andere Verschlechterung reflektieren die Krankheitsprogression und besitzen bereits für sich genommen eine hohe Relevanz für die Patienten. Insbesondere aber die verpflichtende Verknüpfung der Einzelaspekte zu einem Endpunktereignis (Verschlechterung der 6-MWD und Verschlechterung der WHO-/NYHA-Klasse oder Symptome des Rechtsherzversagens und Notwendigkeit neuer PAH-Medikamente) führt dazu, dass eine Verschlechterung der PAH verlässlich und robust bestimmt wird. Die Objektivität in der Beurteilung der Einzelaspekte wird wie bei allen Ereignissen des primären Endpunktes zudem durch die verblindete Begutachtung des CECs sichergestellt.</p> <p>Es kann davon ausgegangen werden, dass eine Verschlechterung der PAH, wie sie oben stehend definiert ist, auch für den</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patienten deutlich spürbar ist. Somit stellt die Endpunktkomponente andere Verschlechterung – vielmehr noch als die in ihr zusammengefassten Einzelaspekte – ein patientenrelevantes Ereignis dar.</p> <p>b. Zeit bis zum Tod wegen PAH oder Hospitalisierung wegen PAH</p> <p><i>I. Tod wegen PAH</i></p> <p>Die Endpunktkomponente Tod ist patientenrelevant. Dies wurde vom G-BA in der Dossierbewertung (S. 73) bestätigt.</p> <p><i>II. Hospitalisierung wegen PAH</i></p> <p>Wie der G-BA in der Dossierbewertung (S. 33) anführt, ist die Reduktion von Krankenhausaufenthalten grundsätzlich patientenrelevant. Somit ist auch die Endpunktkomponente Hospitalisierung wegen PAH als patientenrelevant anzusehen.</p> <p>An gleicher Stelle weist der G-BA daraufhin, dass "<i>aufgrund des international unterschiedlichen Versorgungskontextes und der sich daraus möglicherweise ergebenden Behandlungs- und Einweisungspraktiken [...] die Validität dieses Endpunkts fraglich [ist].</i>" Die hier zugrundeliegende Fragestellung, d. h. die Frage, inwiefern die Ergebnisse dieser Endpunktkomponente (bzw. allgemein von Ergebnissen zur Reduktion von Hospitalisierungen) auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind, ist auch aus Sicht von Actelion zu diskutieren.</p> <p>Wie bereits im Nutzendossier im Zusammenhang mit dem Endpunkt Zeit bis zum Erreichen des ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignis beschrieben, können die Voraussetzungen der stationären Aufnahme in den verschiedenen an SERAPHIN betei-</p>	<p>In der Nutzenbewertung wurde der Endpunkt „Tod wegen PAH oder Hospitalisierung wegen PAH bis EOT“ berücksichtigt.</p> <p>Dieser Endpunkt setzt sich zusammen aus „Tod wegen PAH bis EOT“ und „Hospitalisierung wegen PAH bis EOT“. Die Mortalität wurde nur erfasst, wenn zuvor kein Hospitalisierungsereignis aufgrund von PAH eingetreten war. Insgesamt 50 Patienten (20,7 %) im Macitentan-Arm und 84 Patienten (33,6 %) im Placebo-Arm erreichten ein Ereignis des zusammengesetzten Endpunkts. Der Behandlungseffekt (Kaplan-Meier-Schätzer) lag bei HR: 0,5 (97,5 % KI: [0,34; 0,75]; p < 0,0001). Dies entspricht einer absoluten Reduktion von ca. 13 %. Für die Endpunktkomponente „Tod wegen PAH bis EOT“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Macitentan-Arm und dem Placebo-Arm. Die Endpunktkomponente „Hospitalisierung wegen PAH bis EOT“ wird nachfolgend gesondert betrachtet.</p> <p>Hospitalisierung wegen PAH bis EOT</p> <p>Eine Reduktion von Krankenhausaufenthalten ist als patientenre-</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ligten Länder sehr deutlich variieren. Diese Beobachtung hat dazu geführt, dass nicht Hospitalisierungen per se, sondern die besser objektivierbaren medizinischen Ereignisse, die der Hospitalisierung üblicherweise vorangehen, als Endpunktkomponente in den primären Endpunkt der Studie aufgenommen wurden. Das konservative Vorgehen in Bezug auf die Berücksichtigung von Hospitalisierungen im primären Endpunkt ist jedoch nicht gleich zu setzen mit einer tatsächlichen Verzerrung der Ergebnisse in der Studie. Um festzustellen, ob die unterschiedlichen Voraussetzungen für die stationäre Aufnahme in den verschiedenen Teilnehmerländern zu solch einer Verzerrung geführt haben, ist es notwendig die Ergebnisse des Interaktionstests zur Subgruppe Region zu betrachten.</p> <p>Tatsächlich lässt zwar das Ergebnis des Interaktionstests der entsprechenden Subgruppe für den gesamten kombinierten Endpunkt Zeit bis zum Tod wegen PAH oder Hospitalisierung wegen PAH auf einen Hinweis für Effektmodifikation schließen ($p = 0,1351$), dieser kann durch die Interaktionstests der ebenfalls patientenrelevanten Endpunkte (siehe Punkt 2 der Stellungnahme) Hospitalisierung wegen PAH ($p = 0,6189$) und Hospitalisierung jeglicher Ursache ($p = 0,6857$) nicht bestätigt werden. Von einer unklaren Validität dieser Endpunktkomponente in der Nutzenbewertung von Macitentan ist daher nicht auszugehen, die Ergebnisse sind vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.</p> <p>Wie die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die verschiedenen Regionen zeigen, ist das relative Risiko für das Auftreten eines Todesfalles oder einer Hospitalisierung wegen PAH in der für Deutschland weitestgehend repräsentativen Subgruppe</p>	<p>levant anzusehen. Die Post-hoc-Auswertung zeigte, dass die mittlere jährliche Rate PAH-bedingter Hospitalisierungen pro 100 Patientenjahre bei 11,1 (95 % KI: [8,5; 14,5]) im Macitentan-Arm gegenüber 22,1 (95 % KI: [18,0; 27,1]) im Placebo-Arm lag. Dies entspricht einer statistisch signifikanten Reduktion der Hospitalisierungsrate um ca. 50 % (RR: 0,50; 95 % KI: [0,36; 0,70]; $p < 0,0001$). Dieser Effekt der Verminderung der mittleren jährlichen Rate PAH-bedingter Hospitalisierungen von 11 pro 100 Patientenjahre wird absolut gesehen als gering bewertet.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Westeuropa/Israel (HR [95 % KI]: 0,321 [0,092; 0,577]) zudem niedriger² als das entsprechende relative Risiko in der gesamten Studienpopulation (HR [95 % KI]: 0,500 [0,352; 0,711]). Bei einer tatsächlichen Effektmodifikation wäre also auf Basis der Ergebnisse der gesamten Studienpopulation sogar von einer tendenziellen Unterschätzung des Therapieeffekts von Macitentan innerhalb des deutschen Versorgungskontexts auszugehen.</p> <p>c. Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOT oder Auftreten eines UE mit tödlichem Ausgang</p> <p>Der Endpunkt Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOT oder Auftreten eines UE mit tödlichem Ausgang ist patientenrelevant. Dies wurde vom G-BA in der Dossierbewertung (S. 73) bestätigt.</p> <p>d. Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOS</p> <p>Der Endpunkt Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOS ist patientenrelevant. Dies wurde vom G-BA in der Dossierbewertung (S. 73) bestätigt.</p> <p>e. Hospitalisierungen wegen PAH</p> <p>Ausführungen zu scheinbaren Mängeln in der Darstellung dieses Endpunktes, die zur Nichtberücksichtigung in der Dossierbewertung durch den G-BA geführt haben, finden sich in Punkt 2 der Stellungnahme.</p> <p>Wie bereits dargestellt (vgl. Abschnitt b.II) handelt es sich bei der Reduktion von Hospitalisierungen grundsätzlich um einen patientenrelevanten Endpunkt. Die Ergebnisse der Interaktionstests dieses</p>	<p>In der Nutzenbewertung wurde der Endpunkt „Tod jeglicher Ursache bis EOT oder Auftreten eines UE mit tödlichem Ausgang“ berücksichtigt</p> <p>In der Nutzenbewertung wurde der Endpunkt "Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOS“ berücksichtigt.“</p> <p>In der Nutzenbewertung wurde der Endpunkt „Hospitalisierung wegen PAH bis EOT + 7 Tage (Post-hoc-Auswertung)“ berücksichtigt.</p>

² erkennbar an der niedrigeren HR und der niedrigeren Obergrenze des KI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Endpunktes ($p(\text{Interaktionstest}) = 0,6189$) lassen darauf schließen, dass keine Heterogenität in den Subgruppen vorliegt. Die Ergebnisse zur Reduktion von Hospitalisierungen aus SERAPHIN sind somit vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar; die Validität des Endpunktes zur Beurteilung des patientenrelevanten Zusatznutzens von Macitentan ist gegeben.</p> <p>f. Hospitalisierungen jeglicher Ursache</p> <p>Ausführungen zu scheinbaren Mängeln in der Darstellung dieses Endpunktes, die zur Nichtberücksichtigung in der Dossierbewertung durch den G-BA geführt haben, finden sich in Punkt 2 der Stellungnahme.</p> <p>Wie bereits dargestellt (vgl. Abschnitt b.II) handelt es sich bei der Reduktion von Hospitalisierungen grundsätzlich um einen patientenrelevanten Endpunkt. Die Ergebnisse der Interaktionstests dieses Endpunktes ($p(\text{Interaktionstest}) = 0,6857$) lassen darauf schließen, dass keine Heterogenität in den Subgruppen vorliegt. Die Ergebnisse zur Reduktion von Hospitalisierungen aus SERAPHIN sind somit vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar; die Validität des Endpunktes zur Beurteilung des patientenrelevanten Zusatznutzens von Macitentan ist gegeben.</p> <p>g. Verbesserung der WHO-/NYHA-Klasse</p> <p>Im Beratungsgespräch zu Macitentan hatte der G-BA Actelion gegenüber u. a. ausgeführt, dass in der Nutzenbewertung eines Arzneimittels in der Indikation PAH die symptomatische Krankheitsverschlechterung entscheidend sei. Ausweislich des Beratungsprotokolls zählt der G-BA "<i>Luftnot [Dyspnoe], körperliche Leistungseinschränkung, Schwindel, Synkopen, Müdigkeit und Ödeme</i>" zu den Symptomen der PAH [16]. Von den vom G-BA genannten Sympto-</p>	<p>Das Standardsystem zur Klassifizierung der Schwere der PAH-Erkrankung ist die Einteilung in funktionelle Klassen nach der World Health Organization (WHO) bzw. der New York Heart Association (NYHA). Die WHO-/NYHA-Klassifizierung beinhaltet die Symptome Dyspnoe, Erschöpfung, Brustschmerzen und Synkopen und gibt damit Auskunft über die Morbidität. Aufgrund der Subjektivität der funktionalen Klassifikation, die sowohl vom Patienten als auch vom Arzt abhängt, ist der Endpunkt als alleini-</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>men der PAH, sind die Symptome Dyspnoe, Synkopen und Müdigkeit die zentralen Beurteilungskriterien in der Bestimmung der funktionellen Klasse nach der Klassifikation von World Health Organisation (WHO) bzw. New York Heart Association (NYHA) (WHO-/NYHA-Klasse)³. Hinzu kommen in der Bewertung der WHO-/NYHA-Klasse noch thorakale Beschwerden.</p> <p>Die WHO-/NYHA-Klasse ermöglicht eine Aussage über den klinischen Zustand des Patienten bzw. genauer gesagt über das Ausmaß der Einschränkungen in seinen täglichen Aktivitäten bzw. die Stärke der Symptome, die im Zusammenhang mit alltäglicher Belastung auftreten [13]. Ein Anstieg der WHO-/NYHA-Klasse bedeutet hierbei stärkere Symptome und eine größere Einschränkung in der Fähigkeit alltägliche Aufgaben zu bewältigen; eine Verbesserung der WHO-/NYHA-Klasse entsprechend eine Verbesserung des Gesundheitszustands.</p> <p>Gemäß § 2 Satz 3 der AMNutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels "<i>der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der <u>Verbesserung des Gesundheitszustandes</u>, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.</i>" Aufgrund dessen und in konsistenter Weise zu den Ausführungen des G-BA im Beratungsgespräch zu Macitentan ist die Verbesserung der WHO-/NYHA-Klasse daher unmittelbar als patientenrelevanter Endpunkt zu werten.</p> <p>Unterstrichen wird die klinische Relevanz der Verbesserung der WHO-/NYHA-Klasse als Endpunkt in der PAH durch den im Nutzendossier dargestellten und vom G-BA in der Dossierbewertung</p>	<p>ger primärer Endpunkt nach Ansicht der EMA ungeeignet. Die WHO-/NYHA-Klasse sei jedoch als Komponente der klinischen Verschlechterung oder als sekundärer Endpunkt vertretbar. In der Behandlungsgruppe mit Macitentan zeigten 22,3 % der Patienten eine Verbesserung bezüglich ihrer WHO-/NYHA-Klasse vom Basiswert bis Monat 6 gegenüber 12,9 % der Patienten in der Placebogruppe. Der Behandlungseffekt lag bei RR: 1,74 (97,5 % KI: [1,10; 2,74]; p = 0,0063). Eine Validierung des Endpunkts als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt liegt nicht vor. Hinsichtlich der Patientenrelevanz dieses Endpunktes bestehen unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon jedoch unberührt</p>

³ Die weiteren vom G-BA genannten Symptome sind wie im Nutzendossier beschrieben in den unerwünschten Ereignissen operationalisiert.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>grundsätzlich anerkannten Zusammenhang zwischen der Veränderung der WHO-/NYHA-Klasse und dem Überleben.</p> <p>h. Veränderung der Lebensqualität</p> <p>Die Veränderung der Lebensqualität ist patientenrelevant. Dies wurde vom G-BA in der Dossierbewertung (S. 35ff) bestätigt.</p> <p>i. Nebenwirkungen</p> <p>Die Endpunkte unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse die zum Therapieabbruch führten und unerwünschte Ereignisse von gesondertem In-</p>	<p>Die Veränderung der Lebensqualität vom Basiswert bis Monat 6 wurde mit dem nicht krankheitsspezifischen Medical-Outcome-Study-36-Item-Short-Form-Gesundheitsfragebogen Version 2 (SF-36) gemessen. Die acht einzelnen Dimensionen des SF-36 sowie die beiden Summenskalen (körperliche Summenskala, PCS und psychische Summenskala, MCS) sind auf die allgemeine US-Bevölkerung von 1998 normiert (normbasierter Score). Der Behandlungseffekt ist in allen Dimensionen mit Ausnahme der Dimension „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“ statistisch signifikant. Die Verbesserung der psychischen und der körperlichen Summenskala im Vergleich zu Placebo beträgt 3,4 (MCS) bzw. 3,0 (PCS) und ist jeweils ebenfalls statistisch signifikant. Aufgrund der Größe des Effekts kann nicht von einem klinisch relevanten Unterschied ausgegangen werden. Das 95 % Konfidenzintervall für diese Skalen liegt nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2 (Hedges' g). Eine individuelle Responderanalyse liegt nicht vor.</p> <p>Zusammengenommen lassen die Ergebnisse zur Lebensqualität eine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens nicht zu.</p> <p>In der SERAPHIN-Studie wurden unerwünschte Ereignisse (UE) bis EOT + 28 Tage erhoben.</p> <p>Die Häufigkeit der Patienten mit mindestens einem UE beträgt im Macitentan-Arm 94,6 % und 96,4 % im Placebo-Arm.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>teresse sind patientenrelevant. Dies wurde vom G-BA in der Dossierbewertung (S. 37ff) bestätigt.</p>	<p>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) traten im Macitentan-Arm bei 45 % der Patienten gegenüber 55 % im Placebo-Arm auf. Dieser Wert ist statistisch signifikant (RR: 0,82; 95 % KI: [0,68; 0,99]; p = 0,0303) und entspricht einer absoluten Reduktion der SUE von ca. 10 % im Macitentan-Arm. Schwere UE traten bei 34,7 % im Macitentan-Arm gegenüber 45 % im Placebo-Arm. Dieser Wert ist ebenfalls statistisch signifikant (RR: 0,77; 95 % KI: [0,61; 0,99]; p = 0,0215) und entspricht einer absoluten Reduktion der schweren UE von ca. 10 % im Macitentan-Arm. Die Verschlechterung der PAH und das Rechtsherzversagen waren die häufigsten schwerwiegenden und schweren UE und traten weniger häufig bei den Patienten im Macitentan-Arm auf. Die Verschlechterung der PAH und die Rechtsherzinsuffizienz werden allerdings bereits als Morbiditätskomponenten des primären Endpunkts berücksichtigt.</p> <p>Die in der Studie auftretenden Therapieabbrüche aufgrund UE traten in den Behandlungsrmen vergleichbar häufig auf – Macitentan: 10,7 %, Placebo: 12,4 % – ohne statistisch signifikanten Unterschied. Hauptgrund für den vorzeitigen Abbruch waren UE, die in Beziehung zur zugrunde liegenden Erkrankung standen, vorwiegend die Verschlechterung der PAH oder Rechtsherzversagen.</p> <p>Hinsichtlich der betrachteten UE von besonderem Interesse zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied für die UE „Verringerung des Hämoglobins“ zuungunsten von Macitentan, 15,7 % vs. 4,8 % (RR: 3,26; 95 % KI: [1,74; 7,62]; p < 0,0001). Unter Be-</p>

Stellungnehmer: Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>handlung mit Macitentan trat bei 8,7 % der Patienten mindestens ein UE im Zusammenhang mit Leberstörungen oder abnormer Leberfunktion, demgegenüber lag der Anteil im Placebo-Arm bei 14,5 %. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant und zeigt ein Vorteil für die Behandlung mit Macitentan (RR: 0,60; 95 % KI: [0,32; 1,00]; p = 0,0493).</p> <p>Die vorliegenden Ergebnisse hinsichtlich der Nebenwirkungen sind in ihrer Aussagekraft eingeschränkt bewertbar, insbesondere wegen der Doppelerfassung von Ereignissen sowohl bei Morbiditätsendpunkten als auch bei Sicherheitsendpunkten; sie stützen aber insgesamt die Einstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens als gering.</p>
<p>Stellungnahme:</p> <p>Die Auswertung der Endpunkte Hospitalisierungen wegen PAH und Hospitalisierungen jeglicher Ursache, d. h. insbesondere die Auswertung als Anzahl an Hospitalisierungen pro Jahr und als Anzahl Tage mit stationärem Aufenthalt pro Jahr, war bereits im Studienprotokoll von SERAPHIN geplant, die Ergebnisse der Auswertung sind weiterhin im Studienbericht dargestellt. Für die vorgelegte unveröffentlichte Publikation erfolgte lediglich eine erneute Analyse der bereits erhobenen Daten mit geeigneterer Methodik und die Ergänzung dieser um Ereigniszeitanalysen. Die wesentlichen Ergebnisse dieser Re-Analyse sind bereits im Entwurf der vorgelegten Publikation beschrieben und wurden entsprechend der Vorgaben des G-BA durch weitere Angaben wie z. B. in der Publikation nicht präsentierte Konfidenzintervalle ergänzt.</p> <p>In seiner Nutzenbewertung bestätigt der G-BA auf S. 33 die Patien-</p>	<p>Siehe Anmerkungen zu Hospitalisierung oben.</p>

Stellungnehmer: Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>tenrelevanz der Reduktion von Krankenhausaufenthalten in der PAH ("Eine Reduktion von Krankenhausaufenthalten kann als patientenrelevant angesehen werden"); diesem Urteil schließt sich Actelion – wie auch bereits dargestellt – an. Die genannten Endpunkte sind daher in der Nutzenbewertung von Macitentan vollständig zu berücksichtigen.</p> <p>Begründung:</p> <p>Auf S. 21 der Nutzenbewertung geht der G-BA davon aus, dass die Endpunkte Hospitalisierung wegen PAH und Hospitalisierung jeglicher Ursache "<i>nicht im Studienprotokoll geplant [waren] und [...] im Studienbericht nicht ausgewertet [wurden]. Es handelt sich um eine Post-hoc-Auswertung, zu der im Dossier ein unveröffentlichtes Manuskript zitiert wurde (Channick et al., 2014). Die Daten aus dem Dossier konnten dem Manuskript jedoch größtenteils nicht entnommen werden [...].</i>" Diese beiden Endpunkte wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung daher vom G-BA nicht berücksichtigt.</p> <p>Im Nutzendossier dargestellt wurden neben den Hospitalisierungen wegen PAH als Teil des kombinierten Endpunkts Zeit bis zum Tod wegen PAH oder Hospitalisierung wegen PAH auch die Endpunkte Hospitalisierungen wegen PAH und Hospitalisierungen jeglicher Ursache. Für beide Endpunkte wurden die Anzahl an Hospitalisierungen pro Jahr und die Anzahl an Tagen mit stationärem Aufenthalt pro Jahr ausgewertet. Zusätzlich wurden die Ergebnisse einer Ereigniszeitanalyse der Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen PAH bzw. jeglicher Ursache dargestellt.</p> <p>Im Gegensatz zur Annahme des G-BA in der Dossierbewertung war die Auswertung von Anzahl an Hospitalisierungen pro Jahr und von Anzahl an Tagen mit stationärem Aufenthalt pro Jahr bereits im Studienproto-</p>	

Stellungnehmer: Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
<p>koll von SERAPHIN geplant (vgl. S. 636 und S. 662 von Appendix 16.1.1 des Studienberichts zu SERAPHIN) und wurde auch im Studienbericht dargestellt (vgl. S. 177 des Studienberichts von SERAPHIN). Post hoc erfolgte lediglich eine erneute Analyse dieser Endpunkte mit geeigneterer Analysemethode. Während die im Studienbericht dargestellte Analysemethode den Durchschnitt der jährlichen Hospitalisierungsraten der einzelnen Patienten beschreibt und somit nur eine Aussage über die in SERAPHIN eingeschlossenen Patienten ermöglicht, beschreibt die Re-Analyse den Populationsdurchschnitt und ermöglicht damit auch die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Patientenpopulationen ähnlicher Charakteristik (für die zugrunde liegenden Formeln, siehe Tabelle 1). Die Ereigniszeitanalyse wurde zusätzlich zur Analyse der Hospitalisierung als Raten durchgeführt, aber auf Basis der gleichen Daten.</p> <p>Tabelle 1: Vergleich der Methodik zur Bestimmung der Hospitalisierungsraten in Studienbericht und Re-Analyse</p> <table border="1" data-bbox="152 970 1079 1248"> <thead> <tr> <th data-bbox="152 970 488 1018">Analysemethode</th> <th data-bbox="497 970 1079 1018">Berechnung der Hospitalisierungsraten</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="152 1024 488 1129">Studienbericht</td> <td data-bbox="497 1024 1079 1129">$\frac{1}{N} \cdot \sum \frac{n_{\text{Hospitalisierungen Patient}}}{t_{\text{Patient}}}$</td> </tr> <tr> <td data-bbox="152 1136 488 1241">Re-Analyse</td> <td data-bbox="497 1136 1079 1241">$\frac{\sum n_{\text{Hospitalisierungen Patient}}}{\sum t_{\text{Patient}}}$</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="152 1264 1079 1347">N - Gesamtzahl der Patienten im Studienarm, $n_{\text{Hospitalisierungen Patient}}$ - Anzahl der Hospitalisierungen des Patienten, t_{Patient} - Zeitraum, über den der Patient in SERAPHIN behandelt wurde (bis EOT)</p>	Analysemethode	Berechnung der Hospitalisierungsraten	Studienbericht	$\frac{1}{N} \cdot \sum \frac{n_{\text{Hospitalisierungen Patient}}}{t_{\text{Patient}}}$	Re-Analyse	$\frac{\sum n_{\text{Hospitalisierungen Patient}}}{\sum t_{\text{Patient}}}$	
Analysemethode	Berechnung der Hospitalisierungsraten						
Studienbericht	$\frac{1}{N} \cdot \sum \frac{n_{\text{Hospitalisierungen Patient}}}{t_{\text{Patient}}}$						
Re-Analyse	$\frac{\sum n_{\text{Hospitalisierungen Patient}}}{\sum t_{\text{Patient}}}$						

Stellungnehmer: Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)		
<p>Die wesentlichen Ergebnisse (z. B. Hazard Ratio (HR), Therapieeffektrate, deskriptive Beschreibung von Anzahl und Anteil der Patienten mit Ereignis) der Re-Analyse sind bereits im vorgelegten Entwurf des Artikels von Channick et al. 2014 [17] enthalten und wurden lediglich entsprechend der Vorgaben des G-BA zur Erstellung des Nutzendossiers durch verschiedene Angaben (wie z. B. Konfidenzintervalle zur Therapieeffektrate) aus der Analyse, die dem Artikel zugrunde liegt, ergänzt. Der Vollständigkeit halber sind diese Analysen der vorliegenden Stellungnahme beigelegt [18]. Die Subgruppenanalysen für die Endpunkte Hospitalisierungen wegen PAH bzw. jeglicher Ursache wurden wie sämtliche weiteren Subgruppenanalysen speziell für das Nutzendossier von Macitentan erstellt.</p> <p>Weiterhin beschreibt der G-BA auf S. 33 auch, dass "<i>die Operationalisierung der Endpunkte [...] nicht ausreichend beschrieben [wurde].</i>" Wir bitten dies zu entschuldigen. Zu einer vollständigen Darstellung der Operationalisierung der Endpunkte Hospitalisierungen wegen PAH und Hospitalisierungen jeglicher Ursache sind zusätzlich zur Darstellung im Dossier noch folgende Aspekte zu ergänzen:</p> <p>Tabelle 2: Operationalisierung von Hospitalisierungen in SERAPHIN</p> <table border="1" data-bbox="152 1209 1084 1396"><tr><td>Hospitalisierung ist definiert als stationäre Aufnahme im Krankenhaus oder der Notaufnahme über Nacht aufgrund eines unerwünschten Ereignisses (UE).</td></tr><tr><td>Jede weitere zeitlich zusammenhängende Aufnahme über Nacht definiert eine Verlängerung der bereits bestehenden Hospitalisierung. Jede weitere</td></tr></table>	Hospitalisierung ist definiert als stationäre Aufnahme im Krankenhaus oder der Notaufnahme über Nacht aufgrund eines unerwünschten Ereignisses (UE).	Jede weitere zeitlich zusammenhängende Aufnahme über Nacht definiert eine Verlängerung der bereits bestehenden Hospitalisierung. Jede weitere	
Hospitalisierung ist definiert als stationäre Aufnahme im Krankenhaus oder der Notaufnahme über Nacht aufgrund eines unerwünschten Ereignisses (UE).			
Jede weitere zeitlich zusammenhängende Aufnahme über Nacht definiert eine Verlängerung der bereits bestehenden Hospitalisierung. Jede weitere			

Stellungnehmer: Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zeitlich nicht zusammenhängende Aufnahme über Nacht wird als neue Hospitalisierung gewertet.</p> <p>Folgende Fälle sollten nicht als UE und folglich auch nicht als Hospitalisierung gewertet werden:</p> <ul style="list-style-type: none">• Hospitalisierungen für selbstbestimmte kosmetische Eingriffe, aufgrund sozialer und/oder zweckmäßiger Gründe.• Standardbeobachtung einer vorbestehenden Erkrankung oder medizinischen Bedingung, die sich nicht verschlechtert hat, z. B. Hospitalisierungen für koronare Angiographie bei Patienten mit stabiler Angina pectoris.• Selbstbestimmte Behandlung einer vorbestehenden Erkrankung oder medizinischen Bedingung, die sich nicht verschlechtert hat, z. B. Hospitalisierungen zur Durchführung einer Chemotherapie oder zur selbstbestimmten Hüftoperation wegen Arthritis. <p>Im Case Report Form sollten folgende Angaben vermerkt werden: Aufnahmedatum, Entlassdatum, Grund der Aufnahme.</p> <p>Der mögliche Zusammenhang der Hospitalisierung zur PAH wurde mit Ausnahme von Hospitalisierungen, die gleichzeitig Ereignisse des primären Endpunkts waren, durch den Prüfarzt bestimmt. Hospitalisierungen, die zusammen mit Ereignissen des primären Endpunktes auftraten, wurden aufgrund der Bewertung durch das CEC als grundsätzlich im Zusammenhang zur PAH stehend gewertet.</p> <p>Quellen: S. 640 und S. 653ff in Appendix 16.1.1 des Studienberichts von SERAPHIN, Channick et al. 2014 [17].</p>	
<p>Entsprechend der auf S. 33 der Dossierbewertung vom G-BA vertretenen Ansicht, dass es sich bei der Reduktion von Hospitalisierungen grundsätzlich um einen patientenrelevanten Endpunkt handelt, müssen auch die Endpunkte Hospitalisierung wegen PAH und Hospitalisierung</p>	

Stellungnehmer: Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>jeglicher Ursache vollumfänglich in der Nutzenbewertung von Macitentan berücksichtigt werden.</p> <p>Das vom G-BA auf S. 21 vorgebrachte Argument, dass die Hospitalisierung wegen PAH bereits als Endpunktkomponente des Kombinationsendpunkts Zeit bis zum Tod wegen PAH oder Hospitalisierung wegen PAH berichtet wurde, ist hierbei nach Auffassung von Actelion ebenfalls nicht zielführend, da eine vollständige Nutzenbewertung alle zur Verfügung stehenden Informationen zu patientenrelevanten Endpunkten mit einschließen sollte. Somit sollten zusätzlich zur Endpunktkomponente des sekundären Kombinationsendpunktes Zeit bis zum Tod wegen PAH oder Hospitalisierung wegen PAH auch alle Analysen der Endpunkte Hospitalisierungen wegen PAH und wegen jeglicher Ursache Berücksichtigung finden, d. h. insbesondere auch die Analyse der durchschnittlichen jährlichen Raten an Hospitalisierungen sowie der durchschnittlichen Anzahl an Tagen mit stationärem Aufenthalt pro Jahr. Eine vollständige Betrachtung aller Informationen zur Hospitalisierung ist zudem konsistent zum Vorgehen des G-BA in der Bewertung der verschiedenen Mortalitätsendpunkte in SERAPHIN (vgl. Tabelle 14 der Dossierbewertung).</p>	
<p>Stellungnahme:</p> <p>Da zum Zeitpunkt des Designs von SERAPHIN kein spezifisches Instrument zur Erhebung des patientenrelevanten Endpunktes der Lebensqualität bei Patienten mit PAH vorlag, wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität in SERAPHIN mit Hilfe eines generischen Fragebogens, des SF-36 v2, erhoben.</p> <p>Aufgrund zweier Studien von Gilbert et al. und Twiss et al. geht der G-BA in seiner Dossierbewertung davon aus, dass der SF-36 zur Erhebung der Lebensqualität bei Patienten mit PAH nicht geeignet</p>	<p>Siehe Anmerkungen zu Lebensqualität oben.</p>

Stellungnehmer: Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ist bzw. die erzielten Verbesserungen in der Lebensqualität klinisch nicht relevant sind. Die Aussagekraft beider Artikel ist jedoch aufgrund der verwendeten Methodik stark eingeschränkt bzw. signifikant verzerrt; die Relevanz der Studien für die Beurteilung der SF-36-Ergebnisse in SERAPHIN ist somit nicht gegeben.</p> <p>Folglich kann anhand der beiden Artikel keine Aussage darüber getroffen werden, ob der SF-36- oder der CAMPHOR-Fragebogen besser für die Erhebung der Lebensqualität bei Patienten mit PAH geeignet ist. Weiterhin ist davon auszugehen, dass wie im Nutzendossier erläutert für die Domänen im normbasierten SF-36 v2 eine MID von etwa 3 Punkten als klinisch relevante Veränderung anzusehen ist.</p> <p>Begründung:</p> <p>In SERAPHIN wurde die Lebensqualität anhand des generischen Medical-Outcome-Study-36-Item-Short-Form-Version-2 (SF-36 v2)-Gesundheitsfragebogens ermittelt, da bis zum Zeitpunkt des Designs von SERAPHIN kein spezifisches Instrument zur Ermittlung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit PAH zur Verfügung stand (vgl. auch Modul 4 des Nutzendossiers zu Macitentan). Der SF-36-Fragebogen wird in vielen verschiedenen Indikationen eingesetzt und war nach einer Untersuchung von Scoggins und Patrick das am häufigsten verwendete Instrument in klinischen Studien allgemein, aber auch speziell in Studien in denen Patienten mit Kreislauferkrankungen behandelt wurden [19]. Als generischer Fragebogen wurde und wird der SF-36 auch häufig in klinischen Studien zur Untersuchung der PAH eingesetzt.</p> <p>Im Zusammenhang mit dem SF-36 führt der G-BA in seiner Nutzenbe-</p>	

Stellungnehmer: Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>wertung insbesondere zwei Artikel an (Gilbert et al. 2009 [20], Twiss et al. 2013 [21]), aus denen er seine Einschätzung der Validität des SF-36 zur Messung der Lebensqualität in der PAH ableitet. Die Ergebnisse dieser Artikel unterliegen jedoch starken Limitationen aufgrund der jeweils verwendeten Methodik, die Relevanz der Studien für die Beurteilung der SF-36-Ergebnisse in SERAPHIN ist somit nicht gegeben. Detaillierte Anmerkungen zu den beiden Artikeln finden sich untenstehend:</p> <p><u>Gilbert et al. 2009 [20]</u></p> <p>Im Allgemeinen werden zur Bestimmung des kleinsten relevanten Unterschieds (<i>minimal important difference</i>, MID) eines Endpunkts ankerbasierte Methoden eingesetzt. Diese Methoden beruhen darauf, dass für einen klinisch relevanten Endpunkt in der gleichen Indikation bereits eine MID bestimmt wurde. Diese MID kann anschließend als Ankerpunkt zur Bestimmung der MID des neuen oder zu untersuchenden Endpunkts verwendet werden. Wie Gilbert und Kollegen in ihrem Artikel anmerken, existiert in der PAH jedoch bisher kein klinisch relevanter Endpunkt für den bereits eine MID bestimmt wurde. Die Autoren greifen daher stattdessen auf Methoden zur Bestimmung der MID zurück, die auf der Verteilung der gemessenen Werte (d. h. Effektstärke, Standardverteilung und Standardfehler) basieren. In Abwesenheit ankerbasiert bestimmter MIDs ist jedoch unklar, ob die im Artikel dargestellten MIDs klinisch relevant sind. Auf diese Limitation der Methodik weisen die Autoren in ihrer Studie ebenfalls selbst hin. Zudem gehen sie selbst davon aus, dass die berechneten MIDs aufgrund einer überhöhten Schätzung des Standardfehlers der Differenz vermutlich zu hoch ausfallen. Die Ergebnisse der Studie ermöglichen eine Aussage zur Veränderung über die Zeit, aber keine Aussage darüber ob diese Veränderung klinisch oder patientenrelevant ist. Sie bestätigen damit vorangegangene Beobachtungen zu verteilungsbasierten Methoden im Vergleich zu anker-</p>	

Stellungnehmer: Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>basierten Methoden [22]. Abschließend schlagen die Autoren der Studie daher vor, dass die Ergebnisse ihrer Studie unbedingt anhand ankerbasierter Methoden bestätigt werden sollten.</p> <p>Weiterhin ist zu der vorgelegten Studie anzumerken, dass die Ergebnisse des SF-36 allem Anschein nach nicht als normbasierte Scores angegeben sind. Dies wird u. a. dadurch impliziert, dass im Artikel als Spanne für die Scores eine Reichweite von 0–100 angegeben wird und im Weiteren auch keine Normierung beschrieben wird [23]. Da in SERAPHIN jedoch eine Normierung der Ergebnisse des SF-36 durchgeführt wurde (die im Übrigen vom Vertreter des SF-36 auch empfohlen wird [23]), ist unabhängig von den oben beschriebenen methodischen Einschränkungen auch daher eine Übertragbarkeit der MID der Studie von Gilbert et al. auf die Ergebnisse des SF-36 v2 in SERAPHIN nicht gegeben.</p> <p>Eine valide PAH-spezifische MID des SF-36, die anhand belastbarer Methodik bestimmt wurde, liegt also nicht vor. Analysen, die im Manual des SF-36 dargestellt sind, zeigen jedoch, dass in vielen Indikationen eine Verbesserung in den SF-36-Domänen von etwa 3 Punkten mit einer klinisch relevanten Verringerung der Mortalität um 20 % verbunden ist [24]. In der Abwesenheit einer PAH-spezifischen MID ist ein Grenzwert von 3 Punkten daher als ausreichende Annäherung für eine klinisch und patientenrelevante Veränderung im normbasierten SF-36 anzusehen.</p> <p><u>Twiss et al. 2013 [21]</u></p> <p>Die genannte Studie wird vom G-BA in seiner Nutzenbewertung aufgeführt und insbesondere in Hinblick auf die Aussagekraft der einzelnen Domänen und die Test-Retest-Reliabilität des SF-36 bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie kommentiert. Der G-BA merkt hierbei an, dass</p>	

Stellungnehmer: Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>die Autoren der Studie zu dem Schluss kommen, "<i>dass nur die SF-36 Domänen körperliche Funktionsfähigkeit und allgemeine Gesundheitswahrnehmung dazu geeignet sind, die Lebensqualität bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie abzubilden.</i>"</p> <p>Die Studie von Twiss et al., die von den Entwicklern des Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPHOR)-Fragebogens durchgeführt wurde, weist jedoch ein hohes Verzerrungspotential und somit signifikante Einschränkungen hinsichtlich der Aussagekraft auf. Sie ist somit nicht geeignet für eine Aussage zur Eignung des SF-36 bei Patienten mit PAH.</p> <p>Grundlage der Auswertungen von Twiss und Kollegen ist eine postalische Befragung von Patienten mit pulmonaler Hypertonie in Australien und Neuseeland. Die Methodik der Befragung wurde von den Autoren im Wesentlichen bereits in einem vorangegangenen Artikel beschrieben [25]. Postalische Befragung im Allgemeinen und diese Befragung im Speziellen sind jedoch mit wesentlichen methodischen Fragezeichen behaftet. Zunächst ist festzuhalten, dass die Patienten in der Studie durch die Untersucher selbst ausgewählt wurden. Weiterhin werden auch keine Informationen über die Patienten geliefert, die den Fragebogen nicht zurückgeschickt haben; postalische Befragungen sind üblicherweise aber mit hohen Drop-Out-Raten verbunden.</p> <p>Aufgrund der Durchführung als postalische Befragung, wurden die Angaben zu WHO-/NYHA-Klasse und Ätiologie der PAH durch den Patienten selbst erbracht, eine Einschätzung durch den Arzt fand nicht statt. Dies könnte zu einer signifikanten Verzerrung insbesondere der <i>Known-Groups</i>-Analyse geführt haben, in der die Unterscheidungsfähigkeit der beiden Fragebogen in Bezug auf die Unterteilung in die WHO-/NYHA-Klassen I/II und III/IV untersucht wird.</p>	

Stellungnehmer: Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zur statistischen Analyse der Test-Retest-Reliabilität fällt auf, dass die Autoren zur Untersuchung der Korrelation Spearmans Korrelationskoeffizienten verwenden und nicht etwa den weitaus anerkannteren Interklassen-Korrelationskoeffizient. Auch wurde die Untersuchung der Test-Retest-Reliabilität auf Basis einer Population durchgeführt, bei der der Nachweis der Stabilität nicht erbracht wurde. Beide Faktoren könnten bereits für sich genommen die geringere Korrelation im Zusammenhang mit dem SF-36 erklären.</p> <p>Der G-BA kommt im Weiteren in seiner Nutzenbewertung zum Schluss, dass <i>"die psychometrischen Eigenschaften des CAMPHOR-Fragebogens [...] als wesentlich besser [...] für die Messung der Lebensqualität bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie eingeschätzt [wurden]."</i> Ungeachtet der oben berichteten Zweifel an der in der Studie verwendeten Methodik ist diese Aussage des G-BA durch den Artikel in keinsten Weise gedeckt. Ein formeller Vergleich der beiden Fragebögen mit Hilfe eines statistischen Tests o. ä. hat nicht stattgefunden. Vielmehr wurden die Eigenschaften beider Tests für sich genommen untersucht und lediglich deskriptiv gegenüber gestellt. Wichtig ist in diesem Zusammenhang auch festzuhalten, dass die Items in zwei der drei Domänen des CAMPHOR als dichotome Größen erhoben werden und somit per Definition schon weniger sensitiv gegenüber Veränderungen sein müssen als die Items im SF-36.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Sofern nicht anderweitig angegeben, beziehen sich Seitenzahlen im Folgenden auf den Nutzenbewertungsbericht des G-BA vom 02.05.2014 [1].</i>	
S. 39 + S. 77	<p>Aussage des G-BA: <u>"Definition und Erhebung des Endpunkts:</u> <i>Die Operationalisierung des Endpunkts ist nachvollziehbar. Die Unterteilung der Intensität der UE (mild, moderat, schwer) ist aufgrund der groben Einteilung, der Beurteilung durch den Prüfarzt und der mangelnden Definitionsschärfe der drei Kategorien als nicht valide anzusehen."</i> (S. 39) <i>"Eine Einteilung der UE nach CTCAE-Graden wurde nicht vorgenommen."</i> (S. 77)</p> <p>Stellungnahme: Bei der Unterteilung der Intensität unerwünschter Ereignisse (UE) in die Kategorien mild, moderat und schwer handelt es sich um ein Standardvorgehen bei der Durchführung klinischer Studien [26, 27], das zudem nicht im Konflikt zur Einteilung nach Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) [28] steht, son-</p>	<p>Der Einwand ist ohne Konsequenz für die Nutzenbewertung.</p> <p>Im Beschluss über die Nutzenbewertung wurden die Ergebnisse zu den UE, SUE, Therapieabbrüche wegen UE und UEs von besonderem Interesse berücksichtigt.</p> <p>In der SERAPHIN-Studie wurden unerwünschte Ereignisse (UE) bis EOT + 28 Tage erhoben.</p> <p>Die Häufigkeit der Patienten mit mindestens einem UE beträgt im Macitentan-Arm 94,6 % und 96,4 % im Placebo-Arm.</p> <p>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) traten im Macitentan-Arm bei 45 % der Patienten gegenüber 55 % im Placebo-Arm auf. Dieser Wert ist statistisch signifikant (RR: 0,82; 95 % KI: [0,68; 0,99]; p = 0,0303) und entspricht einer absoluten Reduktion der SUE von ca. 10 % im Macitentan-Arm. Schwere UE traten bei 34,7 % im Macitentan-Arm ge-</p>

Stellungnehmer: Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>dern vielmehr eine wesentliche Überdeckung mit diesem Klassifikationssystem aufweist. Milde Intensität und Grade 1 CTCAE entsprechen sich sowohl in der Nomenklatur als auch in der näheren Definition (milde oder asymptomatische Symptomatik, keine Intervention erforderlich, keine Einschränkung der täglichen Aktivitäten); gleiches gilt für moderate Intensität und Grade 2 CTCAE (moderate Symptomatik, Intervention möglicherweise erforderlich, leichte Einschränkungen der täglichen Aktivitäten). Grade 4 CTCAE (lebensbedrohlich, Intervention dringend notwendig) entsprach in SERAPHIN im Wesentlichen der Klassifikation als schwerwiegendes UE (SUE), Grade 5 CTCAE (Tod) entsprach der Mortalität.</p> <p>Unterschiede zwischen den beiden Klassifikationssystemen lassen sich lediglich im Vergleich der schweren Intensität mit Grade 3 CTCAE feststellen, auch wenn sich die Definitionen in den beiden Klassifikationssystemen erneut sehr ähneln. Während die Einteilung als UE schwerer Intensität keine Auskunft darüber gibt, ob das vorliegende Ereignis gleichzeitig als SUE zu werten ist (d. h. ein UE schwerer Intensität kann, muss aber nicht gleichzeitig SUE sein), kann eine Beurteilung als Grade 3 CTCAE gleichbedeutend mit einer Wertung als SUE sein (z. B. dann, wenn ein Ereignis zu einer Hospitalisierung führt oder diese verlängert) (Quellen der vorangegangenen Abschnitte: CTCAE Version 4.03 [28] und Dossierbewertung S. 38).</p>	<p>genüber 45 % im Placebo-Arm. Dieser Wert ist ebenfalls statistisch signifikant (RR: 0,77; 95 % KI: [0,61; 0,99]; p = 0,0215) und entspricht einer absoluten Reduktion der schweren UE von ca. 10 % im Macitentan-Arm. Die Verschlechterung der PAH und das Rechtsherzversagen waren die häufigsten schwerwiegenden und schweren UE und traten weniger häufig bei den Patienten im Macitentan-Arm auf. Die Verschlechterung der PAH und die Rechtsherzinsuffizienz werden allerdings bereits als Morbiditätskomponenten des primären Endpunkts berücksichtigt.</p> <p>Die in der Studie auftretenden Therapieabbrüche aufgrund UE traten in den Behandlungsarmen vergleichbar häufig auf – Macitentan: 10,7 %, Placebo: 12,4 % – ohne statistisch signifikanten Unterschied. Hauptgrund für den vorzeitigen Abbruch waren UE, die in Beziehung zur zugrunde liegenden Erkrankung standen, vorwiegend die Verschlechterung der PAH oder Rechtsherzversagen.</p> <p>Hinsichtlich der betrachteten UE von besonderem Interesse zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied für die UE „Verringerung des Hämoglobins“ zuungunsten von Macitentan, 15,7 % vs. 4,8 % (RR: 3,26; 95 % KI: [1,74; 7,62]; p < 0,0001). Unter Behandlung mit Macitentan trat bei 8,7 % der</p>

Stellungnehmer: Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Entsprechend dieser Ausführungen ist somit die Aufteilung nach Intensität (bzw. nach Intensität und zusätzlich nach UE/SUE), wie sie im Nutzendossier und im Studienbericht durchgeführt wurde, als ähnlich trennscharf anzusehen wie die Aufteilung nach CTCAE-Graden. Auch die Beurteilung der Intensität/des Grades dient nicht als Unterscheidungsmerkmal zwischen den Klassifikationssystemen, da sie in beiden Systemen durch den Prüfarzt stattfindet. Beide Systeme sind daher als ähnlich valide in der Nutzenbewertung anzusehen, so dass auch die Betrachtung der UE unterteilt nach Intensität in der Nutzenbewertung von Macitentan berücksichtigt werden muss.</p>	<p>Patienten mindestens ein UE im Zusammenhang mit Leberstörungen oder abnormer Leberfunktion, demgegenüber lag der Anteil im Placebo-Arm bei 14,5 %. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant und zeigt ein Vorteil für die Behandlung mit Macitentan (RR: 0,60; 95 % KI: [0,32; 1,00]; p = 0,0493).</p> <p>Die vorliegenden Ergebnisse hinsichtlich der Nebenwirkungen sind in ihrer Aussagekraft eingeschränkt bewertbar, insbesondere wegen der Doppelerfassung von Ereignissen sowohl bei Morbiditätsendpunkten als auch bei Sicherheitsendpunkten; sie stützen aber insgesamt die Einstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens als gering.</p>
S. 62	<p>Aussage des G-BA: <i>"UE, die mit einer Verringerung des Hämoglobinspiegels assoziiert werden, wurden im Macitentan-Arm häufiger beobachtet als im Placebo-Arm (15,7 % vs. 4,8 %). Dies entsprach einem statistisch signifikant häufigerem Auftreten eines anämieassoziierten UE (RR: 3,26; 95 %-KI: 1,74;7,62; p<0,0001). Die Hazard Ratio für die Zeit bis zum ersten UE, das mit einer Verringerung des Hämoglobinspiegels assoziiert ist, betrug 2,87 (95 %-KI: 1,50;5,49; siehe Abbildung 7). Die mittlere Hämoglobin-Konzentration nahm im gesamten Verlauf von SERAPHIN im Ma-</i></p>	<p>Der Einwand ist ohne Konsequenz für die konkrete Nutzenbewertung, da für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind (Arzneimittel für seltene Leiden), der medizinische Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt; Nachweise gemäß § 5</p>

Stellungnehmer: Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>citentan-Arm um 1,1 g/dl ab, im Placebo-Arm um 0,1 g/dl. In beiden Armen kam es im Verlauf der Studie zu jeweils einem anämieassoziierten Therapieabbruch. Die Abnahme der Hämoglobinkonzentration wurde überwiegend in den ersten 4-12 Wochen der Behandlung mit Macitentan beobachtet."</i></p> <p>Stellungnahme:</p> <p>Ergänzend zu der oben aufgeführten Bewertung des G-BA sollte erwähnt werden, dass die mittlere Abnahme der Hämoglobinkonzentration von 1,1 g/dl, die im Verlauf von SERAPHIN im Macitentan-Arm auftrat, in einem Bereich lag, wie er zuvor auch schon in Studien mit Bosentan (0,9 g/dl) und Ambrisentan (0,9–1,2 g/dl) beobachtet wurde (vgl. Modul 4, S. 165).</p>	<p>Absatz 1 bis 6 5. Kapitel der Verfo müssen nicht vorgelegt werden. Somit sind die Ergebnisse der Zulassungsstudien für die Nutzenbewertung relevant.</p>
S. 6 (IQWiG) [29]	<p>Aussage des IQWiG:</p> <p><i>"Der pU gibt die Kosten des zu bewertenden Arzneimittels mit 3575,97 € pro Packung an. Dabei geht er von einem Herstellerrabatt nach §130a Abs. 1 SGB V von 7 % aus. Zum Zeitpunkt des vom pU herangezogenen Eintrags in der Lauer-Taxe vom 01.02.2014 galten (noch) 6 %, wodurch die Kosten des zu bewertenden Arzneimittels 3606,84 € pro Packung betragen."</i></p> <p>Stellungnahme:</p> <p>Wie bereits auf S. 55 von Modul 3 des Nutzendossiers beschrieben, wurde die Bestimmung der Jahrestherapiekosten bereits in</p>	<p>Im Beschluss wurden die Jahrestherapiekosten für Macitentan pro Patient mit 43 507,64 € angegeben.</p>

Stellungnehmer: Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
	<p>Antizipation der Gesetzesänderungen vom 01.04.2014 und somit unter Berücksichtigung eines Herstellerrabatts nach § 130a Abs. 1 SGB V i. H. v. 7 % durchgeführt.</p> <p>Unter Berücksichtigung der aktuellen Gesetzeslage zur Preisbildung geht Actelion daher davon aus, dass einzig die in Modul 3 beschriebenen und (mit Ausnahme des Herstellerrabatts) vom IQWiG als korrekt bewerteten Jahrestherapiekosten für die Nutzenbewertung berücksichtigt werden. D. h. für Macitentan (Opsumit®) ist von Jahrestherapiekosten pro Patient i. H. v. 43.537 € auszugehen.</p>					
S. 7 (IQWiG) [29]	<p>Aussage des IQWiG: Aus Tabelle 1 der Dossierbewertung des IQWiGs (Ausschnitt):</p> <hr/> <p style="text-align: center;">gemäß IQWiG</p> <hr/> <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="text-align: center;">Jahres- therapie- kosten pro Patient in €</td> <td style="text-align: center;">Jahrestherapie- kosten GKV insgesamt in € (581-7855^a Patienten)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">43 890</td> <td style="text-align: center;">25 500 073 bis 344 755 714</td> </tr> </table>	Jahres- therapie- kosten pro Patient in €	Jahrestherapie- kosten GKV insgesamt in € (581-7855^a Patienten)	43 890	25 500 073 bis 344 755 714	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Der G-BA legt dem Beschluss die in der Bewertung des IQWiG angegebenen Patientenzahlen (ca. 580 – 7 850 Patienten) zugrunde. Die Spannen berücksichtigen Unsicherheiten in der Datenlage und spiegeln die bei der Herleitung der Patientenzahlen erhaltenen minimalen und maximalen Werte wider.</p>
Jahres- therapie- kosten pro Patient in €	Jahrestherapie- kosten GKV insgesamt in € (581-7855^a Patienten)					
43 890	25 500 073 bis 344 755 714					

Stellungnehmer: Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Stellungnahme:</p> <p>In Tabelle 1 der Dossierbewertung des IQWiGs werden die Jahrestherapiekosten auf Grundlage einer Zielpopulation für Macitentan von 581-7.855 Patienten berechnet. In Anmerkung a der gleichen Tabelle führt das IQWiG näher aus, dass sich "rundungsbedingt [...] eine von den Angaben des pU abweichende Patientenzahl [ergibt]", wobei nicht näher erläutert ist, ob sich diese Rundungsdifferenz auf die gesamte Spanne oder lediglich auf die Ober- oder die Untergrenze bezieht. Entsprechend der vorher gemachten Angaben in der Dossierbewertung scheint sich die Anmerkung jedoch vornehmlich auf die Untergrenze zu beziehen, da die genannte Obergrenze konsistent zur Annahme des IQWiG ist, dass die im Dossier ausgeführte Obergrenze eine etwa 10 %ige Unterschätzung der tatsächlichen Obergrenze darstellt.</p> <p>Die vom IQWiG dargestellte Untergrenze der Zielpopulation ist für Actelion jedoch nicht vollständig nachvollziehbar. Auch wenn Rundungsdifferenzen aufgrund unterschiedlicher Rechenwege und unterschiedlicher Rechenschritte sicherlich möglich sind, so erscheint die dargestellte Rundungsdifferenz von 296 Patienten (d. h. von 33 % relativ zur Angabe von Actelion gesehen) in ihrer Größenordnung nicht plausibel. Eine Berechnung der Zielpopula-</p>	

Stellungnehmer: Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>tion entsprechend der Grundlagen zu Tabelle 3-6 des Nutzendossiers, jedoch mit der ebenfalls im Dossier angegeben gerundeten Untergrenze der Prävalenzrate von 13 Patienten pro Million (siehe Tabelle 3-5 des Dossiers), ergibt beispielsweise eine Untergrenze der Zielpopulation von 905 Patienten.</p> <p>Actelion geht daher davon aus, dass die im Nutzendossier angegebene Patientenzahl von 877 Patienten weiterhin als Untergrenze der Zielpopulation in der Nutzenbewertung berücksichtigt wird.</p>	

Literaturverzeichnis

Neben den untenstehend angegebenen Referenzen wurden auch das Nutzendossier von Macitentan (Opsumit®) und der Studienbericht zur Zulassungsstudie SERAPHIN als Quellen herangezogen. Aufgrund der Größe der entsprechenden Dateien und der Tatsache, dass beide Dokumente dem G-BA bereits vorliegen, wurde auf eine erneute Übersendung verzichtet.

Aus dem folgenden Literaturverzeichnis handelt es sich bei den Referenzen **17** und **18** um Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse. Actelion bittet um entsprechende Berücksichtigung dieser Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse im Stellungnahmeverfahren. Die entsprechenden Volltexte der betroffenen Referenzen sind zusätzlich mit dem Kürzel "_BG" gekennzeichnet.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (2014): Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo - Wirkstoff: Macitentan. [Zugriff: 02.05.2014]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/92-975-449/Nutzenbewertung%20G-BA.pdf>.
2. Humbert M, Gerry Coghlan J, Khanna D (2012): Early detection and management of pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Review*; 21(126):306-12.
3. Galie N, Corris PA, Frost A, Girgis RE, Granton J, Jing ZC, et al. (2013): Updated Treatment Algorithm of Pulmonary Arterial Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*; 62(25, Supplement):D60-D72.
4. European Medicines Agency - Committee for Medicinal Products for Human Use (2009): Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of pulmonary arterial hypertension [Zugriff: 21.05.2013]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/12/WC500016686.pdf.
5. McLaughlin VV, Badesch DB, Delcroix M, Fleming TR, Gaine SP, Galie N, et al. (2009): End points and clinical trial design in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*; 54(1 Suppl):S97-107.
6. Gombert-Maitland M, Bull TM, Saggar R, Barst RJ, Elgazayerly A, Fleming TR, et al. (2013): New Trial Designs and Potential Therapies for Pulmonary Artery Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*; 62(25, Supplement):D82-D91.
7. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, Barst RJ, Farber HW, Lindner JR, et al. (2009): ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association: developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association. *Circulation*; 119(16):2250-94.
8. Ruan CH, Dixon RA, Willerson JT, Ruan KH (2010): Prostacyclin therapy for pulmonary arterial hypertension. *Texas Heart Institute journal / from the Texas Heart Institute of St Luke's Episcopal Hospital, Texas Children's Hospital*; 37(4):391-9.
9. de Jesus Perez VA, Rosenzweig E, Rubin LJ, Poch D, Bajwa A, Park M, et al. (2012): Safety and efficacy of transition from systemic prostanoids to inhaled treprostinil in pulmonary arterial hypertension. *The American journal of cardiology*; 110(10):1546-50.

10. Hall H, Côté J, McBean A, Purden M (2012): The experiences of patients with pulmonary arterial hypertension receiving continuous intravenous infusion of epoprostenol (Flolan) and their support persons. *Heart & lung : the journal of critical care*; 41(1):35-43.
11. Ghofrani HA, Distler O, Gerhardt F, Gorenflo M, Grunig E, Haefeli WE, et al. (2011): Treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH): updated Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2011. *International journal of cardiology*; 154 Suppl 1:S20-33.
12. Nickel N, Golpon H, Greer M, Knudsen L, Olsson K, Westerkamp V, et al. (2012): The prognostic impact of follow-up assessments in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*; 39(3):589-96.
13. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al. (2009): Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *European heart journal*; 30(20):2493-537.
14. Rubin LJ (2013): Pulmonary hypertension: current management and future directions. *Handbook of experimental pharmacology*; 218:551-5.
15. Vonk-Noordegraaf A, Haddad F, Chin KM, Forfia PR, Kawut SM, Lumens J, et al. (2013): Right Heart Adaptation to Pulmonary Arterial Hypertension: Physiology and Pathobiology. *Journal of the American College of Cardiology*; 62(25, Supplement):D22-D33.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (2013): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2012-B-057.
17. Channick RN, Delcroix M, Ghofrani HA, Hunsche E, Jansa P, Le Brun FO, et al. (2014): Effect of Macitentan on hospitalization: results from the SERAPHIN trial (ENTWURF) - VERTRAULICH.
18. Actelion Pharmaceuticals Ltd. (2013): Statistische Auswertung der Hospitalisierungen wegen PAH und jeglicher Ursache in SERAPHIN - VERTRAULICH.
19. Scoggins JF, Patrick DL (2009): The use of patient-reported outcomes instruments in registered clinical trials: evidence from ClinicalTrials.gov. *Contemporary clinical trials*; 30(4):289-92.
20. Gilbert C, Brown MC, Cappelleri JC, Carlsson M, McKenna SP (2009): Estimating a minimally important difference in pulmonary arterial hypertension following treatment with sildenafil. *Chest*; 135(1):137-42.
21. Twiss J, McKenna S, Ganderton L, Jenkins S, Ben-L'amri M, Gain K, et al. (2013): Psychometric performance of the CAMPHOR and SF-36 in pulmonary hypertension. *BMC pulmonary medicine*; 13:45.
22. Revicki D, Hays RD, Cella D, Sloan J (2008): Recommended methods for determining responsiveness and minimally important differences for patient-reported outcomes. *Journal of clinical epidemiology*; 61(2):102-9.
23. QualityMetric (2008): Advantages of Norm-Based Scoring. [Zugriff: 20.05.2014]. URL: [http://www.qualitymetric.com/Portals/0/Uploads/Documents/Public/Norm-based%20Scoring%20\(NBS\).pdf](http://www.qualitymetric.com/Portals/0/Uploads/Documents/Public/Norm-based%20Scoring%20(NBS).pdf).
24. Ware JE, Jr., Kosinski M, Bjorner JB, Turner-Bowker DM, Gandek B, Maruish ME (2007): User's Manual for the SF-36v2 Health Survey (2nd ed.), Kapitel 10 - Determining Important Differences in Scores.

25. Ganderton L, Jenkins S, McKenna SP, Gain K, Fowler R, Twiss J, et al. (2011): Validation of the Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPHOR) for the Australian and New Zealand population. *Respirology* (Carlton, Vic); 16(8):1235-40.
26. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (1994): ICH Harmonised Tripartite Guideline - Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting E2A. [Zugriff: 20.05.2014]. URL: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E2A/Step4/E2A_Guideline.pdf.
27. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (1995): ICH Harmonised Tripartite Guideline - Structure and Content of Clinical Study Reports E3. [Zugriff: 20.05.2014]. URL: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E3/E3_Guideline.pdf.
28. U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute (2009): Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) - Version 4.03. [Zugriff: 07.05.2014]. URL: http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf.
29. Institut für Wirtschaftlichkeit und Qualität im Gesundheitswesen (2014): Macitentan – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V - Dossierbewertung. [Zugriff: 02.05.2014]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/92-975-450/Bewertung%20der%20Therapiekosten%20und%20Patientenzahlen%20IQWiG.pdf>.

5.2 Stellungnahme: Bayer Vital GmbH

Datum	23.05.2014
Stellungnahme zu	Macitentan / Opsumit®
Stellungnahme von	Bayer Vital GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

keine Stellungnahme

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
G-BA-Bericht Abs. 2.5.3, S. 31 und Abs. 3.2, S. 72	<p>Anmerkung 6-MWD – Patientenrelevanz:</p> <p>Der G-BA beschreibt, dass keine ausreichenden Nachweise dafür vorlägen, dass eine Veränderung der 6-MWD ein Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt ist, etwa für Mortalität.</p> <p>Die verringerte körperliche Belastungsfähigkeit ist das maßgebliche Symptom der PAH (1). Zur Messung der körperlichen Belastungsfähigkeit ist die Veränderung der 6-MWD der einzige Parameter, der von der EMA bei klinischen Studien in dieser Indikation anerkannt ist (2). Die EMA stellt dabei nicht die Patientenrelevanz des Parameters an sich in Frage, sondern weist lediglich darauf hin, dass es bisher keine eindeutige Korrelation mit der Mortalität gibt (2). Die 6-MWD hat darüber hinaus eine praktische Relevanz und wird von deutschen Leitlinien als Parameter zur Verlaufskontrolle empfohlen (3). Der 6-MWD ist somit ein patientenrelevantes Instrument, das die Morbidität direkt widerspiegelt. Daher wurde es auch bei früheren Bewertungen des G-BAs anerkannt (4).</p> <p>Zudem wird diskutiert, ob die 6-MWD ein Surrogat für die Mortalität darstellt.</p>	

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderungen (G-BA-Bericht S. 31): <u>(...) Die verminderte körperliche Belastungsfähigkeit ist das maßgebliche Symptom der PAH (Opitz, 2010) und ist daher ein patientenrelevantes Morbiditätsmaß. Zur Messung der körperlichen Belastungsfähigkeit ist der 6-MWT der einzige Parameter, der von der EMA bei klinischen Studien in dieser Indikation anerkannt ist (EMA, 2009). Daher ist er in dieser Indikation von besonderer Bedeutung, obwohl, unabhängig davon, derzeit</u> Wie bereits in den Ausführungen des pU beschrieben, liegen keine ausreichenden Nachweise dafür vorliegen, dass eine Veränderung des 6-MWD ein Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt ist, etwa für Mortalität ist (EMA, 2009).</p> <p>Vorgeschlagene Änderungen (G-BA-Bericht S. 72): <u>(...) Die verminderte körperliche Belastungsfähigkeit ist das maßgebliche Symptom der PAH (Opitz, 2010) und ist daher ein patientenrelevantes Morbiditätsmaß. Zur Messung der körperlichen Belastungsfähigkeit ist der 6-MWT der einzige Parameter, der von der EMA bei klinischen Studien in dieser Indikation anerkannt ist (EMA, 2009). Daher ist er in dieser Indikation von besonderer Bedeutung, obwohl, unabhängig davon, derzeit</u> keine ausreichenden Nachweise dafür vorliegen, dass eine Veränderung des 6-MWD ein Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt ist, etwa für Mortalität</p>	<p>Die Sechs-Minuten-Gehstrecke (6-MWD) ist ein Maß für die körperliche Belastbarkeit und wurde mithilfe des 6-Minuten-Gehtests bestimmt. Eine klinisch relevante Veränderung der Sechs-Minuten-Gehstrecke ist patientenrelevant. Die Patienten im Macitentan-Arm verbesserten sich vom Basiswert bis Monat 6 um 12,5 Meter, während sich die Patienten im Placebo-Arm um 9,4 Meter verschlechterten; dies entspricht einer mittleren Verbesserung von ca. 22 Meter im Macitentan-Arm (97,5 % KI: [3,2; 40,8]; p = 0,0078). Das 95 % Konfidenzintervall liegt nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2 (Hedges' g).</p> <p>In der Literatur wird bei der 6-MWD in der hier vorliegenden Indikation eine individuelle Verbesserung der minimalen klinisch relevanten Differenz (MID) von 41 Meter diskutiert. Eine Responderauswertung zur individuellen MID liegt für Macitentan nicht vor. Zusammengefasst lassen die Ergebnisse zum Endpunkt „Veränderung der 6-MWD vom Basiswert bis Monat 6“ eine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens nicht zu.</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p>ist (EMA, 2009).</p>	
<p>G-BA-Bericht</p> <p>Abs. 2.5.3. S. 31 und Abs. 3.2., S. 72</p>	<p>Anmerkung 6-MWD – MID:</p> <p>Bei der Diskussion um den minimalen, klinisch relevanten Unterschied des 6-MWD führen der G-BA (und der Hersteller) die Publikation von Gilbert (2009) an. In dieser Studie findet sich eine verteilungsbasiert für PAH-Patienten ermittelte klinisch relevante Änderung der minimal important difference (MID) von 41m.</p> <p>Inzwischen findet sich in der Literatur eine weitere Studie zur MID bei PAH-Patienten von Mathai et al., die aufgrund einer Kombination von verteilungs- und ankerbasierten Methoden deutlich robuster ist, als die lediglich auf verteilungsbasierten Analysen basierende Publikation von Gilbert et al. (2009) (5, 6). Mathai et al. berechnen eine MID von 33 m. Diese wurde jedoch weder vom Hersteller, noch vom G-BA berücksichtigt (6). Dieser Wert ist zudem sehr ähnlich zu MIDs der 6-MWD für andere Lungenerkrankungen (COPD, idiopathische Lungenfibrose) (6).</p> <p>Daher sollte die Studie von Mathai et al. bei der Betrachtung des minimalen, klinisch relevanten Unterschieds des 6-MWD im Rahmen der Beschlussfassung durch den G-BA primär berücksichtigt</p>	<p>Siehe Anmerkungen zur 6 MWD oben.</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung (G-BA-Bericht, S. 31):</p> <p><u>Eine robuste Analyse von Mathai et al. (2012) bestimmte mittels verteilungs- und ankerbasierter Methodik eine MID von 33 m, ein Wert, der sehr ähnlich dem von anderen Lungenerkrankungen ist (Mathai, 2012). Die vom Hersteller angeführte vergleichsweise ältere Studie von Gilbert et al. (2009) bedient sich lediglich einer verteilungsbasierten Methodik und ist daher weniger robust. In einer Studie von Gilbert et al. (2009) wurde post-hoc für Patienten mit PAH für die 6-MWD die minimal important difference (MID) bestimmt. Die Studie kommt zu dem Ergebnis, dass eine Veränderung von 41 m einen klinisch relevanten Unterschied für den Patienten darstellen. Dieser Wert entspricht auch den Ergebnissen für MID bei Patienten mit chronischen Lungenkrankheiten mit 40 m (Redelmeier et al., 1997).</u></p> <p>Vorgeschlagene Änderung (G-BA-Bericht, S. 72):</p> <p>(...) Für Patienten mit PAH liegen verlässliche Ergebnisse zu minimal important differences (MID) vor. <u>Eine robuste Analyse von Mathai et al. (2012) bestimmte mittels verteilungs- und ankerbasierter Methodik eine MID von 33 m, ein Wert, der sehr ähnlich dem von anderen Lungenerkrankungen ist (Mathai, 2012). Die vom Hersteller angeführte vergleichsweise ältere Studie von Gilbert et al.</u></p>	

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	(2009) bedient sich lediglich einer verteilungsbasierten Methodik und ist daher weniger robust. In einer Studie von Gilbert et al. (2009) wurde post-hoc für Patienten mit PAH für die 6-MWD eine MID von 41 m bestimmt. die minimal important difference (MID) bestimmt.	
G-BA-Bericht Abs. 2.5.3, S. 32 und 3.2, S. 72	<p>Anmerkung zur WHO/NYHA-Klasse:</p> <p>Der G-BA diskutiert die WHO/NYHA-Klasse als möglichen Surrogat für die Mortalität, bestätigt dabei jedoch nicht, dass die Funktionsklassen direkt die Morbidität des Patienten widerspiegeln.</p> <p>Die funktionelle Klassifizierung nach WHO/NYHA ermöglicht eine direkte Aussage über den klinischen Status und insbesondere auch die Symptome des Patienten (2). Sie gibt direkte Auskunft über patientenrelevante Symptome wie Dyspnoe, Erschöpfung, Brustschmerzen und Synkopen. Die WHO/NYHA-Klassen bilden zudem unmittelbar die Fähigkeit des Patienten ab, seine täglichen Aktivitäten wahrzunehmen, was im Rahmen von Nutzenbewertungen als patientenrelevant zu verstehen ist (7). Somit spiegelt die WHO/NYHA-Klasse direkt die Morbidität wider. Da jede Funktionsklasse mit einem anderen Schweregrad der Symptome und einer anderen Einschränkung bei alltäglichen Aktivitäten verbunden ist, ist jede Änderung der Funktionsklasse als patientenrelevant anzusehen.</p>	<p>Das Standardsystem zur Klassifizierung der Schwere der PAH-Erkrankung ist die Einteilung in funktionelle Klassen nach der World Health Organization (WHO) bzw. der New York Heart Association (NYHA). Die WHO-/NYHA-Klassifizierung beinhaltet die Symptome Dyspnoe, Erschöpfung, Brustschmerzen und Synkopen und gibt damit Auskunft über die Morbidität. Aufgrund der Subjektivität der funktionalen Klassifikation, die sowohl vom Patienten als auch vom Arzt abhängt, ist der Endpunkt als alleiniger primärer Endpunkt nach Ansicht der EMA ungeeignet. Die WHO-/NYHA-Klasse sei jedoch als Komponente der klinischen Verschlechterung oder als sekundärer Endpunkt vertretbar. In der Behandlungsgruppe mit Macitentan zeigten 22,3 % der Patienten eine Verbesserung bezüglich ihrer WHO-/NYHA-Klasse vom Basiswert bis Monat 6 gegenüber 12,9 % der Patienten in der Placebogruppe. Der Behandlungseffekt lag bei RR: 1,74 (97,5 % KI: [1,10; 2,74]; p = 0,0063). Eine Validierung des Endpunkts als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt liegt nicht vor. Hinsichtlich der Patientenrelevanz dieses Endpunktes bestehen unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon jedoch unberührt.</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung (G-BA-Bericht, S. 32):</p> <p>(...) Die WHO-/NYHA-Klasse sei jedoch als Komponente der klinischen Verschlechterung oder als sekundärer Endpunkt vertretbar. <u>Da sie direkt Auskunft über patientenrelevante Symptome wie Dyspnoe, Erschöpfung, Brustschmerzen und Synkopen gibt und unmittelbar die Fähigkeiten des Patienten abbildet seine täglichen Aktivitäten wahrzunehmen, stellt die WHO-/NYHA-Klasse einen patientenrelevanten Morbiditätsendpunkt dar. Da jede Funktionsklasse mit einem anderen Schweregrad der Symptome und einer anderen Einschränkung bei alltäglichen Aktivitäten verbunden ist, ist jede Änderung der Funktionsklasse als patientenrelevant anzusehen.</u></p> <p>Vorgeschlagene Änderung (G-BA-Bericht, S. 72):</p> <p>(...) Eine Langzeitverbesserung der WHO-/NYHA-Klasse stellt demnach für die EMA einen klinisch signifikanten Endpunkt dar. <u>Da WHO-/NYHA-Klasse direkt Auskunft über patientenrelevante Symptome wie Dyspnoe, Erschöpfung, Brustschmerzen und Synkopen gibt und unmittelbar die Fähigkeiten des Patienten abbildet seine täglichen Aktivitäten wahrzunehmen, stellt sie einen patientenrelevanten Morbiditätsendpunkt dar. Da jede Funktionsklasse mit einem anderen Schweregrad der Symptome und einer anderen Einschränkung bei alltäglichen Aktivitäten verbunden ist, ist jede Änderung der Funktionsklasse als patientenrelevant anzusehen.</u></p>	

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
<p>G-BA-Bericht Abs. 2.5.3, S. 37 und Abs. 3.2, S. 74 f.</p>	<p>Anmerkung zur Borg-Skala – Patientenrelevanz:</p> <p>Die Ergebnisse der Borg-Skala werden lediglich als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt diskutiert. In der Nutzenbewertung wird der Endpunkt ausschließlich der gesundheitlichen Lebensqualität zugeordnet. Zudem wird angemerkt, dass das Instrument bei Patienten mit PAH nicht validiert ist.</p> <p>In ihren Empfehlungen für klinische PAH-Studien zählt die EMA explizit die Dyspnoe zu den Symptomen, die mit fortschreitender Morbidität der Patienten auftreten können (2). Die Patientenrelevanz einer Dyspnoe hat der G-BA bereits an anderer Stelle bestätigt (4). Auf der Borg-Skala gibt der Patient direkt das Ausmaß der Atemnot (Dyspnoe) an. Somit sind die Ergebnisse des Instruments als direkter morbiditätsbezogener Endpunkt zu bewerten.</p> <p>Es gibt bereits einige Studien, die die Validität und Reliabilität der Ergebnisse bei Atemnot während bzw. nach körperlichen Übungen bestätigt haben (8, 9). Nach den Vorgaben der American Thoracic Society (10) ist die Dyspnoe und das Ermüdungsempfinden anhand einer Borg-Skala nach jedem 6MWD-Test zu bewerten. Da der 6MWD-Test als körperliche Übung angesehen werden kann, gilt die Validität und Reliabilität des Instruments in diesem Zusammenhang als bestätigt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung des G-BA-Berichts (jeweils S. 37</p>	<p>Die Borg-Skala ist ein psychophysisches Maß, mithilfe dessen Patienten Symptome berichten können, die mit einer aktuellen körperlichen Aktivität verbunden sind. Die Borg-Skala stuft Atemnot auf einer Skala von 0 bis 10 ein, wobei 0 überhaupt keine Beeinträchtigung und 10 eine sehr, sehr schwere Beeinträchtigung umschreiben. Die Mittelwertdifferenz des Borg-Dyspnoe-Index (vom Basiswert bis Monat 6) zwischen der Behandlungsgruppe mit Macitentan und der Placebogruppe lag bei -0,5 (97,5 % KI: [-1,0; -0,1]). Der statistisch signifikante Unterschied zugunsten von Macitentan liegt mit 0,5 Skalenpunkten unterhalb der als minimalen klinisch relevanten Unterschied in der Literatur diskutierten individuellen Veränderung von 1 Skalenpunkt. Eine individuelle Responderanalyse liegt nicht vor. Das 95 % Konfidenzintervall liegt nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2 (Hedges' g). Zusammengenommen lassen die Ergebnisse zum Endpunkt „Veränderung des Borg-Dyspnoe-Index vom Basiswert bis Monat 6“ eine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens nicht zu.</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>und S. 74 f.):</p> <p><u>(...) Hier wird der Borg-Score vorgeschlagen. In ihren Empfehlungen für klinische PAH-Studien zählt die EMA explizit die Dyspnoe zu den Symptomen, die mit fortschreitender Morbidität der Patienten auftreten können (EMA, 2009). Auf der Borg-Skala gibt der Patient direkt das Ausmaß der Atemnot (Dyspnoe) an. Somit können die Ergebnisse des Instruments nicht nur als Endpunkt für die gesundheitliche Lebensqualität angesehen werden, sondern sind darüber hinaus als direkter morbiditätsbezogener Endpunkt zu bewerten. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Ergebnisse des Borg-Scores ergänzend dargestellt. Die Validität und Reliabilität des Instruments bei Atemnot nach körperlichen Übungen, wie z.B. des 6MWD-Tests, wurde bereits in Studien bestätigt. Eine Validierung bei Patienten mit PAH als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt liegt nicht vor.</u></p>	
G-BA-Bericht Abs. 2.5.3, S. 37 und Abs. 3.2, S. 74	<p>Anmerkung zur Borg-Skala – MID:</p> <p>Hinsichtlich der klinischen Relevanz der Ergebnisse ist angegeben, dass ein MID von 1 auf Basis von retrospektiven Analysen in der Literatur diskutiert wurde (11).</p> <p>An dieser Stelle kann ergänzend ausgeführt werden, dass die abgeleitete MID von 1 auf Auswertungen von zehn Studien mit insgesamt über 422 Studienteilnehmern basiert (11). Als besonders bemerkenswert gilt, dass die Ergebnisse der Einzelstudien sehr ho-</p>	Siehe Anmerkungen zur Borg-Skala oben.

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p>mogen und konsistent sind, sowohl gemessen an den mittleren Änderungen über die Zeit, als auch an den berechneten Effektstärken. Die überwiegend großen und homogenen Effektstärken weisen auf eine gute Änderungssensitivität und Reliabilität der Borg-Skala hin. Gemessen an den Effektstärken konnten ausnahmslos große Effekte ab einer Änderung von einem Punkt auf der Skala beobachtet werden. Vor diesem Hintergrund kann die abgeleitete MID von 1 als valide angesehen werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung des G-BA-Berichts (jeweils S. 37 und S. 74):</p> <p>(...) <u>Basierend auf retrospektiven Analysen wurde eine MID von 1 diskutiert sehr konsistenten Ergebnissen von zehn Studien mit insgesamt 422 Studienteilnehmern wird eine MID von 1 empfohlen (Ries, 2005).</u></p>	
G-BA-Bericht Abs. 2.5.3, S. 36 und Abs. 3.2.1,	<p>Anmerkung zu Endpunkten zur Lebensqualität:</p> <p>Bei der Diskussion des SF-36 im G-BA-Bericht wird der CAMPHOR-Fragebogen als bessere und für PH validierte Alternative dargestellt.</p> <p>Der CAMPHOR-Fragebogen weist diverse Limitationen auf, die es zu berücksichtigen gilt. Verschiedene patientenrelevante Dimensionen wie z.B. Schwindel, Brustschmerz und Herzrasen (12) werden</p>	<p>Die Veränderung der Lebensqualität vom Basiswert bis Monat 6 wurde mit dem nicht krankheitsspezifischen Medical-Outcome-Study-36-Item-Short-Form-Gesundheitsfragebogen Version 2 (SF-36) gemessen. Die acht einzelnen Dimensionen des SF-36 sowie die beiden Summenskalen (körperliche Summenskala, PCS und psychische Summenskala, MCS) sind auf die allgemeine US-Bevölkerung von 1998 normiert (normbasierter Score). Der Behandlungseffekt ist in allen Dimensionen mit Ausnahme der Dimen-</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 74	<p>durch den CAMPHOR nicht erfasst. Auch praktische Überlegungen sprechen gegen den CAMPHOR. Er ist mit 65 Fragen sehr lang, was zu niedrigeren Rücklaufquoten führen kann und somit eine valide Aussage erschwert. Zudem ist er nur in wenigen Sprachen verfügbar und daher für eine globale klinische Studie weitestgehend ungeeignet.</p> <p>Vor diesem Hintergrund wurde ein alternatives Instrument zur Messung der Lebensqualität bei Patienten mit PH entwickelt und validiert, der Living with Pulmonary Hypertension Questionnaire (LPH) (12). Dieser basiert auf dem Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHF) und unterliegt nicht den oben genannten Limitationen des CAMPHOR (12).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung (G-BA-Bericht, S. 36):</p> <p><u>Zum Zeitpunkt der Studie war der CAMPHOR zwar das einzige validierte Instrument zur Messung der Lebensqualität bei Patienten mit PH. Er weist jedoch diverse Limitationen auf, weshalb er nicht generell einem generischen Fragebogen wie dem SF-36 vorzuziehen ist. Nach Abschluss der Studie wurde ein alternatives und krankheitsspezifisches Instrument zur Messung der Lebensqualität bei PH-Patienten, der LPH, vorgestellt. Die Validität des SF-36 für die Messung der Lebensqualität bei Patienten mit PAH ist nach dem derzeitigen Wissensstand nicht ausreichend belegt.</u></p>	<p>sion „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“ statistisch signifikant. Die Verbesserung der psychischen und der körperlichen Summenskala im Vergleich zu Placebo beträgt 3,4 (MCS) bzw. 3,0 (PCS) und ist jeweils ebenfalls statistisch signifikant. Aufgrund der Größe des Effekts kann nicht von einem klinisch relevanten Unterschied ausgegangen werden. Das 95 % Konfidenzintervall für diese Skalen liegt nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2 (Hedges' g). Eine individuelle Responderanalyse liegt nicht vor.</p> <p>Zusammengenommen lassen die Ergebnisse zur Lebensqualität eine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens nicht zu.</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung (G-BA-Bericht, S. 74):</p> <p>Die psychometrischen Eigenschaften des CAMPHOR-Fragebogens wurden als wesentlich besser und geeignet für die Messung der Lebensqualität bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie eingeschätzt. <u>Zum Zeitpunkt der Studie war der CAMPHOR zwar das einzige validierte Instrument zur Messung der Lebensqualität bei Patienten mit PH. Er weist jedoch diverse Limitationen auf, weshalb er nicht generell einem generischen Fragebogen wie dem SF-36 vorzuziehen ist. Nach Abschluss der Studie wurde ein alternatives und krankheitsspezifisches Instrument zur Messung der Lebensqualität bei PH-Patienten, der LPH, vorgestellt.</u></p>	
IQWiG-Bericht Abs. 3.1.2, S. 5, Abs. 3.3, S. 7 und Abs. 5.3,	<p>Anmerkung zu Patientenzahlen PAH:</p> <p>Die Größe der Zielpopulation (erwachsene PAH-Patienten der WHO-/NYHA-Klassen II und III) schätzt der Hersteller auf zwischen 877-7.150. Das IQWiG erkennt an, dass die Angaben mit großer Unsicherheit behaftet sind, hält die Größenordnung jedoch für plausibel. Die angegebene Obergrenze, die auf Verordnungsdaten beruht, sei zudem tendenziell unterschätzt.</p> <p>Das IQWiG berücksichtigt jedoch nicht, dass PAH-Präparate aufgrund mangelnder zugelassenen Alternativen auch häufig außerhalb der zugelassenen Anwendungsgebiete off-label eingesetzt</p>	Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Der G-BA legt dem Beschluss die in der Bewertung des IQWiG angegebenen Patientenzahlen (ca. 580 – 7 850 Patienten) zugrunde. Die Spannen berücksichtigen Unsicherheiten in der Datenlage und spiegeln die bei der Herleitung der Patientenzahlen erhaltenen minimalen und maximalen Werte wider.

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 9	<p>werden.</p> <p>Bei der chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie (CTEPH), eine weitere Krankheitsentität neben PAH (13), erhalten über 50% der inoperablen Patienten eine PAH-Therapie (14).</p> <p>Bosentan ist zudem nicht nur in PAH, sondern auch zur „Reduzierung der Anzahl neuer digitaler Ulzerationen bei Patienten mit systemischer Sklerose, die an digitalen Ulzerationen leiden“ zugelassen (15) und wird von der aktuellen europäischen Leitlinie in dieser Indikation mit dem Empfehlungsgrad A empfohlen (16). Die gleiche Leitlinie empfiehlt die Wirkstoffe Bosentan und Sildenafil außerdem zur Behandlung von Patienten mit PAH in Zusammenhang mit systemischer Sklerose (Empfehlungsgrad A/B). Auch diese Patientengruppe ist nicht Teil der definierten Zielpopulation.</p> <p>Die Verordnungszahlen enthalten somit auch Verordnungen für Patienten, die nicht an PAH erkrankt sind. Die angegebenen Verordnungszahlen sind daher nicht geeignet, die Zahl der PAH-Patienten in Deutschland realistisch abzuschätzen. Die vom pU abgeleiteten Patientenzahlen sind überschätzt.</p> <p>Eine robustere Möglichkeit die Zahl der PAH-Patienten in Deutschland abzuschätzen, ist die Übertragung von alters- und geschlechtsspezifischen Prävalenzen aus UK auf die GKV-Population. In UK werden alle PH-Patienten, die in einem spezialisierten Zentrum behandelt werden, im National Audit of Pulmonary Hypertensi-</p>	

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>on (NAPH), einer routinemäßigen prospektiven Vollerfassung aller PH-Zentren, eingeschlossen (17). Bei Übertragung der alters- und geschlechtsspezifischen Anteile (errechnet mittels offizieller Bevölkerungsdaten (18)) ergeben sich 3.733 diagnostizierte PAH-Patienten in der GKV. Nach Anwendung des Anteils der WHO-Funktionsklassen II und III (84,5% gemäß Compera (19)) erhält man 3.154 Patienten in der Zielpopulation.</p> <p>Dieser Ansatz sollte bei der Festlegung der Patientenzahlen im Rahmen der Beschlussfassung durch den G-BA berücksichtigt werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung (IQWiG-Bericht S. 5):</p> <p>(...) Bei der Obergrenze der Prävalenzrate geht der pU davon aus, dass in der Stichprobe aus der IMS Health Datenbank der gleiche Anteil an Patienten mit WHO-/NYHA-Klasse II bis III vorliegt, den er zuvor aus den Registerdaten ermittelt hat (90 %). Da diese Verordnungsdaten auf Arzneimitteln basieren, die ohnehin nur für die funktionelle WHO-/NYHA-Klasse II bis III zugelassen sind, ist von einer Unterschätzung auszugehen. Da die Reduktion der Anzahl der Patienten auf 90 % damit nicht notwendig ist, ergibt sich eine um circa 10 % höhere Obergrenze der Prävalenz, als der pU angibt. Wie der pU selbst zu bedenken gibt, schließen die Verordnungszahlen Patienten ohne medikamentöse Behandlung aus, wodurch die Ober-</p>	

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>grenze der Prävalenzrate weiterhin tendenziell unterschätzt wird. Zudem macht der pU keine Angaben zur Repräsentativität der Stichprobe, auf der die Verordnungsdaten basieren. greift der pU auf Verordnungszahlen zurück, beachtet dabei jedoch nicht, dass die Präparate in der Praxis neben der Indikation PAH auch in anderen Indikationen angewandt werden. Somit ist dieser Ansatz somit nicht zur Herleitung der Patientenzahl geeignet ist. Wesentlich robuster ist ein alternativer Rechenansatz, bei dem geschlechts- und altersspezifische Prävalenzzahlen einer prospektiven Vollerhebung aus UK auf die deutsche Versichertenpopulation angewandt werden. Dieser Ansatz ergibt eine Schätzung von ca. 3.100 Patienten in der Zielpopulation.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung (IQWiG-Bericht S. 7):</p> <p>Die Angaben des pU zur GKV-Zielpopulation sind mit hoher Unsicherheit behaftet und potenziell überschätzt. Ein alternativer Rechenansatz ergibt eine Schätzung von ca. 3.100 Patienten in der Zielpopulation, wobei tendenziell von einer Unterschätzung auszugehen ist.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung (IQWiG-Bericht S. 9):</p> <p>Die Angaben zur GKV-Zielpopulation sind mit hoher Unsicherheit behaftet und potenziell überschätzt. Ein alternativer Rechenansatz</p>	

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>ergibt eine Schätzung von ca. 3.100 Patienten in der Zielpopulation, tendenziell unterschätzt.</u>	

Literaturverzeichnis

1. Rosenkranz S. Pulmonale Hypertonie - Sonderdruck aus Erdmann, Klinische Kardiologie, 8. Auflage, 2011 2011.
2. European Medicines Agency (EMA). Guideline on Pulmonary Arterial Hypertension 2009. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/12/WC500016686.pdf.
3. Opitz CF, Blindt R, Blumberg F, Borst MM, Bruch L, Leuchte H, et al. [Pulmonary hypertension: hemodynamic evaluation: hemodynamic evaluation - recommendations of the Cologne Consensus Conference 2010]. Dtsch Med Wochenschr. 2010 Oct;135 Suppl 3:S78-86.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zusammenfassende Dokumentation Stand: 9. Mai 2012 über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Pirfenidon 2012.
5. Gilbert C, Brown MC, Cappelleri JC, Carlsson M, McKenna SP. Estimating a minimally important difference in pulmonary arterial hypertension following treatment with sildenafil. Chest. 2009 Jan;135(1):137-42.
6. Mathai SC, Puhan MA, Lam D, Wise RA. The minimal important difference in the 6-minute walk test for patients with pulmonary arterial hypertension. Am J Respir Crit Care Med. 2012 Sep 1;186(5):428-33.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden 4.1 2013.
8. Leblanc P, Bowie DM, Summers E, Jones NL, Killian KJ. Breathlessness and exercise in patients with cardiorespiratory disease. Am Rev Respir Dis. 1986 Jan;133(1):21-5.
9. Mador MJ, Rodis A, Magalang UJ. Reproducibility of Borg scale measurements of dyspnea during exercise in patients with COPD. Chest. 1995 Jun;107(6):1590-7.
10. American Thoracic Society. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. Am J Respir Crit Care Med. 2002 Jul 1;166(1):111-7.
11. Ries AL. Minimally clinically important difference for the UCSD Shortness of Breath Questionnaire, Borg Scale, and Visual Analog Scale. COPD. 2005 Mar;2(1):105-10.
12. Bonner N, Abetz L, Meunier J, Sikirica M, Mathai SC. Development and validation of the living with pulmonary hypertension questionnaire in pulmonary arterial hypertension patients. Health Qual Life Outcomes. 2013 Oct 3;11(1):161.
13. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 2013 Dec 24;62(25 Suppl):D34-41.
14. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, Mayer E, Jansa P, Ambroz D, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. Circulation. 2011 Nov 1;124(18):1973-81.
15. Actelion Registration Ltd. Fachinformation Tracleer® 62,5 mg/ 125 mg Filmtabletten 2012.
16. Kowal-Bielecka O, Landewe R, Avouac J, Chwiesko S, Miniati I, Czirjak L, et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). Ann Rheum Dis. 2009 May;68(5):620-8.

17. National Audit of Pulmonary Hypertension. Fourth annual report: Key findings from the National Audit of Pulmonary Hypertension for the United Kingdom, Channel Islands, Gibraltar and Isle of Man. Report for the Audit Period April 2012 to March 2013 2013. Available from: <http://www.hscic.gov.uk/catalogue/PUB13318/nati-pulm-hype-audi-2013-rep.pdf>.
18. Office for National Statistics. Mid-2012 Population Estimates: United Kingdom; estimated resident population by single year of age and sex. 2013.
19. Hooper MM, Pittrow D, Huscher D, Hoppenz R. Prospective registry of newly initiated therapies for pulmonary hypertension - Compera (Dec 2013) 2013.

5.3 Stellungnahme: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie und Deutsche Gesellschaft für Pneumologie

Datum	22.05.2014
Stellungnahme zu	Macitentan/Opsumit® 2014-02-01-D-096
Stellungnahme von	Prof. Dr. med. Marius M Hoeper Klinik für Pneumologie Medizinische Hochschule Hannover Carl-Neuberg-Str. 1 30625 Hannover Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL) Im Auftrag der Arbeitsgruppe 25 (Pulmonale Hypertonie) der <i>Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK)</i> sowie der <i>Gruppe Pulmonale Hypertonie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie (DGP)</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Marius Hoepfer

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die nachfolgende Stellungnahme stellt die Einschätzung eines schwerpunktmäßig mit der pulmonalen Hypertonie befassten Klinikers und Wissenschaftlers dar und erfolgt im Auftrag der AG25 (Pulmonale Hypertonie) der <i>Deutschen Gesellschaft für Kardiologie</i> sowie der „Gruppe Pulmonale Hypertonie“ der <i>Deutschen Gesellschaft für Pneumologie</i></p>	
<p>Die detaillierte Zusammenfassung der SERAPHIN-Daten in der GBA-Stellungnahme ist von beeindruckender Qualität und nicht in Frage zu stellen. Hingegen wird die Interpretation der Validität des primären Endpunktes sowie einzelner sekundärer Endpunkte von den Mitgliedern der o.g. Fachgesellschaften nicht geteilt. Aus Sicht der Kliniker bzw. der klinisch tätigen Wissenschaftler stellen sowohl die einzelnen Komponenten des primären Endpunktes als auch der sekundäre Endpunkt PAH-bezogener Tod oder Krankenhausaufenthalt unzweifelhaft patientenrelevante Endpunkte dar, die sowohl per se als auch hinsichtlich ihrer prognostischen Bedeutung nicht in Zweifel zu ziehen sind. Hierzu gibt es unter den in Deutschland schwerpunktmäßig mit der PAH befassten Ärzten einvernehmlichen Konsens, der nachfolgend detailliert begründet wird.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Marius Hoepfer

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 23 Zeile 31-35	<p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p><i>Entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“</i></p> <p>Diese Definition des patientenrelevanten Nutzens ist unvollständig und lässt einige zentrale Therapieaspekte vermissen. Die US-Amerikanische <i>Food and Drug Administration</i> (FDA) definiert den patientenrelevanten Nutzen anhand folgender Kriterien, von denen mindestens eines erfüllt sein muss (www.fda.gov/downloads/):</p> <ul style="list-style-type: none"> - verbessertes Überleben - für den Patienten spürbarer Nutzen durch Verbesserung von Symptomen oder Zunahme der körperlichen Belastbarkeit - Abnahme des Risikos einer spürbaren Verschlechterung der Erkrankung oder einer Komplikation der Erkrankung <p>Der letztgenannte Punkt impliziert eine Verzögerung der Krankheitsprogression, die als gleichwertiger patientenrelevanter Nutzen in die o.g. Definition aufgenommen werden sollte.</p>	<p>Änderungen der AM-NutzenV obliegen nicht dem Verantwortungsbereich des G-BA.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Marius Hoepfer

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>...ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, <u>der Verzögerung der Krankheitsprogression, der Vermeidung bzw. Verringerung von Krankheitskomplikationen, der Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit,</u> der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.</p>	
<p>S. 28 Zeile 8-11 S. 71</p>	<p><i>Die Patientenrelevanz des kombinierten Endpunktes lässt sich aufgrund der Zusammensetzung aus unterschiedlichen Endpunktkategorien mit unterschiedlicher Schwere nicht eindeutig ableiten.</i></p> <p>Diese Aussage ist nicht nachvollziehbar, da der primäre Endpunkt nur dann erreicht wurde, wenn sämtliche Einzelkomponenten sich entsprechend der vorgegebenen Definition veränderten, d.h. wenn eine Verschlechterung der 6 min Gehstrecke um 15% vom Ausgangswert UND eine Verschlechterung der NYHA-Klasse bzw. das Auftreten von Zeichen der Rechtsherzdekompensation UND die Notwendigkeit einer Therapieeskalation (exakte Definition s. S. 15 der GBA-Stellungnahme) vorlagen. Es handelt sich somit um eine</p>	<p>Das primäre Ziel der Reduktion des Risikos für ein Morbiditäts- oder Mortalitätsereignis wurde untersucht vom Beginn der Behandlungsphase bis zum ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignis (definiert als Behandlungsende, EOT). Patienten ohne Ereignis wurden zum frühesten Datum zwischen Beendigung der Therapie mit der Studienmedikation plus 7 Tage und dem EOS-Datum zensiert. Der primäre Endpunkt setzt sich zusammen aus: 1) Tod oder Auftreten eines therapiebedingten UE mit tödlichem Ausgang oder 2) atriale Septostomie oder Hospitalisierung für eine atriale Septostomie oder 3) Lungentransplantation oder Hospitalisierung für eine Lungen-</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Marius Hoepfer

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ausgesprochen robuste Definition einer klinischen Verschlechterung bei Patienten mit PAH, die über das hinausgeht, was z.B. von der EMA gefordert wurde. Patienten, bei denen diese Kriterien erfüllt sind, erfahren ohne Zweifel eine patientenrelevante Verschlechterung ihres Gesundheitszustands, die darüberhinaus prognostisch bedeutsam ist.</p> <p>Die einzelnen Komponenten werden weiter unten im Detail besprochen. An dieser Stelle sind folgende Punkte festzuhalten:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Das Leitsymptom der pulmonalen Hypertonie ist die Belastungsdyspnoe, d.h. die durch Dyspnoe limitierte körperliche Belastbarkeit. Eine Krankheitsprogression manifestiert sich in erster Linie durch eine Abnahme der körperlichen Belastbarkeit bzw. eine Zunahme der Belastungsdyspnoe (Rich 1987) (1). In klinischen Studien sowie im klinischen Alltag wird die körperliche Belastbarkeit zumeist mit Hilfe des 6 min Gehstests quantifiziert. Dabei ist jegliche Verschlechterung für die betroffenen Patienten potentiell bedeutsam. Es besteht Expertenkonsens, dass eine Verschlechterung der 6 min Gehstrecke um 15% vom Ausgangswert in jedem Fall klinisch relevant ist. Dies spiegeln u.a. die Empfehlungen der 3., 4. und 5. Weltkonferenz in Venedig, Dana Point und Nizza wider (Hoepfer 2004; McLaughlin 2009; Gombert-Maitland 2013) (2-4). Sowohl die Europäischen Arzneimittel- 	<p>transplantation oder 4) Initiierung einer intravenösen oder subkutanen Prostanoid-Gabe oder Hospitalisierung zur Initiierung einer Prostanoid-Gabe oder 5) Andere Verschlechterung der PAH. Die „Andere Verschlechterung der PAH“ selbst ist definiert als 1) Verschlechterung der Sechs-Minuten-Gehstrecke um mindestens 15 % gegenüber dem Basiswert und 2) Verschlechterung der PAH-Symptome [a) Verschlechterung der WHO-/NYHA-Klasse oder b) Auftreten oder Verschlechterung von Symptomen des Rechtsherzversagens] und 3) Notwendigkeit eines neuen PAH-Medikaments. Die „Andere Verschlechterung der PAH“ setzt somit das Auftreten aller drei Komponenten voraus.</p> <p>Im Beobachtungszeitraum (EOT plus 7 Tage) trat bei 76 Patienten (31,4 %) des Macitentan-Arms und bei 116 Patienten (46,4 %) des Placebo-Arms ein Morbiditäts- oder Mortalitätsereignis auf. Macitentan führte zu einer statistisch signifikanten Reduktion des Erreichens des ersten Mortalitäts-/Morbiditätsendpunkts (HR: 0,55; 97,5 % KI: [0,39; 0,76]; p < 0,0001) gegenüber Placebo. Die Post-hoc-Analyse der Anzahl der Ereignisse im Untersuchungszeitraum ergab ebenfalls statistische Signifikanz (RR: 0,68; 95 % KI: [0,53; 0,86]; p = 0,0009). Bei dem Endpunkt „Erreichen des ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignis“ handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über die sekundären Endpunkte „Tod jeglicher Ursache bis EOT“, „Tod jeglicher Ursache bis EOS“ und „Tod wegen</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Marius Hoepfer

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>telbehörde (EMA) als auch die US-Amerikanische <i>Food and Drug Administration</i> (FDA) haben diesen Grenzwert anerkannt und somit als patientenrelevant eingestuft. Außerdem liegt dieser Wert deutlich oberhalb dessen, was als minimale klinisch relevante Differenz angesehen wird (Mathai 2012) (5). Ohne Zweifel werden betroffene Patienten eine entsprechende Abnahme der körperlichen Leistungsfähigkeit ausnahmslos als bedeutsam bezeichnen, zumal wenn diese reproduzierbar ist.</p> <p>2. Jede Verschlechterung der NYHA-Klasse beschreibt eine gravierende Verschlechterung der körperlichen Belastbarkeit und ist schon aus diesem Grund patientenrelevant. Dies ergibt sich unmittelbar aus der Definition der NYHA-Klasse. Gleiches gilt für eine „Verschlechterung von Symptomen des Rechtsherzversagens, die nicht auf eine optimierte Therapie mit oralen Diuretika ansprechen“. Dies ist gleichbedeutend mit einer fortschreitende Rechtsherzinsuffizienz und der Notwendigkeit einer parenteralen Diuretikatherapie, die üblicherweise eine stationäre Aufnahme erfordert. Auch diese Endpunktkomponente ist bereits für sich genommen patientenrelevant. Zudem hat sowohl die Verschlechterung der NYHA-Klasse als auch die zunehmende Rechtsherzinsuffizienz prognostische Bedeutung (s.u.).</p> <p>3. Notwendigkeit eines neuen PAH-Medikaments: Die Patien-</p>	<p>PAH bis EOS“ als eigenständige Endpunkte erhoben. Zum Zeitpunkt der Bewertung liegen keine Validierungsstudien für den kombinierten Endpunkt vor. Die Patientenrelevanz lässt sich aufgrund der Zusammensetzung aus unterschiedlichen Endpunktkategorien mit unterschiedlicher Schwere nicht eindeutig ableiten.</p> <p>Das am häufigsten auftretende Ereignis innerhalb des kombinierten primären Endpunktes war die „Andere Verschlechterung der PAH“, die bei 59 Patienten im Macitentan-Arm (24,4 %) und 93 Patienten im Placebo-Arm auftrat (37,2 %). Der Wert ist statistisch signifikant (RR: 0,66; 95 % KI: [0,49; 0,87]; p = 0,0025) und entspricht einer absoluten Reduktion der „Anderen Verschlechterung der PAH“ um ca. 13 %. Die Patientenrelevanz des Endpunktes „Andere Verschlechterung der PAH“ ist nicht ausreichend belegt, da er aus subjektiven bzw. in der Patientenrelevanz nicht belegten und nicht nachvollziehbaren Komponenten besteht (z. B. Verschlechterung der PAH-Symptome, Notwendigkeit eines neuen PAH-Medikaments). In dem Schweregrad und in der Bedeutung unterscheidet sich der Endpunkt „Andere Verschlechterung der PAH“ für den Patienten erheblich von den anderen Endpunktkomponenten des kombinierten Endpunktes. Für dieses zusammengesetzte Ereignis legt der pharmazeutische Unternehmer keine isolierte Auswertung der einzelnen Komponenten vor. Zusammengenommen lassen die Ergebnisse zum primären Endpunkt eine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens nicht zu.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Marius Hoepfer

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>tenrelevanz dieses Endpunkts ist im Vergleich mit den o.g. Endpunktkomponenten durchaus subjektiv und somit im Einzelfall nicht eindeutig zu bewerten. Allerdings schränkt dies die Patientenrelevanz des kombinierten Endpunktes nicht ein, da sämtliche Komponenten obligater Bestandteil waren. Gleichzeitig unterstreicht die Notwendigkeit einer Therapieeskalation die klinische Bedeutung der ersten beiden Komponenten.</p> <p>Zusammengefasst beschreibt der kombinierte Endpunkt die Zunahme der Krankheitssymptome bzw. die Progression der Erkrankung. Eine Subjektivität in der Einschätzung der Symptome wird durch das doppelblinde Studiendesign sowie die Tatsache, dass alle Ereignisse durch ein unabhängiges Gremium bestätigt werden mussten, weitestgehend eliminiert. Die hochsignifikante Reduktion der Ereigniswahrscheinlichkeit durch Macitentan ist daher gleichbedeutend mit einer Verbesserung des Gesundheitszustands im Vergleich zur Placebogruppe.</p> <p>Ein vergleichbarer Therapieeffekt wurde bis dato für kein anderes PAH-Medikament gezeigt.</p>	<p>Das Standardsystem zur Klassifizierung der Schwere der PAH-Erkrankung ist die Einteilung in funktionelle Klassen nach der World Health Organization (WHO) bzw. der New York Heart Association (NYHA). Die WHO-/NYHA-Klassifizierung beinhaltet die Symptome Dyspnoe, Erschöpfung, Brustschmerzen und Synkopen und gibt damit Auskunft über die Morbidität. Aufgrund der Subjektivität der funktionalen Klassifikation, die sowohl vom Patienten als auch vom Arzt abhängt, ist der Endpunkt als alleiniger primärer Endpunkt nach Ansicht der EMA ungeeignet. Die WHO-/NYHA-Klasse sei jedoch als Komponente der klinischen Verschlechterung oder als sekundärer Endpunkt vertretbar. In der Behandlungsgruppe mit Macitentan zeigten 22,3 % der Patienten eine Verbesserung bezüglich ihrer WHO-/NYHA-Klasse vom Basiswert bis Monat 6 gegenüber 12,9 % der Patienten in der Placebogruppe. Der Behandlungseffekt lag bei RR: 1,74 (97,5 % KI: [1,10; 2,74]; p = 0,0063). Eine Validierung des Endpunkts als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt liegt nicht vor. Hinsichtlich der Patientenrelevanz dieses Endpunktes bestehen unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon jedoch unberührt.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Marius Hoepfer

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung: Der patientenrelevante therapeutische Nutzen ist gegeben, da das Risiko einer Verschlechterung des Gesundheitszustands verringert wird.	
S.28, Zeile 35 S.70	<p>Anmerkung: S. 28: <i>Die Patientenrelevanz des Endpunktes der Initiierung einer Prostacyclintherapie ist unklar.</i></p> <p>Dieser Endpunkt bezieht sich ausschließlich auf parenteral, d.h. i.v. oder s.c. verabreichte Prostacyclin-Analoga. Patienten legen größten Wert darauf, diese Therapien zu vermeiden, was unschwer nachzuvollziehen ist, wenn man sich die Konsequenzen dieser Behandlung bewusst macht. Die i.v. Therapie erfordert die Implantation eines permanenten zentral-venösen Zugangs und eine ununterbrochene Medikamentenapplikation mit Hilfe einer Pumpe (Sitbon 2002; McLaughlin 2002; Knudsen 2011) (6-8). Alltägliche Verrichtungen wie z.B. Duschen oder Schlafen werden damit erschwert bzw. unmöglich (baden, schwimmen). Außerdem ist der zentral-venöse Zugang mit dem Risiko lebensbedrohlicher Komplikationen assoziiert (Sitbon 2002; McLaughlin 2002; Knudsen 2011). Letzteres ist bei der s.c. Applikation nicht der Fall, aber die Beeinträchtigungen des täglichen Lebens entsprechen denen der i.v. Therapie. Außerdem klagen mehr als 80% der betroffenen Patienten über erhebliche Schmerzen im Bereich der Einstichstelle (Simonneau</p>	<p>Der Endpunkt „Initiierung einer Prostacyclintherapie“ wurde nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.</p> <p>Beeinträchtigungen des täglichen Lebens sowie Komplikationen aufgrund von Infektionen, die mit einer Prostacyclintherapie einhergehen können, sollten sich unmittelbar in den Ergebnissen in den Endpunkten „Unerwünschte Ereignisse“ oder „Lebensqualität“ widerspiegeln.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Marius Hoepfer

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>2002; Lang 2006) (9, 10).</p> <p>Es gibt daher keine Gründe, die Patientenrelevanz dieses Endpunktes in Frage zu stellen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die Patientenrelevanz des Endpunktes der Initiierung einer Prostacyclintherapie ist nachvollziehbar, weil sie mit Beeinträchtigungen des Gesundheitszustand und (im Falle einer i.v. Therapie) mit erhöhten Gesundheitsrisiken verbunden ist.</p>	
<p>S. 28 Zeile 43 S. 71</p>	<p>Anmerkung: S. 28: <i>Wie weiter unten erläutert, liegen keine ausreichenden Nachweise dafür vor, dass eine Veränderung des 6-MWD ein Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt wie etwa die Mortalität ist.</i></p> <p>Dieser Aussage ist nicht zu widersprechen, aber sie trifft nicht den entscheidenden Punkt: Wie weiter oben bereits ausgeführt, reflektiert die Verschlechterung der 6 min Gehstrecke eine Abnahme der körperlichen Belastbarkeit und somit eine Verschlechterung des Gesundheitszustands. Sie ist daher patientenrelevant, unabhängig davon, ob sie auch prognostische Bedeutung hat.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Eine reproduzierbare Verschlechterung der 6 min Gehstrecke um mehr als 15% vom Ausgangswert reflek-</p>	<p>Die Sechs-Minuten-Gehstrecke (6-MWD) ist ein Maß für die körperliche Belastbarkeit und wurde mithilfe des 6-Minuten-Gehtests bestimmt. Eine klinisch relevante Veränderung der Sechs-Minuten-Gehstrecke ist patientenrelevant. Die Patienten im Macitentan-Arm verbesserten sich vom Basiswert bis Monat 6 um 12,5 Meter, während sich die Patienten im Placebo-Arm um 9,4 Meter verschlechterten; dies entspricht einer mittleren Verbesserung von ca. 22 Meter im Macitentan-Arm (97,5 % KI: [3,2; 40,8]; p = 0,0078). Das 95 % Konfidenzintervall liegt nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2 (Hedges' g).</p> <p>In der Literatur wird bei der 6-MWD in der hier vorliegenden Indikation eine individuelle Verbesserung der minimalen klinisch relevan-</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Marius Hoepfer

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	tiert eine erhebliche Verminderung der körperlichen Belastbarkeit bzw. des Gesundheitszustands und ist somit patientenrelevant. Die prognostische Bedeutung dieses Endpunkts ist allerdings unklar.	ten Differenz (MID) von 41 Meter diskutiert. Eine Responderauswertung zur individuellen MID liegt für Macitentan nicht vor. Zusammengenommen lassen die Ergebnisse zum Endpunkt „Veränderung der 6-MWD vom Basiswert bis Monat 6“ eine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens nicht zu
S. 28 Zeile 47 S. 71	<p>Anmerkung: S. 28: <i>Das Auftreten oder die Verschlechterung von Symptomen des Rechtsherzversagens sind nicht weiter definiert.</i></p> <p>Diese Aussage ist so nicht zutreffend. Im Studienprotokoll wird dieses Satz ergänzt durch „that did not respond to oral diuretic therapy“. Es geht also eindeutig um die Überwässerung als klassisches Symptom eines Rechtsherzversagens, die so schwerwiegend sein muss, dass eine intravenöse diuretische Therapie erforderlich wird. Diese erfolgt üblicherweise unter stationären Bedingungen. Die Patientenrelevanz steht auch hier außer Frage, ebenso wie die prognostische Bedeutung. Für diese Endpunktkomponente ist die unabhängige Adjudizierung durch ein verblindetes Expertenkomitee von besonderer Bedeutung, da es die Aufgabe des Komitees war, die klinische Relevanz im Einzelfall anhand detaillierter Patienteninformationen einzustufen. Dieses Komitee hat somit für jedes einzelne Ereignis die klinische Relevanz festgestellt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Streichen der o.g. Aussage.</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Marius Hoepfer

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 32 Zeile 43	<p><i>Das unkontrollierte Design der Studien reicht jedoch als Validierung des Endpunkts (Verschlechterung der funktionellen Klasse) als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt nicht aus.</i></p> <p>Wie oben beschrieben ist die Verschlechterung der funktionellen Klasse grundsätzlich Ausdruck einer gravierenden Verschlechterung der körperlichen Leistungsfähigkeit und somit per se patientenrelevant, unabhängig von der prognostischen Bedeutung. Schließlich ist die körperliche Leistungsfähigkeit gerade bei Patienten mit PAH eine wesentliche Determinante des Gesundheitszustands. Es dürfte keinen PAH-Patienten geben, der eine solche Verschlechterung nicht als relevant einstufen würde. Dies ist unbenommen von der subjektiven Komponente der NYHA-Klasse, zum einen, da im Rahmen der Studie zusätzlich eine mindestens 15%ige Abnahme der 6 min Gehstrecke vorliegen musste, zum anderen weil es sich um eine randomisierte, doppel-blinde, kontrollierte Studie handelte, deren wesentliches Element es ist, subjektive Komponenten soweit wie möglich zu eliminieren.</p> <p>Gleichzeitig sei darauf hingewiesen, dass es unzutreffend ist, den Endpunkt Verschlechterung der NYHA-Klasse als unzureichend validiert einzustufen. Sicherlich trifft dies für randomisierte, kontrollierte Langzeitstudien zu, da SERAPHIN die erste Studie dieser Art im Feld der pulmonalen Hypertonie ist. Somit konnte die Studie unmöglich Endpunkte verwenden, die bereits durch vorangegangene Studien gleicher Qualität hätten validiert werden können. Den-</p>	<p>Das Standardsystem zur Klassifizierung der Schwere der PAH-Erkrankung ist die Einteilung in funktionelle Klassen nach der World Health Organization (WHO) bzw. der New York Heart Association (NYHA). Die WHO-/NYHA-Klassifizierung beinhaltet die Symptome Dyspnoe, Erschöpfung, Brustschmerzen und Synkopen und gibt damit Auskunft über die Morbidität. Aufgrund der Subjektivität der funktionalen Klassifikation, die sowohl vom Patienten als auch vom Arzt abhängt, ist der Endpunkt als alleiniger primärer Endpunkt nach Ansicht der EMA ungeeignet. Die WHO-/NYHA-Klasse sei jedoch als Komponente der klinischen Verschlechterung oder als sekundärer Endpunkt vertretbar. In der Behandlungsgruppe mit Macitentan zeigten 22,3 % der Patienten eine Verbesserung bezüglich ihrer WHO-/NYHA-Klasse vom Basiswert bis Monat 6 gegenüber 12,9 % der Patienten in der Placebogruppe. Der Behandlungseffekt lag bei RR: 1,74 (97,5 % KI: [1,10; 2,74]; p = 0,0063). Eine Validierung des Endpunkts als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt liegt nicht vor. Hinsichtlich der Patientenrelevanz dieses Endpunktes bestehen unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon jedoch unberührt.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Marius Hoeper

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>noch ist eine Verschlechterung der NYHA-Klasse bisher aus sämtlichen Fallserien und Registerdaten als hoch signifikanter prognostischer Faktor hervorgegangen, der in seiner Bedeutung unumstritten ist (Nickel 2012, Barst 2013, Benza 2010, Benza 2011, Humbert 2010, Olsson 2014) (11-16). Dies spiegelt sich in entsprechenden Konsensempfehlungen der letzten Weltkonferenzen wider. Gleiches gilt für die Einschätzung der Zulassungsbehörden, die dieser Endpunktkomponente erhebliche Bedeutung beimessen. Die GBA-Stellungnahme weist auf methodische Mängel der o.g. Studien hin, allerdings ohne diese Mängel detailliert zu benennen und ohne zu begründen, warum dieser Endpunkt trotz überwältigender Evidenz aufgrund übereinstimmender Signale aus allen bisherigen Studien sowie eines mehrfach dokumentierten Expertenkonsens nicht als hinreichend validiert angesehen wird.</p> <p>Es gibt keine begründeten Zweifel an der prognostischen Relevanz einer Verschlechterung der NYHA-Klasse. Der natürliche Krankheitsverlauf der PAH ist NYHA II -> NYHA III -> NYHA IV -> Tod. Vielleicht genügt es, sich dies vor Augen zu halten, um die prognostische Bedeutung einer Verschlechterung der funktionellen Klasse nachvollziehen zu können.</p> <p>Schlussendlich ermöglicht die SERAPHIN-Studie eine interne Validierung der prognostischen Bedeutung einer Verschlechterung der NYHA-Klasse: Patienten, die zum Ausgangszeitpunkt in der funktionellen Klasse NYHA II waren und deren NYHA-Klasse sich inner-</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Marius Hoepfer

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>halb der ersten 6 Monate verschlechterte, hatten gegenüber stabilen Patienten ein signifikant erhöhtes Risiko für den sekundären Endpunkt PAH-bezogenen Tod bzw. Hospitalisierung (HR 3.71; 95% CI 1.67-8.25; p=0.001). Patienten, die zum Ausgangszeitpunkt in der funktionellen Klasse NYHA III waren und deren NYHA-Klasse sich innerhalb der ersten 6 Monate verschlechterte, hatten gegenüber stabilen Patienten ebenfalls ein signifikant erhöhtes Risiko für den sekundären Endpunkt PAH-bezogenen Tod bzw. Hospitalisierung (HR 5.16; 95% CI 1.57-17.0; p=0.001; Souza R et al. Chest 2013;144:A879).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die Verschlechterung der funktionellen Klasse ist angesichts der damit verbundenen Verschlechterung der körperlichen Leistungsfähigkeit patientenrelevant. Darüber hinaus gibt es hinreichende Evidenz für die prognostische Bedeutung dieses Endpunktes.</p> <p><i>Anmerkung S. 33 (zur Hospitalisierung): Eine Reduktion der Krankenhausaufenthalte kann als patientenrelevant angesehen werden. Aufgrund des international unterschiedlichen Versorgungskontextes und der sich daraus ergebenden unterschiedlichen Behandlungs- und Einweisungskriterien ist jedoch die Validität dieses Endpunkts</i></p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Marius Hoyer

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>fraglich.</i></p> <p>Dem ersten Satz der Aussage ist vorbehaltlos zuzustimmen. Der zweite Satz ist schon im Ansatz nicht nachvollziehbar. In jedem Land dieser Welt ist ein Krankenhausaufenthalt patientenrelevant, völlig unabhängig davon, wie der Versorgungskontext sich darstellt. Die GBA-Stellungnahme liefert keine nachvollziehbare Begründung für die Einschränkung der Validität dieses international anerkannten und vielfach in klinischen Studien auch außerhalb der PAH angewandten Endpunkts.</p> <p>Die SERAPHIN-Studie hat eine 50%ige Reduktion des Risikos von PAH-assoziiertem Tod oder Hospitalisierungen gezeigt. Dieser Endpunkt wurde durch die Reduktion der Hospitalisierungen dominiert. Das Risiko einer Hospitalisierung jedweder Ursache wurde um 32% (HR 0.677; 95% CI 0.51-089; p=0.0051) reduziert (Mehta S et al. ATS 2014). Beide Zahlen sind eindrucksvoll, und noch nie konnte eine derartige Reduktion von Hospitalisierungen durch ein PAH-Medikament dokumentiert werden. Es gibt keinen nachvollziehbaren Grund die Patientenrelevanz dieses Endpunkts in Frage zu stellen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Streichung des zweiten Satzes.</p>	<p>Tod wegen PAH oder Hospitalisierung wegen PAH bis EOT</p> <p>Dieser Endpunkt setzt sich zusammen aus „Tod wegen PAH bis EOT“ und „Hospitalisierung wegen PAH bis EOT“. Die Mortalität wurde nur erfasst, wenn zuvor kein Hospitalisierungsereignis aufgrund von PAH eingetreten war. Insgesamt 50 Patienten (20,7 %) im Macitentan-Arm und 84 Patienten (33,6 %) im Placebo-Arm erreichten ein Ereignis des zusammengesetzten Endpunkts. Der Behandlungseffekt (Kaplan-Meier-Schätzer) lag bei HR: 0,5 (97,5 % KI: [0,34; 0,75]; p < 0,0001). Dies entspricht einer absoluten Reduktion von ca. 13 %. Für die Endpunktkomponente „Tod wegen PAH bis EOT“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Macitentan-Arm und dem Placebo-Arm. Die Endpunktkomponente „Hospitalisierung wegen PAH bis EOT“ wird nachfolgend gesondert betrachtet.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Marius Hoepfer

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Hospitalisierung wegen PAH bis EOT</p> <p>Eine Reduktion von Krankenhausaufenthalten ist als patientenrelevant anzusehen. Die Post-hoc-Auswertung zeigte, dass die mittlere jährliche Rate PAH-bedingter Hospitalisierungen pro 100 Patientenjahre bei 11,1 (95 % KI: [8,5; 14,5]) im Macitentan-Arm gegenüber 22,1 (95 % KI: [18,0; 27,1]) im Placebo-Arm lag. Dies entspricht einer statistisch signifikanten Reduktion der Hospitalisierungsrate um ca. 50 % (RR: 0,50; 95 % KI: [0,36; 0,70]; $p < 0,0001$). Dieser Effekt der Verminderung der mittleren jährlichen Rate PAH-bedingter Hospitalisierungen von 11 pro 100 Patientenjahre wird absolut gesehen als gering bewertet.</p>
S. 36	<p><i>Die Validität des SF-36 für die Messung der Lebensqualität bei Patienten mit PAH ist nach derzeitigem Wissenstands nicht ausreichend belegt.</i></p> <p>Dieser Aussage ist formal zuzustimmen, aber sie greift zu kurz. Viele der Dimensionen des SF-36 haben auf den ersten Blick erkennbare Patientenrelevanz, und 9 der insgesamt 10 Dimensionen waren unter Macitentan signifikant verbessert. Zahlreiche Dimensionen des SF-36 können unabhängig von einer spezifischen Erkrankung als patientenrelevant eingestuft werden. Dazu gehören u.a. die körperliche Funktionsfähigkeit, die körperliche Rollenfunktion, die körperliche Summenskala, das psychische Wohlbefinden und</p>	<p>Die Veränderung der Lebensqualität vom Basiswert bis Monat 6 wurde mit dem nicht krankheitsspezifischen Medical-Outcome-Study-36-Item-Short-Form-Gesundheitsfragebogen Version 2 (SF-36) gemessen. Die acht einzelnen Dimensionen des SF-36 sowie die beiden Summenskalen (körperliche Summenskala, PCS und psychische Summenskala, MCS) sind auf die allgemeine US-Bevölkerung von 1998 normiert (normbasierter Score). Der Behandlungseffekt ist in allen Dimensionen mit Ausnahme der Dimension „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“ statistisch signifikant. Die Verbesserung der psychischen und der körperlichen Summenskala im Vergleich zu Placebo beträgt 3,4 (MCS) bzw. 3,0</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Marius Hoepfer

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>die soziale Funktionsfähigkeit. All diese Komponenten sind ohne Frage für jedes Individuum von Bedeutung, und all diese Komponenten waren unter Macitentan signifikant besser als unter Placebo. Dabei spielt es eine untergeordnete Rolle, dass die minimalen klinisch relevanten Unterschiede für die PAH bisher nicht validiert wurden. Wichtiger ist die Feststellung, dass sich alle Komponenten unter Macitentan gegenüber dem Ausgangszustand verbesserten, während sie sich unter Placebo verschlechterten. Die allgemein gültige Bedeutung dieser Komponenten ist offenkundig und die fehlende Validierung für die PAH zweitrangig.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Macitentan verbessert signifikant die mit dem SF-36 gemessene Lebensqualität. Einschränkend ist festzustellen, dass der SF-36 bisher noch nicht für die PAH validiert wurde.</p>	<p>(PCS) und ist jeweils ebenfalls statistisch signifikant. Aufgrund der Größe des Effekts kann nicht von einem klinisch relevanten Unterschied ausgegangen werden. Das 95 % Konfidenzintervall für diese Skalen liegt nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2 (Hedges' g). Eine individuelle Responderanalyse liegt nicht vor.</p> <p>Zusammengenommen lassen die Ergebnisse zur Lebensqualität eine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens nicht zu.</p>
S. 76 Zeile 22	<p>Die EMA wertet diese Daten (zur Vortherapie mit anderen PAH-Medikamenten) als robust genug, um die Eignung von Macitentan allein oder als Kombinationstherapie zu bestätigen.</p> <p>Dieser Punkt ist zutreffend, wird aber aus Sicht des Kliniklers in der GBA-Stellungnahme nicht ausreichend gewürdigt. Die PAH ist unbehandelt eine progressiv und tödlich verlaufende Erkrankung, die auch unter gezielter Therapie mit den bisher verfügbaren Substanzen weder geheilt noch ausreichend kontrolliert werden kann</p>	Der Einwand hat keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung.

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Marius Hoepfer

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(Humbert 2010) (16). Daher sind Kombinationstherapien mittlerweile Standard in der Therapie von Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung (Galiè 2009, Galiè 2013, Hoepfer 2013) (17-19). In Deutschland werden üblicherweise Phosphodiesterase-5 Inhibitoren als Erstlinientherapie eingesetzt (Hoepfer 2013). Bisher gab es keine verlässlichen Daten, die gezeigt hätten, dass eine zusätzliche Therapie mit Endothelin-Rezeptor-Antagonisten den Krankheitsverlauf positiv beeinflusst. SERAPHIN ist die erste und bis dato einzige Studie, in der dies gezeigt werden konnte. Dies ist umso bedeutender, als dass eine weitere Langzeitstudie (COMPASS-2), die den Effekt einer Bosentantherapie bei Patienten, die mit Sildenafil vorbehandelt waren, untersuchte, ein negatives Resultat gezeigt hat. Diese Studie wurde erst vor kurzem abgeschlossen, so dass die Daten noch nicht vollständig publiziert sind. Die wichtigsten Resultate sind unter www.actelion.com abrufbar. Insbesondere die Tatsache, dass vergleichbare Langzeiteffekte mit Bosentan, dem bisher weltweit am häufigsten verwendeten Endothelin-Rezeptor-Antagonisten nicht dokumentiert werden konnten, unterstreicht den erheblichen Zusatznutzen von Macitentan in der Therapie der PAH.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med.* 1987;107(2):216-23.
2. Hooper MM, Oudiz RJ, Peacock A, Tapson VF, Haworth SG, Frost AE, et al. End points and clinical trial designs in pulmonary arterial hypertension: clinical and regulatory perspectives. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(12 Suppl S):48S-55S.
3. McLaughlin VV, Badesch DB, Delcroix M, Fleming TR, Gaine SP, Galie N, et al. End points and clinical trial design in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(1 Suppl):S97-107.
4. Gomberg-Maitland M, Bull TM, Saggar R, Barst RJ, Elgazayerly A, Fleming TR, et al. New trial designs and potential therapies for pulmonary artery hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(25 Suppl):D82-91.
5. Mathai SC, Puhan MA, Lam D, Wise RA. The minimal important difference in the 6-minute walk test for patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186(5):428-33.
6. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, Parent F, Garcia G, Herve P, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(4):780-8.
7. McLaughlin VV. Survival in Primary Pulmonary Hypertension: The Impact of Epoprostenol Therapy. *Circulation.* 2002;106(12):1477-82.
8. Knudsen L, Schurawlew A, Nickel N, Tiede H, Ghofrani HA, Wilkens H, et al. Long-term effects of intravenous iloprost in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension deteriorating on non-parenteral therapy. *BMC Pulm Med.* 2011;11(1):56.
9. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, Naeije R, Rich S, Bourge RC, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(6):800-4.
10. Lang I, Gomez-Sanchez M, Kneussl M, Naeije R, Escribano P, Skoro-Sajer N, et al. Efficacy of long-term subcutaneous treprostinil sodium therapy in pulmonary hypertension. *Chest.* 2006;129(6):1636-43.
11. Nickel N, Golpon H, Greer M, Knudsen L, Olsson K, Westerkamp V, et al. The prognostic impact of follow-up assessments in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2012;39(3):589-96.
12. Barst RJ, Chung L, Zamanian RT, Turner M, McGoon MD. Functional class improvement and 3-year survival outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension in the REVEAL Registry. *Chest.* 2013;144(1):160-8.
13. Olsson KM, Delcroix M, Ghofrani HA, Tiede H, Huscher D, Speich R, et al. Anticoagulation and Survival in Pulmonary Arterial Hypertension: Results From the Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension (COMPERA). *Circulation.* 2014;129(1):57-65.
14. Benza RL, Gomberg-Maitland M, Naeije R, Arneson CP, Lang IM. Prognostic factors associated with increased survival in patients with pulmonary arterial hypertension treated with subcutaneous treprostinil in randomized, placebo-controlled trials. *J Heart Lung Transplant.* 2011;30(9):982-9.
15. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, Frantz RP, Foreman AJ, Coffey CS, et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate

Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation*. 2010;122(2):164-72.

16. Humbert M, Sitbon O, Yaici A, Montani D, O'Callaghan DS, Jais X, et al. Survival in incident and prevalent cohorts of patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2010;36(3):549-55.

17. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J*. 2009;34:1219-63.

18. Galie N, Corris PA, Frost A, Girgis RE, Granton J, Jing ZC, et al. Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25 Suppl):D60-72.

19. Hoeper MM, Huscher D, Ghofrani HA, Delcroix M, Distler O, Schweiger C, et al. Elderly patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension: Results from the COMPERA registry. *Int J Cardiol*. 2013;168(2):871-80.

5.4 Stellungnahme: GlaxoSmitKline GmbH & Co. KG

Datum	19.05.2014
Stellungnahme zu	Macitentan (Opsumit®)
Stellungnahme von	<i>GlaxoSmitKline GmbH & Co. KG</i> München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In Modul 1. Abschnitt 2 wird angegeben: „Macitentan blockiert beide ET-Rezeptoren mit hoher Potenz und führt durch diese Blockade in vitro zu einer im Vergleich zu ETA-selektiven ERAs (wie z. B. Ambrisentan) vollständigeren Inhibition der schädlichen Wirkung des ET-1.“ Unserem Kenntnisstand nach gibt es keine klinischen Daten, die zeigen, dass dieser in vitro Effekt auch klinisch relevant ist.</p>	<p>In § 3 Absatz (1) und (2) 5. Kapitel der VerfO G-BA wird definiert, was der Nutzen und Zusatznutzen eines Arzneimittels ist. Gemäß § 3 Absatz (1) ist der Nutzen eines Arzneimittels der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.</p> <p>Der Einwand hat keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung, da für den Zusatznutzen ein Einfluss auf patientenrelevante Endpunkte nachzuweisen ist.</p>
<p>Macitentan hat gegenüber Placebo einen statistisch signifikanten Effekt auf die Verlängerung der Gehstrecke von 23 m im 6-Minuten-Gehtest. Dies wird unter den Auswirkungen auf die Morbidität eingruppiert als deutliche und bislang nicht erreichte Verbesserung gegen über Placebo bezeichnet. Insgesamt wird der Effekt von Macitentan auf die Morbidität als beträchtlich angesehen.</p> <p>Mit anderen ERAs, z.B. Ambrisentan wurden größere Änderungen der Gehstrecke gezeigt. In Studien zu Ambrisentan (ARIES 1 und 2) wurden im Vergleich zu Placebo eine Verbesserung von 39 m (Ambrisentan vs. Placebo) (Galie et al. 2008). Es ist fraglich, ob der von Macitentan gezeigte Unterschied vor diesem Hintergrund als beträchtlich anzusehen ist.</p>	<p>In der Gesamtbetrachtung werden die Ergebnisse zur Morbidität unter Berücksichtigung der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen als eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens (insbesondere Reduktion der Hospitalisierungen wegen PAH) bewertet. Vor diesem Hintergrund ist eine Einstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens als beträchtlich nicht gerechtfertigt.</p> <p>Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung, sowie der Stellungnahmen, ist der G-BA zu dem Ergebnis gelangt, das Ausmaß des Zusatznutzens von Macitentan als gering einzustufen.</p>

Stellungnehmer: GlaxoSmitKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede in der Mortalität zwischen Macitentan und Placebo, so dass die Einordnung als ein nicht-quantifizierter Zusatznutzen nicht nachvollziehbar ist.</p>	
<p>Die Kosten von Ambrisentan werden im Dossier nicht nachvollziehbar dargestellt. Zunächst einmal ist die DDD von Ambrisentan 7,5mg und nicht 10mg. Dies hat keine unmittelbare Relevanz, da die Preise für beide verfügbaren Wirkstärken von 5mg und 10mg identisch sind.</p> <p>Die in Tabelle 3-11 angegebenen Herstellerabschläge zu Ambrisentan entsprechen nicht dem Preisstand in der Lauer-Steuer vom 1.1.2014, der Rabatt §130a SGBV lag zu diesem Zeitpunkt bei 180,68€.</p>	<p>Der Einwand hat keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung, da bei Orphan-Drugs ausschließlich die Kosten des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt werden.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. Galie, N., Olschewski, H., Oudiz, R. J., Torres, F., Frost, A., Ghofrani, H. A., Badesch, D. B., McGoon, M. D., McLaughlin, V. V., Roecker, E. B., Gerber, M. J., Dufton, C., Wiens, B. L., Rubin, L. J., for the Ambrisentan in Pulmonary Arterial Hypertension, R. D.-B. P.-C. M. E. S. A. G. 2008, "Ambrisentan for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension: Results of the Ambrisentan in Pulmonary Arterial Hypertension, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Efficacy (ARIES) Study 1 and 2", *Circulation*, vol. 117, no. 23, pp. 3010-3019.

5.5 Stellungnahme: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Datum	20.05.2014
Stellungnahme zu	Macitentan / Opsumit® (2014-02-01-D-096)
Stellungnahme von	Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1) Das Unternehmen Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH nimmt Stellung zum Nutzenbewertungsverfahren des Wirkstoffs Macitentan als pharmazeutischer Hersteller der Wirkstoffe bzw. Arzneimittel</p> <ul style="list-style-type: none"> • Azathioprin (Azamedac®), • Leflunomid (Leflunomid medac), • Methotrexat (metex®, MTX medac, Methotrexat medac), • Sulfasalazin (Sulfasalazin medac), • Sildenafil (Sildenafil medac). <p>Der Wirkstoff Sildenafil wird sowohl in dem zur Bewertung eingereichten Dossier des pharmazeutischen Unternehmers Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH [1] [2] [3] als auch im entsprechenden Bericht des G-BA [4] angeführt.</p> <p>Die Wirkstoffe Azathioprin, Leflunomid, Methotrexat und Sulfasalazin bilden die Eckpfeiler der Basistherapie in der Behandlung von Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises. Hierzu zählen unter anderem Rheumatoide Arthritis, Systemische Sklerose oder Systemischer Lupus erythematodes.</p>	
<p>2) Gemäß Fachinformation [5] [6] wurde die Wirksamkeit des durch den G-BA bewerteten Wirkstoffs Macitentan (Opsumit®) in den folgenden Patientengruppen nachgewiesen:</p>	

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>„Die Wirksamkeit wurde bei Patienten mit PAH nachgewiesen, einschließlich idiopathischer und erblicher PAH, PAH in Assoziation mit Bindegewebserkrankungen sowie PAH in Assoziation mit korrigierten einfachen angeborenen Herzfehlern (siehe Abschnitt 5.1).“</p> <p>„Die idiopathische oder erbliche PAH war in der SERAPHIN-Population die häufigste PAH-Ätiologie (57 %), gefolgt von einer PAH in Assoziation mit Bindegewebserkrankungen [sic!] (31 %), PAH in Assoziation mit korrigierten einfachen angeborenen Herzfehlern (8 %) sowie einer PAH in Assoziation mit anderen Ätiologien (Arzneimittel und Toxine [3 %] und HIV [1 %]).“</p>	
<p>3) Der Hersteller stellt in seinem Nutzendossier [2] dar, dass die</p> <p>„Patienten mit PAH zeichnen sich durch eine hohe Rate verschiedener Begleiterkrankungen aus [...] (vgl. Tabelle 3-3). Diese hohe Rate hat letztlich zur Folge, dass die Behandlung der PAH erschwert wird und eine Verbesserung des Allgemeinzustandes des Patienten nur erschwert möglich ist.“</p> <p>Die hierfür vom Hersteller Actelion angeführte Auswertung der Komorbiditäten aus dem REVEAL-Register benennt folgende Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises mit prozentualen Angaben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bindegewebserkrankungen (28,9%), • Sklerodermie (17,0%), • Lupus (6,4%), 	

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • Rheumatoide Arthritis (3,5%). <p>„Der Begriff Bindegewebserkrankungen umfasst eine Reihe verschiedener Erkrankungen, deren einendes Merkmal ist, dass sie hauptsächlich das Bindegewebe des Körpers betreffen. Neben der Haut, den Gelenken, den Bändern und den Muskeln beeinträchtigen sie jedoch auch die Funktion innerer Organe. Im Verlauf von Bindegewebserkrankungen wie z. B. der systemischen Sklerose kommt es im Körper zum Umbau und zur Proliferation des Bindegewebes. Im Fall der PAH führt dies zu einer Verhärtung und Verengung der Lungenarterien und somit zur Hypertonie.“ [2]</p>	
<p>4) Die zugelassene Begleitmedikation in der Zulassungsstudie SERAPHIN [7] des Wirkstoffs Macitentan (Opsumit®) bestand in</p> <ul style="list-style-type: none"> • oralen und inhalativen Prostanoiden (z.B. Beraprost, Iloprost), • oralen Phosphodiesterase-Hemmern, (z.B. Sildenafil, Taladafil) • Kalziumkanalblockern, • L-Arginin, • oralen Diuretika. 	
<p>5) Der Hersteller Actelion legt eindrücklich dar, dass bei einem deutlichen Anteil der PAH-Patienten Komorbiditäten aus dem rheumatischen Formenkreis „assoziiert“ sind [2].</p>	

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Umso mehr ist Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH erstaunt und merkt kritisch an, dass weder</p> <ul style="list-style-type: none"> • die Publikation der Zulassungsstudie SERAPHIN [7], • noch der Assessment Report der Zulassungsbehörde [8], • noch das eingereichte Nutzendossier des Herstellers [1] [2] [3] [6], • noch die Berichte und Bewertungen durch G-BA und IQWiG [4] [9] <p>die notwendige Begleitmedikation für die beschriebenen Komorbiditäten bei der „assozierten PAH“ anführen und untersuchen.</p>	
<p>6) Für den Wirkstoff Macitentan (Opsumit®) werden das „Risiko von Anämien, Hepatotoxizität und Teratogenität sowie die Notwendigkeit zuverlässiger Kontrazeption“ beschrieben [2] [4] [5].</p> <p>Hepatotoxizität, Teratogenität und die Notwendigkeit zuverlässiger Kontrazeption sind jedoch in gleichem Maße bei den oben beschriebenen Eckpfeilern der Basistherapie in der Behandlung von Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises zu beachten.</p>	<p>In der qualitätsgesicherten Anwendung wird auf die Vorgaben der Fachinformation vom Macitentan verwiesen. Die Europäische Arzneimittel-agentur (European Medicines Agency, EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Macitentan (Opsumit®) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. Juni 2014):</p> <p>http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002697/WC500160899.pdf</p>
<p>7) Das Unternehmen Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH als pharmazeutischer Hersteller der Wirkstoffe bzw. Arzneimittel</p>	<p>In § 3 Absatz (1) und (2) 5. Kapitel der VerfO G-BA wird definiert, was der Nutzen und Zusatznutzen eines Arzneimittels ist. Der Nutzen eines Arzneimittels ist der patientenrelevante therapeuti-</p>

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">• Azathioprin (Azamedac®),• Leflunomid (Leflunomid medac),• Methotrexat (metex®, MTX medac, Methotrexat medac),• Sulfasalazin (Sulfasalazin medac), regt daher im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens weiterführende Informationen zur Komedikation oben genannter Wirkstoffe bei der Anwendung des Wirkstoffs Macitentan von Erkrankten mit „PAH in Assoziation mit Bindegewebserkrankungen“ an.	<p>sche Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.</p> <p>Da ein Einfluss der Komedikation auf die benannten patientenrelevante Endpunkte nicht nachgewiesen wurde, hat der Einwand keine Konsequenz für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

- [1] Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Macitentan (Opsumit®). Modul 2, o.O. 2014
- [2] Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Macitentan (Opsumit®). Modul 3A, o.O. 2014
- [3] Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Macitentan (Opsumit®). Modul 4A, o.O. 2014
- [4] Gemeinsamer Bundesausschuss, Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Macitentan, o.O. 2014
- [5] Actelion Registration Ltd., Fachinformation Opsumit® 10 mg Filmtabletten, London Dezember 2013
- [6] Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Macitentan (Opsumit®). Modul 1, o.O. 2014
- [7] Pulido T et al. Macitentan and Morbidity and Mortality in Pulmonary Arterial Hypertension. N Engl J Med 2013;369:809-818
- [8] European Medicines Agency, Assessment report EMA/CHMP/457699/2013. Opsumit. International non-proprietary name: MACITENTAN. London Oktober 2013
- [9] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Macitentan – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V Nutzenbewertung. Dossierbewertung, Köln April 2014 (= IQWiG-Berichte Nr. 217)

5.6 Stellungnahme: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	23.05.2014
Stellungnahme zu	Macitentan (Opsumit®)
Stellungnahme von	vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch / Dr. Ch.-Markos Dintsios

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) veröffentlichte am 2.5.2014 die von ihm selbst durchgeführte Nutzenbewertung für das Orphan-Arzneimittel Macitentan (Opsumit®) von Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH. Macitentan ist, als Monotherapie oder in Kombination, indiziert für die Langzeitbehandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) bei erwachsenen Patienten.</p> <p>Nach § 35a SGB V gilt der Zusatznutzen eines Arzneimittels für seltene Leiden durch die Zulassung als belegt. Grundlage der Bewertung sind die Zulassungsstudien. Die Nutzenbewertung des G-BA basiert auf einer pivotalen randomisiert-kontrollierten Studie (AC-055-302 SERAPHIN). Die anderen eingereichten Studien (AC-055-201, AC-055-303 sowie AC-055B201) werden lediglich supportiv berichtet. Die SERAPHIN-Studie enthielt drei Behandlungsarme mit 3 mg Macitentan, 10 mg Macitentan und Placebo (1:1:1 Randomisierung mit je N=250, N=242 und N=250 Patienten). Aus den Verum-Armen wurde nur die Dosierung mit 10 mg Macitentan berücksichtigt, da dies der aktuellen Zulassung entspricht. Auf Studienebene geht der G-BA von einem niedrigen Verzerrungspotenzial aus.</p> <p>Die Nutzenbewertung enthält eine zusammenfassende endpunktbezogene Darstellung der Studienergebnisse. Darin stellt der G-</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>BA keinen Unterschied hinsichtlich der folgenden drei Mortalitätsendpunkte fest:</p> <ul style="list-style-type: none">• Anteil der Patienten mit Erreichen des Endpunkts Tod jeglicher Ursache bis Behandlungsende oder Auftreten eines unerwünschten Ereignisses mit tödlichem Ausgang,• Anteil der Patienten mit Erreichen des Endpunkts Tod jeglicher Ursache bis Studienende,• Anteil der Patienten mit Erreichen des Endpunkts Tod wegen pulmonal arterieller Hypertonie bis Studienende. <p>Im Bereich Morbidität werden statistisch signifikant positive Effekte für Macitentan mit einem niedrigen Verzerrungspotential für alle berichteten Endpunkte festgestellt:</p> <ul style="list-style-type: none">• Anteil der Patienten mit Erreichen des Endpunkts des ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignisses (primärer Endpunkt) mit einem HR 0,547 (KI 97,5%: 0,392; 0,762) und $p < 0,0001$,• Veränderung 6-MWD (6-min walk distance) vom Basiswert zu Monat 6, mit absoluter Differenz von 22 Metern (KI 97,5%: 3,2; 40,8 mit $p = 0,0078$),• Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der WHO-/NYHA-Klasse vom Basiswert zu Monat 6 mit einem RR 1,74 (KI 97,5%: 1,10; 2,74) und $p = 0,0063$,• Anteil der Patienten mit Erreichen des Endpunkts Tod wegen PAH oder Hospitalisierung wegen PAH bis Behand-	

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>lungsende mit HR 0,500 (KI 97,5%: 0,335;0,747) und $p < 0,0001$.</p> <p>Auch im Bereich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität enthält die zusammenfassende Darstellung durchgehend statistisch signifikant positive Effekte für Macitentan mit einem niedrigen Verzerrungspotential bei:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung in der körperlichen Summenskala des SF-36 vom Basiswert bis Monat 6 (Behandlungseffekt von 3,0 Punkten (KI 97,5%: 1,3;4,7)), • Veränderung in der psychischen Summenskala des SF-36 vom Basiswert bis Monat 6 (Behandlungseffekt von 3,4 Punkten (KI 97,5%: 10,9;5,9)), • Veränderung des Borg-Dyspnoe-Index vom Basiswert bis Monat 6 ((Behandlungseffekt von -0,5 Punkten (KI 97,5%: -1,0;-0,1)). <p>Bei den aufgeführten unerwünschten Ereignissen sieht der G-BA keine signifikanten Unterschiede beim Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis zu 28 Tage nach Behandlungsende, beim Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen, die zu vorzeitigem Abbruch der Studienmedikation führen, beim Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse (gesamt), bei Ödemen sowie bei Hypertonie.</p> <p>Signifikante Vorteile für Macitentan lagen beim Anteil der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis zu 28 Tage nach Behandlungsende (RR 0,82 (KI 95%: 0,68; 0,99)</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>p=0,0303) sowie bei Leberstörungen/abnorme Leberfunktion (RR 0,60 (KI 95%: 0,632; 1,00) p=0,0493) vor. Für den Endpunkt „Senkung des Hämoglobins“ (RR 3,26 (KI 95%: 1,74; 7,62) p<0,0001) wurde ein signifikanter Effekt zuungunsten von Macitentan berichtet.</p> <p>Zum Ausmaß des Zusatznutzens hat der G-BA in der vorliegenden Nutzenbewertung auch diesmal, wie schon bei anderen Orphan-Arzneimitteln, seine Aussage vorenthalten.</p>	
<p>Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität</p> <p>Es ist festzuhalten, dass der G-BA die Existenz validierter und etablierter Fragebogen für ein Indikationsgebiet nicht mehr als gegeben annimmt und die vorhandenen Lebensqualitätsinstrumente zunächst kritisch auf ihre Eignung diskutiert. Eine universelle Forderung nach Daten zur Lebensqualität, wie bereits mehrfach in den Stellungnahmen des vfa aufgeführt, ist nicht zielführend und sollte vor dem Hintergrund der Besonderheiten einer Erkrankung, des dazu existierenden Forschungsstandes und der praktischen Umsetzbarkeit abgewogen werden.</p> <p>Sofern jedoch der G-BA feststellt, dass die Validität der existierenden Fragebögen für die Messung der Lebensqualität in einem bestimmten Indikationsgebiet nach derzeitigem Wissensstand nicht ausreichend belegt ist, so sollte einerseits der vom pU unternommene Versuch die Lebensqualität zu messen, nicht zu einer kompletten Negierung der Daten führen. Andererseits dürfe in solchen Konstellation das Fehlen von Lebensqualitätsdaten nicht automatisch zu Lasten des Herstellers ausgelegt werden, indem</p>	<p>Die Veränderung der Lebensqualität vom Basiswert bis Monat 6 wurde mit dem nicht krankheitsspezifischen Medical-Outcome-Study-36-Item-Short-Form-Gesundheitsfragebogen Version 2 (SF-36) gemessen. Die acht einzelnen Dimensionen des SF-36 sowie die beiden Summenskalen (körperliche Summenskala, PCS und psychische Summenskala, MCS) sind auf die allgemeine US-Bevölkerung von 1998 normiert (normbasierter Score). Der Behandlungseffekt ist in allen Dimensionen mit Ausnahme der Dimension „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“ statistisch signifikant. Die Verbesserung der psychischen und der körperlichen Summenskala im Vergleich zu Placebo beträgt 3,4 (MCS) bzw. 3,0 (PCS) und ist jeweils ebenfalls statistisch signifikant. Aufgrund der Größe des Effekts kann nicht von einem klinisch relevanten Unterschied ausgegangen werden. Das 95 % Konfidenzintervall für diese Skalen liegt nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2 (Hedges' g). Eine individuelle Responderanalyse liegt nicht vor.</p> <p>Zusammengenommen lassen die Ergebnisse zur Lebensqualität</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>in einer Nutzenbewertung die allgemeine Aussage getätigt wird, dass keine Daten zur Lebensqualität vorliegen. Ebenso gilt es in der vorliegenden Nutzenbewertung festzustellen, dass der SF-36 zunächst ein generisches (also krankheitsübergreifendes) Instrument zur Messung der Lebensqualität darstellt. Aus diesem Grund erscheint es plausibel, dass der G-BA den Ansatz des Herstellers, die Lebensqualität zu messen, zunächst entsprechend würdigt und die Studienergebnisse berichtet. Hierbei stellt der G-BA wie folgt fest: „Der Behandlungseffekt war in allen Dimensionen mit Ausnahme der Dimension allgemeine Gesundheitswahrnehmung statistisch signifikant. Statistische Signifikanz wurde auch in den Summenskalen erreicht.“</p> <p>Die o.g. Feststellung wird vom G-BA jedoch gleichzeitig wie folgt relativiert: „Die Veränderungen waren allerdings jeweils numerisch relativ gering. Eine Einschätzung der klinischen Relevanz der Ergebnisse kann aufgrund des Fehlens von MID nicht vorgenommen werden.“ Diese Aussagen des G-BA zur Relevanz der Ergebnisse zur Lebensqualität sind vor dem Hintergrund des Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse zur gängigen Anwendung des SF-36 sowie angesichts der bisherigen Bewertungspraxis des G-BA selbst nicht nachvollziehbar.</p> <p>Die vom G-BA zitierten Werte aus der Publikation von Gilbert et al. (2009) entsprechen einer nicht normierten Auswertung und sind vor dem Hintergrund der in der vorliegenden Macitentan-Studie verwendeten normierten Werte aufgrund völlig abweichender Verteilungen nicht übertragbar. Die seitens des G-BA von Gilbert et al. übernommenen Orientierungswerte basieren zudem auf</p>	<p>eine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens nicht zu.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>einer nicht nachvollziehbaren post-hoc Kohortenuntersuchung für ausgewählte Dimensionen. Die Ableitung der Werte erfolgt ferner deskriptiv als einfacher Mittelwert aus der Fülle mehrerer methodischer Alternativszenarien: 1. Annahme eines geringen bis moderaten Effekts bei Effektstärke von 0,3; 2. eines moderaten Effekts bei einer Effektstärke von 0,5; 3. eines großen Effekts bei einer Effektstärke von 0,8; 4. Annahmen auf Basis der Richtwerte mit 1-SEM; 5. Mit 1,96 –SEM ; 6. Mit 1-Sdiff und 7. mit 1,96-Sdiff. Insgesamt kann in keinsten Weise nachvollzogen werden, aus welchen Gründen diese Publikation vom G-BA als Leitfaden für die Interpretation der minimal klinisch relevanten Differenzen beim SF-36 herangezogenen wird. Die anschließende Feststellung des G-BA aus der Untersuchung von Gilbert et al., „dass eine relevante Veränderung des Gesundheitsstatus der Patienten nur durch relativ große Unterschiede im SF-36 abgebildet wird“ verwundert daher umso mehr und deutet darauf hin, dass hier unnormierte Werte und methodisch kaum adäquate Vorgaben in die Interpretation der MIDs übernommen wurden, die massiv von den gängigen MID-Vorgaben abweichen.</p> <p>Für die anstehende Beschlussfassung ist daher hinzuweisen, dass die unnormierten Scores mit den normierten Scores des SF-36 nicht vergleichbar sind. Ebenso sollten hier die gängigen MIDs für SF-36 herangezogenen werden. Das vom G-BA festgestellte Fehlen von „minimal important differences“ (MIDs) für das verwendete Standardinstrument SF-36 ist eindeutig widerlegbar. So sind z.B. bereits im Benutzerhandbuch für SF-36 „User’s Manual for the SF-36v2 Health Survey“ von Ware et al. explizite MID-</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vorgaben für normbasierte Scores enthalten. Entsprechend dem Anwenderhandbuch liegen die minimal relevanten Differenzen bei Gruppenvergleichen je nach Dimension bei etwa 3 normierten Punkten (z.B. 2-3 Punkte für PCS und 3 Punkte für MCS). Die Ergebnisse der berücksichtigten Macitentan-Studie zeigen einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen in der Höhe von 3,0 Punkten für PCS bzw. 3,4 Punkten für MCS zugunsten von Macitentan (sowie entsprechend vergleichbare Ergebnisse für die Einzeldimensionen) und sollten daher auch als patientenrelevante Veränderungen bewertet werden.</p> <p>Sofern der G-BA dem Konzept von minimal relevanten Differenzen nicht folgen sollte, so kann die Abschätzung der Effektstärke alternativ auch über die Interpretation einer standardisierten Mittelwertdifferenz (z.B. Cohen's d) erfolgen. Bei einer normbasierten Skala mit einer Standardabweichung von 10 Punkten würden z.B. eine Mittelwertdifferenz von 3 Punkten einem Cohen' d von 0,3 entsprechen und damit über der gängigen Richtgröße von 0,2 für eine geringe Effektstärke liegen. Die Nichtanwendung des Ansatzes der standardisierten Mittelwertdifferenz (insb. in Form von Hedges' g) zur Bewertung der Relevanz des statistisch signifikanten Gruppenunterschiedes ist ebenso wenig nachvollziehbar sowie insbesondere auch verfahrensinkonsistent, da der G-BA ebendiese Methodik zur Interpretation der SF-36 Ergebnisse bereits in früheren Verfahren übernommen hat (z.B. Verfahren zu Belatacept oder Belimumab).</p> <p>Insgesamt relativiert die kaum nachvollziehbare Aussage des G-BA, dass die beobachteten Unterschiede „numerisch relativ ge-</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ring“ waren sowie, dass eine Einschätzung der klinischen Relevanz der Ergebnisse aufgrund des Fehlens von MID nicht vorgenommen werden kann, die in der Studie gezeigten patientenrelevanten Vorteile in der Lebensqualität. Damit stellt sich nach zahlreichen abgeschlossenen Verfahren die Frage, welchen Stellenwert die generischen Lebensqualitätsfragebögen aktuell noch beim G-BA besitzen. Vor dem Hintergrund der immer wieder aufgestellten universellen Forderungen nach Lebensqualitätsdaten, erscheint es kaum vertretbar die eingereichten Daten zu Lebensqualität entweder gänzlich aus der Bewertung auszuschließen (z.B. aufgrund von Response-Raten oder generell beim EQ-5D) oder zumindest aus kaum nachvollziehbaren Gründen hinsichtlich der Aussagekraft in Frage (hier die fehlende krankheitsspezifische Validierung eines generischen Instruments sowie angebliche fehlende MID beim SF-36) zu stellen. Da beide generischen Instrumente (EQ-5D und SF-36) in den ersten drei Jahren der frühen Nutzenbewertung vom G-BA gänzlich anders interpretiert wurden, vermisst der vfa eine hinreichende Begründung für die aktuelle Kehrtwendung in den Verfahren. Da einer methodische Diskussion im Verfahren – insbesondere in den auf die Stellungnahmen folgenden Anhörungen – kein Platz eingeräumt wird, die tragenden Gründe des G-BA keine hinreichenden Erklärungen liefern und die zusammenfassenden Dokumentationen des G-BA mit einer Würdigung der eingegangenen Stellungnahmen erst mit etwa einjähriger Verzögerung veröffentlicht werden, bleiben die Gründe für die nunmehr ersichtlich verfahrensinkonsistente Interpretation der Lebensqualität intransparent.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Subgruppenanalysen</p> <p>Die Nutzenbewertung enthält im Abschnitt 2.6 eine ausführliche Darstellung von post-hoc Subgruppenanalysen, wobei der G-BA die umstrittene Klassifikation aus dem Methodenpapier des IQWiG zur Einteilung in Belege ($p < 0,05$) und Hinweise ($p < 0,20$) für eine Effektmodifikation übernimmt. Ausgehend von dieser Einteilung stellt der G-BA für alle getesteten potenziellen Modifikatoren (PAH-Vortherapie, Geschlecht, geographische Region, WHO-/NYHA-Klasse zum Zeitpunkt der Basiswerterhebung, PAH-Ätiologie und Ethnizität) Hinweise für verschiedenste Endpunkte fest. Eine Diskussion zur Relevanz dieser post-hoc Ergebnisse und der mit solchen Subgruppenanalysen einhergehenden erheblichen Limitationen findet kaum statt. Auf die zahlreichen methodischen Herausforderungen (z.B. multiples Testen, Power, post-hoc Durchführung, Diskussion medizinischer Plausibilität oder Konsistenzprüfung über mehrere Endpunkte) wird damit nicht eingegangen. Der G-BA verweist nur kurz auf die potenzielle Problematik des multiplen Testens: „Für die Subgruppenanalysen wurden 95 Testungen vorgenommen. Es ist zu beachten, dass aufgrund der angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit statistisch mit 5 falsch positiven Belegen ($\alpha < 0,05$) und 19 falsch positiven Hinweisen ($\alpha < 0,20$) auf Effektmodifikation zu rechnen ist.“ Eine Konsequenz aus dieser Limitation wird jedoch nicht gezogen.</p> <p>In diesem Zusammenhang ist auch auf die Feststellung der Zulassungsbehörde (EMA) im EPAR zu Macitentan zu verweisen.</p>	<p>Im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35 a SGB V wurde ein geringer Zusatznutzen für das gesamte Anwendungsgebiet ohne explizite Unterscheidung nach Subgruppen festgestellt.</p> <p>Die Ergebnisse der entsprechenden Subgruppenanalysen hatten somit keine Konsequenz für die Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Diese lautet: „The p-values for the statistical test of interaction did not formally show heterogeneity of the treatment effect (macitentan versus placebo) for any of the subgroup analyses. The point estimate was above 1 only in North-America, but the confidence limits were wide due to the low sample size in that region.“ Vor dem Hintergrund dieser eindeutigen Interpretation ist die inflationäre deskriptive Beschreibung der beobachteten Hinweise zum Signifikanzniveau von $\alpha < 0,20$ zumindest kritisch zu hinterfragen und erzeugt für Dritte den potenziell fälschlichen Eindruck einer Pseudogenauigkeit. Beim Ausbleiben einer bewertenden Deutung der Subgruppenanalysen sowie einer methodischen Diskussion der erheblichen Limitationen der Aussagekraft dieser Untersuchungen entspricht die vorliegende Praxis der Subgruppenanalysen durch den G-BA nicht dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse zum methodischen Umgang mit Subgruppen und birgt die Gefahr, hieraus fälschliche Schlussfolgerungen zu ziehen..</p> <p>Der zur Problematik der Subgruppenanalysen seitens des G-BA (oder auch des IQWiG) immer wieder geäußerte Einwand, es handele sich um die vom Hersteller eingereichten Subgruppenanalysen, kann nach Auffassung des vfa nicht geltend gemacht werden, da es die Dossier-bezogenen Vorgaben des G-BA selbst sind, die zu einer Einreichung aller theoretisch denkbarer und somit auch teils irrelevanter Subgruppenanalysen zwangsläufig führen.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung



Mündliche Anhörung

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Wirkstoff Macitentan

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 10. Juni 2014
von 11.36 Uhr bis 13.00 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH:**

Herr Danzl
Herr Dr. Preiss
Frau Jägel
Herr Dr. Schneider

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Bayer Vital GmbH:**

Herr Peters
Frau Dr. Schau

Angemeldete Teilnehmer der Firma **GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG:**

Frau Dr. Müller
Herr Dr. Gerards

Angemeldete Teilnehmer der Firma **medac GmbH:**

Herr Bahr
Herr Dr. Erdmann

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V. (DGK)** und die **Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. (DGP):**

Herr Prof. Dr. Hoeper

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch
Frau Orben

Beginn der Anhörung: 11.36 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen zu unserer heutigen Anhörung im schriftlichen Stellungnahmeverfahren zur frühen Nutzenbewertung von Macitentan zur Behandlung der PAH. Wir haben es hier mit einem Orphan Drug zu tun, und deshalb ist Grundlage der heutigen Anhörung und auch des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens eine Dossierbewertung der Fachberatung Medizin aus dem hiesigen Hause vom 2. Mai.

Die Fachberatung Medizin kommt in ihrer Bewertung zu dem Ergebnis, dass die Effekte in den Endpunkten Morbidität, hier insbesondere Gehstrecke, und Lebensqualität als deutlich signifikant anzusehen sind. Wir werden uns heute mit der Fragestellung befassen müssen: Wie ist die Verlängerung der Gehstrecke um 25 m gegenüber anderen Messverfahren, die von Signifikanz bei 40 m, 41 m ausgehen, zusammenwirkend eben auch mit der Lebensqualität, die von den Fachgesellschaften hier ganz besonders in den Vordergrund gestellt wird, zu bewerten?

Es sind eine ganze Reihe von Stellungnahmen abgegeben worden: zum einen – das ist ganz klar – von Actelion, dann von der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie und von der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, dann von Bayer Vital, GlaxoSmithKline und medac sowie vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller. Ursprünglich hatte auch die Selbsthilfe eine Stellungnahme abgegeben, die aber zurückgezogen worden ist.

Wir haben heute hier bei uns in der Anhörung zum einen Herrn Danzl, Herrn Dr. Preiss, Frau Jägel und Herrn Dr. Schneider von Actelion, dann Herrn Peters und Frau Dr. Schau von Bayer Vital, Herrn Professor Hoeper von der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie, Frau Dr. Müller und Herrn Dr. Gerards von Glaxo, Herrn Bahr und Herrn Dr. Erdmann von medac sowie Herrn Dr. Rasch und Frau Orben vom vfa. – Es sind alle anwesend.

Ich weise darauf hin: Wir führen Wortprotokoll. Deshalb bitte vor Ihren Beiträgen jeweils Namen, Endsendeinstitution etc. pp. nennen, damit wir das auch entsprechend im Protokoll abbilden können.

Mein Vorschlag wäre, dass zunächst der pharmazeutische Unternehmer kurz zusammenfassend bewertend auf die Dossierbewertung eingeht – bitte nicht alles vortragen; wir haben das gelesen – und die wesentlichen Punkte noch einmal herausarbeitet. Mich würde hier wirklich interessieren, was wir ganz konkret haben bezogen auf die Lebensqualität der Patienten im Zusammenwirken mit der Gehstrecke von 25 m, die mich so ein bisschen irritiert hat, weil ich in anderen Scores sehe, dass signifikant so alles ist, was Verbesserungen jenseits der 40 m darstellt. Mich würde interessieren, wie Sie diesen Problemkreis sehen. Aber selbstverständlich steht Ihnen frei, auch auf andere Fragestellungen einzugehen. – Herr Danzl, Sie haben das Wort. Bitte schön.

Herr Danzl (Actelion Pharmaceuticals Deutschland): Herzlichen Dank, Herr Hecken. – Sehr geehrte Damen und Herren! Herzlichen Dank für die Einladung und die Möglichkeit, hier unsere Stellungnahme noch einmal zu begründen. Zunächst eine kurze Vorstellung meiner Person: Mein Name ist Michael Danzl; ich bin seit 2002 bei Actelion, vorerst in Öster-

reich tätig und seit September 2006 in Deutschland für die Firma Actelion als Geschäftsführer tätig.

Für Actelion ist es heute das erste Mal, dass wir als betroffener Hersteller im Rahmen der Nutzenbewertung hier vorstellig werden und an der Anhörung teilnehmen dürfen. Deshalb möchte ich Actelion kurz vorstellen. Actelion ist ein Unternehmen, das 1997 von ehemaligen Roche-Forschern gegründet wurde. Wir sind seit 2002 mit Tracleer[®], unserem wichtigsten Produkt, auf dem europäischen und auch dem deutschen Markt. Wir haben mittlerweile 2.300 Mitarbeiter weltweit und in Deutschland 70 Mitarbeiter, die für uns tätig sind. Der Sitz der deutschen Niederlassung ist in Freiburg im Breisgau. Wir arbeiten im Orphan-Drug-Bereich; auf jeden Fall sind wir da spezialisiert. Für uns ist es wichtig, den Zusatznutzen und den individuellen Nutzen für den Patienten, den Sie immer anstreben, auch tatsächlich mit den Produkten den Patienten und den Anwendern und Klinikern zur Verfügung zu stellen. Actelion ist heute hier neben mir vertreten durch Frau Jägel, die bei uns den Bereich Market Access leitet, sowie Herrn Dr. Preiss und Herrn Dr. Schneider, die maßgeblich an der Dossierarbeit mitgearbeitet haben.

Erlauben Sie mir, noch einleitend zu sagen, was für uns die wichtigsten Punkte sind. Die wichtigen Punkte – Sie haben es vorher angesprochen – sind, dass wir hier auf jeden Fall die Patientenrelevanz der Endpunkte, die verwendet wurden, noch einmal darstellen und darlegen, dass die auch wirklich im primären Endpunkt dementsprechend unterstrichen wurden, natürlich auch, dass die Hospitalisierungsdaten dementsprechend und vollständig Berücksichtigung finden und dann auch die von Ihnen angesprochenen und sehr wichtigen Lebensqualitätsdaten, die ja immer wieder gefordert werden und die wir auch jetzt mit SERAPHIN dementsprechend anbieten und vorlegen können. In dem Zusammenhang möchte ich ganz gerne an Herrn Preiss übergeben, damit er Ihnen mehr über die angesprochenen Endpunkte aus der Sicht der Medizin darstellt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Preiss, bitte.

Herr Dr. Preiss (Actelion Pharmaceuticals Deutschland): Vielen Dank. – Das Molekül Macitentan repräsentiert 15 Jahre Endothelin-Forschung. Dieser neue Arzneimittelstoff konnte identifiziert werden durch eine konsequente Weiterentwicklung von Bosentan, dem Arzneimittel in Tracleer[®] zur Behandlung der PAH. Macitentan wurde in der SERAPHIN-Studie zur Marktreife gebracht. Das ist die bislang größte und längste durchgeführte Studie in der PAH, und diese Studie hat einen sogenannten kombinierten Morbiditäts-/Mortalitäts-Endpunkt benutzt. Ein solcher Endpunkt wird seit 2008 von den Experten in der PAH weltweit gefordert, und in der kürzlich stattgefundenen 5. Weltkonferenz für Pulmonale Hypertonie in Nizza haben die Experten eine Kategorisierung der Evidenz, die von solchen Studienendpunkten kommen kann, aufgestellt. Hierbei wurde die höchstverfügbare Evidenz Mortalitäts- und Morbiditäts-/Mortalitäts-Endpunkten zugewiesen. Dies wurde als Level 1 gekennzeichnet, gefolgt von Level 2 – validierte Surrogate, die es in der PAH leider nicht gibt –, Level 3 – Surrogat-Parameter – und Level 4 – Endpunkte, die ein Korrelat darstellen.

In der SERAPHIN-Studie hat Macitentan als erstes Medikament eine 45-prozentige Reduktion des Risikos für das Eintreten eines solchen Morbiditäts-/Mortalitäts-Endpunktes gezeigt. Diese Daten wurden unabhängig davon gefunden, ob der Patient männlich oder weiblich war, unabhängig vom Alter des Patienten, unabhängig vom geografischen Ursprung, der Funktionsklasse oder der PAH-Ätiologie. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass Macitentan

nicht nur die Anzahl an Hospitationen, sondern auch die Dauer des jeweiligen Krankenhausaufenthalts reduzieren kann. Solche Daten liegen für kein einziges in der PAH zugelassenes Medikament weltweit vor.

Diese Daten waren auch die Grundlage dafür, dass Macitentan Ende letzten Jahres vom Orphan-Drug-Komitee der EMA erneut als Orphan-Drug-Medikament bestätigt wurde. Das ist insbesondere bemerkenswert, weil ein neues Medikament den Orphan-Drug-Status nur dann erhält, wenn es einen signifikanten Zusatznutzen gegenüber bereits bestehenden Behandlungsoptionen darstellt. In der PAH gibt es mindestens sieben zugelassene Medikationen in Europa, und Macitentan als Newcomer, als Nummer acht, hat dennoch aufgrund dieser Daten Orphan-Drug-Designation bekommen.

Wir sind überzeugt, dass der primäre Endpunkt in SERAPHIN und seine Komponenten durchaus patientenrelevant sind, und freuen uns darauf, in der nachfolgenden Diskussion unsere Position entsprechend zu untermauern. – Danke schön.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese einleitende Stellungnahme. Wir hatten uns im Vorgespräch auch darüber unterhalten, wie es bei sechs oder sieben verfügbaren Wirkstoffen tatsächlich zu dieser Orphan-Drug-Designation kommen konnte, ohne dass damit eine Wertung verbunden ist, aber hier gibt es ja dann entsprechende Therapiealternativen. Meine Frage jetzt an die Bänke, an die Geschäftsstelle: Gibt es dazu Fragen? – Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Diese Studie ist ja ein Placebo-kontrollierter Vergleich. Warum haben Sie keine direkt vergleichende Studie durchgeführt?

Herr Dr. Preiss (Actelion Pharmaceuticals Deutschland): Vielen Dank. – Das ist eine sehr wesentliche Frage. Alle bisher in der PAH zugelassenen Medikamente wurden aufgrund von Placebo-kontrollierten Phase-III-Zulassungsstudien zugelassen. Die Frage eines aktiven Vergleichsarms ist durch zwei wesentliche Punkte näher zu charakterisieren.

Der erste Punkt wäre: Es besteht die ethische Verpflichtung, Patienten in einer Langzeitstudie nur dann dem Risiko einer neuen Medikation auszusetzen, wenn die Studie vom Design her in der Lage ist, die wissenschaftliche Fragestellung eindeutig zu beantworten, ob das neue Medikament besser, schlechter oder gleich gut wie der Vergleichsarm ist. Das ist das eine.

Der zweite Punkt ist: Um eine solche Studie sauber und methodisch korrekt abzubilden, muss man wissen, wie der Vergleichspartner im Studiendesign auf einen Endpunkt einwirken würde. Wenn man also die besagte SERAPHIN-Studie mit einem Morbiditäts-/Mortalitäts-Endpunkt nicht Placebo-kontrolliert, sondern mit Bosentan, Ambrisentan oder Sildenafil durchgeführt hätte, hätte man wissen müssen, ob die genannten Medikamente überhaupt einen Effekt auf Morbidität/Mortalität haben. Anhand der zu diesen Medikamenten vorliegenden Daten kann das nicht beantwortet werden. Es ist schlichtweg nicht bekannt, ob diese Medikamente im Langzeitverlauf Morbidität/Mortalität reduzieren. Wenn das nicht bekannt ist, ist eine solche Studie aus Sicht der statistischen Power, der Anzahl der benötigten Patienten, der Anzahl der Studienjahre bis zum Abschluss und dem Ausmaß des zu beobachteten Behandlungseffekts nicht abbildbar, damit nicht ethisch.

Somit blieb uns nur ein Placebo-kontrolliertes Design als methodisch sauberste Lösung, was auch durch die Zulassungsbehörden weltweit akzeptiert wurde.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ich darf dazu einmal nachfragen – vielleicht liegt es daran, weil ich nur Jura studiert habe und nicht Medizin oder Sonstiges –: Wieso wäre das nicht ethisch? Wir haben es doch mit zugelassenen Wirkstoffen zu tun, die aus meiner Sicht im Standardverfahren, wenn es um eine Vergleichsstudie geht, eingesetzt werden könnten, und dann kann man doch die unterschiedlichen Effekte miteinander vergleichen. Ich würde es – ohne damit eine Wertung zu verbinden; damit niemand sagt, der war irgendwie voreingenommen – eher als ethisch problematisch ansehen, wenn ich sage: Ich lasse den einen im Placeboarm laufen, wohl wissend, dass da gar nichts passieren kann oder nur göttliche Fügungen oder sonstige Dinge irgendetwas bewirken können, und den anderen lasse ich im Vergleichsarm laufen. Möglicherweise hätte man durch den Einsatz eines zugelassenen – noch einmal: zugelassenen – Arzneimittels im Vergleichsarm gewisse Effekte erreichen können, die man in vielerlei Studien miteinander vergleicht. Insofern erschließt sich mir die Logik der Unethik nicht. Das sind ja starke Worte. Wir hören sehr häufig, es sei unethisch, Cross-over bei bestimmten Dingen im Bereich der Onkologie nicht zuzulassen, wenn da irgendwelche signifikanten Ergebnisse sind. Das vermag ich immer noch nachzuvollziehen, aber hier habe ich ein kleines Problem. Vielleicht bin ich begriffsstutzig. Sie können es mir ja erklären.

Herr Dr. Preiss (Actelion Pharmaceuticals Deutschland): Vielen Dank für diese Frage. Es sind zwei Punkte. Der letztgenannte Punkt betrifft die ethischen Voraussetzungen für einen Placeboarm in einer Langzeitstudie. Das werde ich nachfolgend kommentieren.

Der erste Punkt ist der: Wenn man eine Studie durchführt, dann darf es nur ein Medikament in der Studie geben, dessen Nutzen-Risiko-Kalkulation unbekannt ist. Das wäre in diesem Fall Macitentan, und der aktive Vergleichsarm würde, wie Sie gesagt haben, ein zugelassenes Medikament sein, ein anderer Endothelin-Blocker oder eine andere Substanzklasse. Die ethische Fragestellung, die sich hier ergibt, ist: Darf man Patienten einem nicht bekannten oder nicht näher genau bekannten Risiko über Jahre aussetzen, wenn man nicht sicher ist, dass die Studie aufgrund der Anzahl der eingeschlossenen Patienten, der Dauer und der statistischen Voraussetzungen überhaupt in der Lage ist, zu zeigen, welches der beiden Medikamente – Arm A oder Arm B – besser ist? In dieser Zeit der Studie sind die Patienten für andere Forschungen nicht zugänglich, und es ist nicht bekannt, ob der mehrjährige Einschluss solcher Patienten in so eine Studie am Ende die wissenschaftliche Fragestellung beantwortet. Das ist in Good-Clinical-Practice-Guidelines beschrieben. Die Durchführung von nicht statistisch fundierten Studien ist generell nicht akzeptabel.

Der zweite Punkt ist ein ganz anderer. Wir haben ein Placebo-kontrolliertes Design gewählt, weil die Patienten im Rahmen dieser Studie bei Eintritt einer Verschlechterung durchaus und sofort Ausweichoptionen hatten. Zum einen konnten die Patienten im Rahmen der offenen Verlängerungsstudie Macitentan 10 mg erhalten, sie konnten nach Eintritt eines Morbiditätsereignisses mit jeglicher anderen verfügbaren PAH-Medikation behandelt werden. Die sichere Studiendurchführung wurde durch ein verblindetes Datensicherheits- und Monitoringkomitee gewährleistet, das jederzeit in kritischen Situationen Einblick in entblindete Daten hätte haben können, um sicherzustellen, dass das Risiko für den Patienten nicht untragbar wird.

Als letzten Punkt möchte ich erwähnen, dass die SERAPHIN-Studie an 151 Prüfarztzentren durch die jeweiligen Ethikkomitees positiv geprüft wurde und damit als ethisch durchgeführte Studie anzusehen ist. Eine unethisch durchgeführte Zulassungsstudie hätte auch niemals zur Marktreife dieses neuen Produkts führen können.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Nahnauer, Herr Mayer, Herr Ermisch.

Frau Dr. Nahnauer: Jetzt haben Sie mir aber ein paar Fragezeichen in mein Gesicht gezaubert. Eingangs haben Sie gesagt, dass es eine Weiterentwicklung von Bosentan ist. Heißt das, Sie halten Bosentan für kein geeignetes PAH-Medikament? Sie haben doch den gleichen Wirkmechanismus, und wenn man sich die Formel anschaut, zwingt einen das ja geradezu dazu, zu sagen, die sind ähnlich.

Herr Dr. Preiss (Actelion Pharmaceuticals Deutschland): Vielen Dank. – Zum ersten Teil Ihrer Frage: Bosentan und Macitentan gehören chemisch unterschiedlichen Substanzgruppen an. Wir haben es bei Bosentan, dem ersten synthetisierten Produkt, mit einem Sulfonamid zu tun. Macitentan ist ein Sulfamid. Sie haben völlig recht: Beide Substanzen blockieren den Endothelin-Rezeptorsubtyp A und B. Was wir von Bosentan wissen, ist, dass bei hervorragender Wirksamkeit deutliche Einschränkungen in der Tolerabilität vorhanden sind. Wir wissen auch erst seit kurzem, dass Bosentan nicht in der Lage ist, Morbidität und Mortalität in dem gleichen Maße zu reduzieren, wie Macitentan das in der SERAPHIN-Studie gezeigt hat. Ich kann Ihnen versichern: Wenn Macitentan ein sehr ähnliches Produkt wie Bosentan gewesen wäre, hätte man Anfang 2005 keinen Orphan-Drug-Status für dieses Medikament bekommen.

Die wesentlichen Gründe, warum beide Medikamente fundamental unterschiedlich sind, sind in der chemischen Struktur gelegen. Bosentan ist nicht in der Lage, in einem ausreichenden Maße ins Gewebe einzudringen und zeigt eine wesentlich kürzere Blockadezeit am Rezeptor. Diese beiden Eigenschaften wurden vom Orphan-Drug-Komitee und auch von den Wissenschaftlern bei der Entwicklung von Macitentan als wesentlich angesehen, um ein Medikament zu untersuchen, was im Langzeitverlauf die Krankheitsprogression, gemessen am Morbiditäts-/Mortalitäts-Endpunkt, positiv beeinflussen kann. Dieser Nachweis ist für Macitentan gelungen; er ist für Bosentan bislang nur teilweise gelungen und nicht im selben Ausmaß wie für Macitentan. – Beantwortet das die Frage?

Frau Dr. Nahnauer: Jein. – Sie stellen doch beide Produkte her. Das heißt, Sie nehmen dann Bosentan vom Markt?

Herr Dr. Preiss (Actelion Pharmaceuticals Deutschland): Das ist eine sehr berechtigte Frage. Die Antwort ist Nein, weil Tracleer[®], gleichwohl Macitentan und Bosentan im Indikationsgebiet PAH im selben Patientenspektrum agieren, zusätzlich in der Indikation „digitale Ulzeration“ eine Zulassung hat – die liegt für Macitentan nicht vor – und es von Tracleer[®] eine unterschiedliche Darreichungsform für Kinder gibt, die für Macitentan bislang nicht umsetzbar war. Beide Medikamente haben ihre Berechtigung. Ausgehend von der PAH-Datenlage ist es durchaus korrekt, anzunehmen, dass in Zukunft Tracleer[®] bei PAH vollumfänglich durch Macitentan abgelöst werden wird.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ich habe noch eine Nachfrage: Was meinen Sie mit „deutliche Einschränkungen in der Tolerabilität“ konkret? Davon hatten Sie ja eben gesprochen.

Herr Dr. Preiss (Actelion Pharmaceuticals Deutschland): Wenn man Bosentan und Macitentan vergleicht, dann fällt in der Fachinformation auf, dass mit Bosentan monatliche Leberwertkontrollen zwingend erforderlich sind. Das ist mit Macitentan nach der Datenlage aufgrund des geänderten Wirkmechanismus nicht mehr der Fall. Zudem haben wir beobachtet,

dass das Medikament weniger anspruchsvoll ist, was Interaktionen mit anderen Medikationen betrifft, und für PAH-Patienten, die ja in der Regel eine Reihe von Komorbiditäten aufweisen und auch eine Vielzahl anderer Medikamente nehmen müssen, ist es durchaus von Vorteil, ein Medikament zu besitzen, das bei der Verabreichung hinsichtlich eines Multitablettenregimes weniger Schwierigkeiten verursacht.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Mayer, bitte.

Herr Dr. Mayer: Ich habe noch ein paar Anmerkungen, auch zum Letztgenannten: Haben Sie hinsichtlich einer Zulassung für die ersten Produkte, von denen Sie ja vorhin gesagt haben, es gebe in diesem Anwendungsgebiet momentan einige, dann nicht eigentlich indirekt die Zulassungsbehörden infrage gestellt? Das ist meine erste Anmerkung dazu, dass Sie sagen, dass diese für einen Vergleichsarm nicht geeignet seien. Wir hören hier oftmals eher das andere Argument, nämlich dass eine Placebo-kontrollierte Studie für die Patientenrekrutierung nicht ethisch wäre und dass die Patienten letztendlich gar kein Virenpräparat erhielten. Die umgekehrte Argumentation vonseiten der pharmazeutischen Unternehmer ist eher selten, muss man sagen.

Was mich bezüglich der Rekrutierung verwundert, ist, dass die Patienten doch so bereitwillig mitgemacht haben. Das erklärt sich für mich eigentlich nur durch einen Aspekt, nämlich dadurch, dass Sie diese Open-Level-Phase drangehängt haben. Damit verwässern Sie natürlich aber auch den Overall-Survival-Endpunkt für „end of study“, weil Sie den Patienten nach „end of treatment“ oder beim Erreichen des primären Endpunktes letztlich natürlich ermöglichen, aus der Placebo-Phase in die Macitentan-Phase überzutreten. Damit haben Sie meines Erachtens eigentlich eine gewisse Evidenzverschlechterung generiert.

Zuletzt wollte ich noch Folgendes anmerken: Sie haben gesagt, man könne den Patienten nicht zumuten, über Jahre hinweg eine nicht evidenzbasierte Vergleichstherapie anzunehmen. Es sind ja Studienpatienten, und es geht meines Erachtens hierbei doch nur um Monate für jeden einzelnen Patienten. – Danke.

Herr Dr. Preiss (Actelion Pharmaceuticals Deutschland): Das war eine Vielzahl sehr wesentlicher Fragen. Ich fange einmal mit der letzten an: In der SERAPHIN-Studie betrug die durchschnittliche Behandlungsdauer des Patienten 115 Wochen. Das sind zwei Jahre; es dreht sich nicht nur um wenige Monate.

Eine sehr wesentliche Frage haben Sie am Anfang erwähnt: Was ist die Berechtigung für die anderen bei der PAH zugelassenen Medikamente? Diese Frage hat sich auch die 5. Weltkonferenz für Pulmonale Hypertonie im letzten Jahr in Nizza gestellt. Die Ausgangslage ist einfach die, dass wir es bei der PAH mit einer aggressiv voranschreitenden und letztlich nicht heilbaren Erkrankung zu tun haben, die für einen Großteil der Patienten tödlich endet. Für sehr wenige Patienten stellt die Lungentransplantation eine valide Heilungsoption dar, die aber aufgrund der geringen Organzahl, wie gesagt, nur für sehr wenige Patienten infrage kommt. In Anbetracht der Daten, die bezüglich der zugelassenen PAH-Medikationen vorgelegt wurden, und in Anbetracht der neuen Daten von SERAPHIN hat die Weltkonferenz in Nizza beschlossen, den Behandlungsalgorithmus, der dem Arzt ein Werkzeug bezüglich der Frage in die Hand gibt, in welcher Reihenfolge welche Medikamentengruppen bei welchen Patienten einzusetzen sind, entsprechend zu modifizieren. Die Modifikation läuft darauf hinaus, dass es momentan nur zwei Medikamente gibt, die nachgewiesenermaßen direkt die Mortalität verbessern, nämlich Epoprostenol – in einer lange Zeit zurückliegenden Studie als

sekundärer Endpunkt – und nun Macitentan in einer in der jüngsten Zeit beendeten Studie mit mehr als 700 Patienten mit einem primären Morbiditäts-/Mortalitätseindpunkt. Diese beiden Medikamente sind im Behandlungsalgorithmus farblich hervorgehoben, entsprechend gekennzeichnet und mit der höchsten verfügbaren Evidenz und Empfehlung Level 1a versehen, um dem Arzt eine Entscheidungshilfe zu geben und zu zeigen, dass es für die verfügbaren Medikamente unterschiedliche Datenlagen zu ihrer Wirksamkeit gibt und dass es nur zwei Medikamente gibt, die einen direkten Nachweis eines positiven Behandlungsverlaufs im Langzeittherapiegeschehen dargelegt haben.

Ich denke, es ist korrekt, anzunehmen, dass all diese Medikamente im Moment ihre Berechtigung haben, da wir es mit einer nicht heilbaren Erkrankung zu tun haben. Bevor die der Krankheit zugrunde liegenden Mechanismen nicht vollumfänglich bekannt sind und eine echte Heilungsalternative vorhanden ist, ist es durchaus angebracht, alle Optionen für den Patienten und für den behandelnden Arzt aufrechtzuerhalten.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Ermisch, Frau Teupen und Herr Hoepfer.

Herr Ermisch: Ich möchte noch einmal kurz zu der Frage der Wahl des Vergleichsarms zurückkommen. Es drängte sich mir bei Ihren Ausführungen der Verdacht auf, dass das Problem des Vergleichsarms nicht unbedingt die Unsicherheit über die Wirksamkeit der infrage kommenden Substanzen ist, sondern die Frage, ob Sie dann in der Lage gewesen wären, eine Überlegenheit aufzuzeigen. Wenn Sie die nicht hätten aufzeigen können, dann hätten Sie ja eine Nichtunterlegenheitsstudie machen müssen. Da wiederum würde ich die Bedenken der Zulassungsbehörden verstehen können, und zwar in Bezug auf die Frage, ob die Wirksamkeit im Vergleichsarm ausreichend gesichert ist, sodass eine Nichtunterlegenheitsstudie für mich genügend Aussagen trifft. Wenn aber Macitentan tatsächlich so viele Vorteile bietet, dann wäre doch eine Überlegenheitsstudie gegen einen der anderen möglich gewesen, und die ist dann doch wiederum genauso aussagekräftig wie eine Überlegenheit gegenüber einem Placebo, sogar aussagekräftiger, weil selbst, wenn der Vergleichsarm nicht wirkt, der Vorteil ja erwiesen ist.

Herr Dr. Preiss (Actelion Pharmaceuticals Deutschland): Sie haben vollkommen recht: Das sind ganz wesentliche Überlegungen, die dabei eine Rolle gespielt haben. Nichtsdestotrotz ist die Größe des Behandlungseffekts der zu wählenden Vergleichstherapie auf einen Morbiditäts-/

Mortalitätseindpunkt nicht bekannt. In Ermangelung dieser Daten lässt sich eine solche Studie nicht statistisch kalkulieren. Wir haben uns dennoch die Mühe gemacht, ausgehend von den präklinischen Daten und von den Daten der Phase-I- und Phase-II-Studien zu Bosentan zu überlegen, was denn ein möglicher Behandlungseffekt von Bosentan/Tracleer® hinsichtlich eines solchen Endpunkts wäre. Die kürzlich abgeschlossene COMPASS-II-Studie hat gezeigt, dass, wenn man Bosentan zusammen mit Sildenafil in einem solchen Langzeitstudienverlauf testet, eine 17-prozentige Reduktion des Morbiditäts-/Mortalitätsrisikos gesehen wurde. Das ist nicht signifikant. Diese 17 Prozent entsprechen genau der Performance, die wir in der SERAPHIN-Studie mit der geringeren Macitentan-Dosierung von 3 mg gesehen haben.

Wenn wir also theoretischerweise davon ausgehen würden, Bosentan hätte den Behandlungseffekt von 3 mg Macitentan, dann könnte man eine entsprechende Studie designen. Wir haben das getan und dabei festgestellt, dass mehr als 1.500 Patienten für eine solche

Studie nötig gewesen wären. Bislang wurde in der PAH keine einzige Studie mit einer solch gewaltigen Patientenzahl durchgeführt. Wir dürfen nicht vergessen: Es handelt sich um eine seltene Erkrankung mit relativ eingeschränktem Patientenpool, und nicht alle verfügbaren Patienten erfüllen auch zwangsweise die Einschlusskriterien für eine solche Studie. Aus diesem Grund sind wir nach wie vor der Meinung, dass eine Head-to-Head-Direktvergleichsstudie im Moment aufgrund der vorliegenden Daten als nicht machbar angesehen werden muss und im Moment auch nicht einem wesentlichen medizinischen Bedarf zur besseren Versorgung von PAH-Patienten dienen würde.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wir werden gleich mit Sicherheit noch näher darüber diskutieren, weil ja auch andere Unternehmen hier vortragen, dass größere Änderungen der Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest unter anderen Produkten und Wirkstoffen nachgewiesen worden seien. Insofern müssen wir hierüber sicherlich noch diskutieren. – Frau Teupen, Herr Hoepfer, Herr Kulig, Frau Haas.

Frau Teupen: Eine Nachfrage zur Lebensqualität, die Sie ja zu unserer großen Freude erhoben haben, auch im SF-36. Die Nutzenbewertung kritisiert ein bisschen, dass der Wirkstoff nicht ausreichend für die PAH validiert ist. Vielleicht können Sie dazu noch etwas sagen.

Sie haben auch den Borg-Dyspnoe-Index verwertet. Ich wollte noch einmal nachfragen, da auch in der Nutzenbewertung steht, dass das für diese Endpunkte eine eigentlich rein deskriptive Bedeutung habe. Vielleicht können Sie das noch einmal erläutern.

Herr Dr. Schneider (Actelion Pharmaceuticals Deutschland): Ich würde gerne vorneweg etwas zum SF-36 sagen. Zum Borg-Dyspnoe-Index bitte ich, Herrn Preiss noch etwas sagen zu lassen.

Nur ganz kurz zur Charakterisierung, wie sich die Lebensqualität in der PAH momentan darstellt: Der SF-36 ist natürlich kein spezifisches Instrument zur Erfassung der Lebensqualität in der PAH. Er ist ein generischer Fragebogen. Das Problem in der PAH ist aber derzeit, dass kein wirklich spezifischer Fragebogen zur Verfügung steht. Der Fragebogen, der diesen Anforderungen noch am nächsten kommen würde, der sogenannte CAMPHOR-Fragebogen, ist in einer Population validiert worden, die zwar auch Patienten mit PAH enthielt, die aber zum wesentlichen Teil aus Patienten bestand, die sozusagen – in Anführungszeichen – nur PH hatten. Der wissenschaftliche Konsens ist, würde ich sagen, momentan aber eher so, dass es in der PAH noch wesentliche Einflüsse auf die Lebensqualität der Patienten gibt, die nicht in direktem Zusammenhang zum pulmonalen Bluthochdruck stehen. Das ist ein Problem, das natürlich auch von Actelion so gesehen wird; das nur so nebenbei. Deswegen unterstützt Actelion auch die Entwicklung eines spezifischen Fragebogens, des PAH-SYMPACT; der wird auch derzeit in der SYMPHONY-Studie validiert. Wichtig ist aber, denke ich, noch einmal zu sagen, dass die Tatsache, dass kein spezifischer Fragebogen vorliegt, nicht dazu führen sollte, dass die Lebensqualitätsdaten grundsätzlich negiert werden, sondern die haben natürlich auch eine Aussagekraft für den allgemeinen Gesundheitszustand des Patienten.

Dann haben Sie noch die Kritikpunkte in der Dossierbewertung angesprochen. Ich werde versuchen, das jetzt erst einmal relativ kurz zu halten. Wenn Sie noch konkretere Nachfragen haben sollten, dann kann ich die gerne auch noch beantworten. Es wurden insbesondere zwei Artikel vorgelegt, ein Artikel von Gilbert et al. von 2009 und ein Artikel von Twiss von 2013. Aus unserer Sicht sind beide mit sehr großen methodischen Fragezeichen versehen,

sodass wir eigentlich denken, dass sie nicht wirklich eine Aussage darüber treffen können, ob der SF-36 in der PAH geeignet ist oder nicht.

Nur ganz kurz zum Artikel von Gilbert: Darin gibt es eigentlich zwei Hauptpunkte. Der eine ist, dass ein sogenanntes verteilungsbasiertes Verfahren zur Bestimmung des MID angewendet wurde, während üblicherweise eher ankerbasierte Verfahren angewendet werden. Das ist, nebenbei gesagt, eine Limitation, die auch schon die Autoren selbst als Limitation feststellen, weshalb sie auch im abschließenden Satz ausführen, dass ihre Ergebnisse unbedingt noch einmal mit ankerbasierten Verfahren überprüft werden sollten.

Zum anderen wurde in dieser Studie eine frühere Version des SF-36 verwendet, die Version 1, während für SERAPHIN die Version 2 verwendet wurde. Das hat zwei Konsequenzen. Die eine Konsequenz ist, dass, weil doch bezüglich einzelner Skalen, wenn auch beide Fragebögen zwar im Großen und Ganzen gleich sind, noch einmal wesentliche Überarbeitungen vorgenommen wurden, die früheren Ergebnisse, wie auch die Autoren des SF-36 selbst sagen, eigentlich nicht mehr dafür herangezogen werden können, daraus Schlüsse für heute zu ziehen. Der andere Punkt ist, dass diese erste Version in diesem Fall auch nicht auf einen Standard normiert wurde. In SERAPHIN wurde für die Version 2 die sogenannte US-Norm von 1998 verwendet. Deswegen befinden sich diese Werte dann auf völlig unterschiedlichen Skalen, sodass man diese Werte nicht eins zu eins übertragen kann.

Hinsichtlich der Studie von Twiss könnte ich jetzt wahrscheinlich eine Reihe von Punkten anführen. Nur vorneweg gesagt: Wenn wir jetzt die Kriterien anführen würden, die in der Nutzenbewertung zum Verzerrungspotenzial stehen, dann würden wir wahrscheinlich einige finden. Zum Beispiel wurden in dieser Studie 65 Patienten durch den CAMPHOR-Fragebogen ausgewertet, während in einer früheren Studie auf derselben Datenbasis nur 61 Patienten ausgewertet wurden. Gerade diese Patienten waren auch in der NYHA/WHO-Klasse III, sodass man auch Unterschiede im Ceiling-Effekt sehen könnte. Weiterhin wurden – ich würde jetzt nicht von Fehlern in der statistischen Auswertung sprechen – zumindest unübliche Verfahren angewendet. Das haben wir auch in der Stellungnahme ausgeführt. Ich denke, ganz wichtig ist auch, dass die Grundaussage, die die Autoren treffen und die dann auch der G-BA so in der Dossierbewertung übernommen hat, aufgrund der Auswertung eigentlich gar nicht so zutreffend ist, nämlich dass der CAMPHOR-Fragebogen ein besserer Fragebogen als der SF-36 wäre. Hier wurde eigentlich nur eine qualitative Gegenüberstellung vorgenommen. Man kann also sagen: „Der CAMPHOR ist so, und der SF-36 ist so“, aber für einen formellen Vergleich der beiden Fragebögen, um zu dieser Aussage zu kommen, hätte eigentlich eine statistische Gegenüberstellung beider Fragebögen erfolgen müssen. – Haben Sie dazu noch Fragen?

Herr Hecken (Vorsitzender): Das ist bei Frau Teupen nicht der Fall. – Dann Herr Preiss.

Herr Dr. Preiss (Actelion Pharmaceuticals Deutschland): In der SERAPHIN-Studie haben wir die Veränderung des Borg-Dyspnoe-Index als explorativen Endpunkt mit aufgeführt. Zum Outcome-Zeitpunkt der Studie lag der Mittelwert des Borg-Dyspnoe-Index bei den Patienten bei 3,5 Punkten, und zum zweiten Messpunkt nach sechs Monaten haben wir eine klinisch relevante und auch signifikante Verbesserung um minus 0,4 Punkte in der Macitentan-Gruppe festgestellt. Also als explorativer Endpunkt eine Verbesserung des Borg-Dyspnoe-Index, gleichbedeutend mit einer Abnahme der Atemnot im 6-Minuten-Gehtest nach sechs Monaten Behandlungsdauer.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Hoeper, bitte.

Herr Prof. Dr. Hoeper (DGK und DGP): Ich bin Pneumologe aus Hannover und hier als Vertreter der Fachgesellschaften DGK und DGP. Zu zwei Punkten würde ich gerne etwas aus Sicht des Kliniklers sagen.

Das eine ist das Thema Studiendesign bzw. Feasibility. Das ist absolut richtig. Nur kurz als Erinnerung: Studien im Bereich der PAH gibt es jetzt seit etwas mehr als zehn Jahren, und alle bisher zugelassenen Medikamente sind auf dem Boden von Kurzzeitstudien zugelassen worden, nämlich mit dem primären Endpunkt der Veränderung der 6-Minuten-Gehstrecke nach drei bis vier Monaten Therapie. Das war alles, was wir bis dato hatten. Von daher kann ich das Argument, was den Feasibility-Langzeitstudienvergleich betrifft, schon nachvollziehen. Ethische Probleme hätte ich damit als Mediziner tatsächlich nicht, aber hinsichtlich der Feasibility, also der Durchführbarkeit einer solchen Studie – gerade dann, wenn, wie eben gesagt wurde, hier letztendlich ein Superiority-Design wirklich nötig gewesen wäre –, gilt: Das sind Patientenzahlen, die wir im PAH-Bereich auch bei weltweiten Studien nie erreicht haben. Vergessen Sie nicht, dass die SERAPHIN-Studie mit 742 Patienten, die wir dabei eingeschlossen haben, die bislang mit Abstand größte zu Ende gebrachte Studie im Bereich der PAH ist. Wir bräuchten für eine Head-to-Head-Studie sicherlich weitaus größere Patientenzahlen und weitaus längere Beobachtungsdauern; das wird nach wie vor als nicht durchführbar angesehen. Es ist eben anders als zum Beispiel bei der Linksherzinsuffizienz; da haben wir viele solcher Patienten. Ich glaube, dass das Studiendesign, das hier gewählt wurde – ich hoffe das eigentlich aus Sicht aller Beteiligten –, ein enormer Fortschritt gegenüber den Kurzzeitstudien ist. Sicherlich ist es immer noch nicht perfekt; sicherlich wäre eine Head-to-Head-Studie in vielerlei Hinsicht vorteilhaft gewesen. Aber immerhin haben wir jetzt zum ersten Mal wirklich eindeutige und überzeugende Daten, was die Krankheitsprogression betrifft.

Hier müssen wir – das zielt auf Ihre allererste Frage ab, Herr Hecken – die Diskrepanz bei dem Endpunkt „6-Minuten-Gehstrecke“ ansprechen. Es ist richtig: Die bisher zugelassenen Medikamente – es geht, wie gesagt, um den primären Endpunkt der 6-Minuten-Gehstrecke – führen zu einer Gehstreckenverbesserung von in der Regel 30 bis 40 m. Es gibt dabei eine gewisse Spannbreite, aber das ist das, was gesehen wurde. Aber die Patienten waren praktisch ausnahmslos therapienaiv, und bei diesen Patienten ist der Therapieeffekt eben immer nur von kurzer Dauer gewesen. Die Patienten waren in der Regel auch zum Zeitpunkt des Einschlusses im Stadium NYHA III oder NYHA IV. Wir haben hier eine Studie, bei der die Hälfte der Patienten im Stadium NYHA I oder NYHA II waren, und mehr als 60 Prozent der Patienten waren medikamentös vorbehandelt. Das heißt, wir wissen, dass bei diesen Patienten ein solches Delta nicht zu erreichen ist. Wenn Sie in der SERAPHIN-Studie nur die NYHA-II-Patienten nehmen – selbst einschließlich der Patienten mit medikamentöser Vorbehandlung –, dann sind 37 m genau das, was die anderen Studien auch gezeigt haben. Das spielt aber eigentlich nur eine ganz untergeordnete Rolle. Das Entscheidende ist, dass wir seit vielen Jahren wissen – 2012 ist es letztlich wissenschaftlich belegt worden –, dass die Veränderung der 6-Minuten-Gehstrecke, so wichtig sie als Maß für die körperliche Belastbarkeit ist, absolut nichts über die Prognose der Patienten aussagt. Das müssen wir wirklich lernen. Deswegen ist auch hier Umdenken insoweit erforderlich. Man kann also Substanzen haben, die die Gehstrecke verbessern, aber nicht die Prognose. Es gibt viele Beispiele in der Medizin dafür, dass das alles andere als günstig ist.

Wir haben jetzt also zum ersten Mal eine Studie, die sich wirklich die Langzeitprognose angeschaut und eben auch gezeigt hat, dass sich die Prognose im Langzeitverlauf wirklich hochgradig signifikant und relevant verändert. Das grenzt es eben von allen bisherigen Medikamenten sehr deutlich ab.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Hoeper. – Herr Kulig, Frau Haas und Frau Elixmann.

Herr Dr. Kulig: Ich habe zwei Fragen, zum einen allgemein zum Studiendesign und zum anderen zu den Endpunkten bzw. zu den Komponenten des primären Endpunkts.

Die erste, allgemeine Frage ist statistischer Art. Sie hatten anfangs ein statistisches Signifikanzniveau von 0,01 gewählt, hatten das dann später aber heraufgesetzt auf 0,025, um leichter eine statistische Signifikanz nachweisen zu können. Könnten Sie erklären, was der Hintergrund ist?

Meine zweite Frage: primärer Endpunkt. Dieser ist aus fünf Komponenten zusammengesetzt. Eine davon ist Mortalität. Die Mortalität zeigt ja nur einen numerischen Vorteil, also keinen statistisch signifikanten Vorteil. Letztendlich wird der primäre Endpunkt, also auch von den Häufigkeiten, eigentlich nur von der einen Komponente „Andere Verschlechterung der PAH“ bestimmt. Diese Komponente wiederum ist aus vier Subkomponenten zusammengesetzt, unter anderem aus der 6-Minuten-Gehstrecke und, was wir von den Häufigkeiten her als relevant ansehen konnten, aus Veränderungen oder Verschlechterungen der WHO-/NYHA-Klassen. Die anderen zwei Komponenten, Rechtsherzversagen und PAH-Medikation, sind uns nicht einsichtig gewesen; wir konnten nur wenige Daten dazu finden, wie die Häufigkeiten sind.

Zur 6-Minuten-Gehstrecke. Bei diesem primären Endpunkt – wir haben ja eben gehört, dass die 6-Minuten-Gehstrecke vielleicht fraglich ist, weil sie zur Prognose gar nichts aussagt – wurde eine Verschlechterung von mindestens 15 Prozent definiert. Auch dazu haben wir nicht recht die Daten, die Häufigkeit nachvollziehen zu können. Wiederum später wird immer auf eine Verbesserung der Gehstrecke abgesehen. Wieso haben Sie da kein Response-Kriterium gewählt? Wieso haben Sie, wie gesagt, diese unterschiedlichen Richtungen beim primären Endpunkt und später bei der explorativen Analyse der Gehstrecke gewählt?

Herr Dr. Preiss (Actelion Pharmaceuticals Deutschland): Zur ersten Frage. Da liegt ein Missverständnis vor. Die statistischen Voraussetzungen der SERAPHIN-Studie sind so angelegt, dass für eine konklusive Studie ein Signifikanzniveau $< 0,01$ erreicht werden musste, also Testung im Alpha-1-Prozent-Level. Da wir in dieser Studie aber zwei Macitentan-Dosen getestet haben, ist eine entsprechende Adjustierung für Multiplizität erforderlich; das heißt, das Signifikanzniveau für den primären Endpunkt ist $p < 0,005$. Für eine positive Studie würde – das war im Protokoll von vornherein definiert – ein Alpha von 5 Prozent, also der übliche Wert, ausreichen, der adjustiert für die zwei Dosisarme in einem $p < 0,025$ münden würde. Also: Für den primären Endpunkt muss der p-Wert $< 0,005$ sein. Das ist in der SERAPHIN-Studie für die 10-mg-Dosis, die als Medikation zugelassene Dosis, eingetreten. Für positive sekundäre Endpunkte wäre ein p von 0,025 zu unterschreiten gewesen. Ein p von 0,025 ist für den primären Endpunkt zu keinem Zeitpunkt zur Anwendung gekommen, und wir haben im Studienverlauf auch nicht in Form von Amendments die statistischen Voraussetzungen der Studie in der von Ihnen geschilderten Art und Weise abgeändert. Das wäre nicht zulässig, und das war auch nicht der Fall.

Zur zweiten Frage. Dieser kombinierte Endpunkt ist seit 2008 von den Experten mehrfach als der Endpunkt der Wahl für Phase-III-Studien empfohlen worden. Man hat ganz bewusst ein Konstrukt gewählt, das Mortalität hat und eine direkte Darstellung der Krankheitsprogression, abgebildet durch den Endpunkt „Andere Verschlechterung der PAH“. Der Grund dafür ist, dass nur ein solcher Endpunkt, ein solches Konstrukt ein gesamtheitliches Abbild des Gesundheitszustandes, der Krankheitsprogression des Patienten erlaubt.

Im Unterpunkt „Andere Verschlechterung der PAH“ haben wir ganz bewusst eine 15-prozentige Abnahme der Belastungstoleranz im 6-Minuten-Gehtest plus zusätzlich Verschlechterung der Funktionsklasse, Zunahme der Symptome der Rechtsherzinsuffizienz und Bedarf für zusätzliche Medikation gewählt, um ein möglichst genaues und umfängliches Abbild der Krankheitsprogression zu haben. Diese 15-prozentige Abnahme der Endpunktkomponente „Andere Verschlechterung“ hat nichts mit der Veränderung der Gehstrecke vom Ausgangszeitpunkt nach sechs Monaten zu tun, was ein zusätzlicher unterstützender sekundärer Endpunkt war.

Wo kommt diese 15 prozentige Abnahme her? – Man geht davon aus, dass jegliche Abnahme der Belastungsfähigkeit des Patienten für den Patienten eine Bedeutung hat. Es wurde seit 2008 in sämtlichen Empfehlungsschreiben der PAH-Experten diese Grenze gewählt; das ist Experten-Konsensus. Das amerikanische REVEAL-Register hat 2010 auf dem ISHLT-Kongress nachgewiesen, dass, wenn ein PAH-Patient 15 Prozent der Gehstrecke verliert – es wurden mehr als 1.200 Patienten untersucht –, das gleichbedeutend einer Verdopplung seines Sterblichkeitsrisikos ist, wobei der REVEAL-Risk-Score zur Anwendung kam. Wir gehen also davon aus, dass im Einklang mit Expertenkonsensus, im Einklang mit den Daten des REVEAL-Registers eine Abnahme von 15 Prozent prognostisch überaus relevant und für den Patienten wichtig ist. Wie gesagt: Das hat nichts mit der Verbesserung der Gehstrecke nach sechs Monaten als sekundärem Endpunkt zu tun. Das ist ein anderes Kriterium und erfüllt nicht die Voraussetzungen einer Krankheitsprogression.

Herr Hecken (Vorsitzender): Beantwortet das Ihre Frage, Herr Kulig?

Herr Dr. Kulig: Die Frage war noch: Hätten Sie nicht auch ein Responder-Kriterium für die Verbesserung der Gehstrecke wählen können? Wie häufig haben Sie diese Verschlechterung von 15 Prozent gesehen?

Herr Dr. Preiss (Actelion Pharmaceuticals Deutschland): Für den zweiten Teil der Frage wäre vielleicht der anwesende Kliniker Professor Hoepfer ein guter Ansprechpartner. – Der Endpunkt ist definiert als „Andere Verschlechterung der PAH“. Von daher würde dort ein Responder-Kriterium nicht die Verschlechterung der PAH erfüllen. Dann hätte man einen generell anderen Endpunkt wählen müssen, der bisher nicht validiert und eingesetzt wurde, zum Beispiel: Welcher Prozentsatz der Patienten erreicht eine bestimmte Gehstrecke nach einer bestimmten Therapiedauer? – Dass das nicht praktikabel ist, sehen Sie ja auch daran, dass die neuen Therapieziele in der PAH für die Gehstrecke eine Mindestverbesserung auf einen Finalwert von 380 bis 440 Meter vorsehen. In der Vergangenheit war dieser Zielwert niedriger, und es ist ein Kriterium, das den Konsensus der Experten im Moment widerspiegelt, wobei man aber nicht sicher ist, dass für jeden Patienten mit unterschiedlichen PAH-Ätiologien ein gleiches Therapieziel sinnvoll ist und auch erreichbar scheint.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Hoepfer, bitte ergänzend.

Herr Prof. Dr. Hoeper (DGK und DGP): Vielen Dank. – Noch einmal ganz kurz zur Rekapitulation: Die pulmonal-arterielle Hypertonie ist, wenn wir sie nicht richtig behandeln, eine notorisch progrediente und zum Tode führende Erkrankung. Daran ändert sich letztendlich überhaupt nichts. Wir können das mit einer Therapie verzögern, in vielen Fällen aber eben nicht aufhalten. Wenn Patienten zu mir kommen und mich fragen: „Was kann ich von der Therapie erwarten?“, dann sage ihnen zwei Dinge: Das Wichtigste – das Allerwichtigste überhaupt – ist, dass wir die Krankheitsprogression aufhalten. Wenn wir es besser hinkriegen, dann ist das auch gut. – Letztendlich ist die Studie genau so designt; der primäre Endpunkt ist tatsächlich die Krankheitsprogression. Auch hier muss man sich klarmachen: Es geht um das Eintreten bis zum ersten Ereignis, nicht um alle Ereignisse, und das erste Ereignis ist fast immer ein Verschlechterungsereignis, nämlich eine Abnahme der 6-Minuten-Gehstrecke und der NYHA-Klasse.

Hier musste beides als Endpunkt erfüllt sein. Das ist schon wirklich richtig valide. Mittel ist mindestens eine Abnahme von 50 Metern – das bedeuten die 15 Prozent – an zwei Messwerten, und eine Verschlechterung der NYHA-Klasse. Das ist für sich alleine für die Patienten von enormer Relevanz. Die Patienten sind, wenn sie das einreichen, klinisch einfach wesentlich schlechter, völlig unabhängig davon, ob die prognostische Bedeutung noch ausreichend validiert ist oder nicht. Aber das reicht für die Patienten tatsächlich auch.

Die Verbesserung ist, wie gesagt, das nächste wichtige Therapieziel, ist aber eben nur das sekundäre. Dafür kann man einfach keine gut validierte minimale klinisch relevante Grenze definieren.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Hoeper. – Frau Haas, Frau Elixmann, Herr Mayer und Frau Grell. Frau Dr. Haas, bitte.

Frau Dr. Haas: Ich habe Fragen zu zwei Bereichen. Die eine schließt genau bei dem letzten Punkt an. Ich habe Sie wahrscheinlich richtig verstanden – da brauche ich aber noch einmal eine Bestätigung –, dass man, wenn man eine Verbesserung erreicht bzw. eine Verbesserung möglich ist, keine Therapiepause machen kann, dass also der Therapieeffekt nicht über das Therapieende hinaus anhält. Das ist das eine, was ich gerne wissen möchte.

Das zweite ist: Wenn ich die Progression der Erkrankung nicht aufhalten kann, wie stark muss eine Verschlechterung sein, um als Therapieabbruchkriterium zu gelten, also von Non-Responder zu Therapieversagen und auch wirklich Beendigung der Therapie, die dann ja keinen Erfolg hat?

Jetzt eine Frage zu einem ganz anderen Bereich: Sie sprechen immer davon, dass die PAH eine Krankheit ist. Für mich ist sie ein syndromales Krankheitszeichen völlig verschiedener Grunderkrankungen – idiopathisch, genetisch, rheumatologisch, hämatologisch – oder auch von Arzneimittelnebenwirkungen. Jetzt wäre von Interesse, ob Sie bezüglich dieser verschiedenen Pathogenesen und Ätiologien Unterschiede in den Therapieergebnissen berichten können; denn das ist natürlich auch wichtig für die Empfehlungen, zum Beispiel durch uns als G-BA.

Herr Dr. Preiss (Actelion Pharmaceuticals Deutschland): Vielen Dank für diese sehr wichtigen Fragen. – Zur ersten Frage. Wir gehen davon aus, dass die Behandlung der PAH eine Langzeitbehandlung, eine chronische Therapie ist und dass Therapiepausen oder gar Beendigung der medikamentösen Therapie bei dieser Erkrankung nicht möglich sind.

Zum zweiten Teil. Die europäischen Gesellschaften für Kardiologie und Pulmologie haben mit ihren Richtlinien einen zielorientierten Behandlungsansatz für Ärzte entwickelt und geben damit ein Werkzeug in die Hand, wie vorzugehen ist, wenn ein Patient, der am Anfang möglicherweise mit nur einem Arzneimittel behandelt worden ist, weiter zu versorgen ist, wenn ein ungenügendes Ansprechen auf diese Therapie eintritt. In der Regel wird dann die sequenzielle Kombinationstherapie empfohlen, das heißt, zum ersten Medikament wird in relativ kurzer Zeit, aber sicher nicht später als drei bis sechs Monate, ein zweites Medikament hinzugefügt, und dann wird der Patient in kurzen Abständen nachverfolgt, ob Therapieziele, die definiert sind, erreicht werden. Werden die Therapieziele nicht erreicht, ist der Einsatz eines dritten Medikaments bzw. parallel die Listung zur Lungentransplantation zu erwägen. Dieser Behandlungsalgorithmus gibt dem Behandler eine Leitlinie, wie vorzugehen ist, um die Krankheitsprogression so lange wie möglich aufzuhalten bzw. in Teilbereichen für den Patienten Verbesserungen zu erzielen.

Zur letzten Frage – das ist ein ganz wesentlicher Punkt –: Wir haben in SERAPHIN 742 Patienten aus 39 Ländern an 151 Prüfarztzentren eingeschlossen. Neben dem größten Teil der Patienten, die der Gruppe der idiopathischen oder erblichen PAH zuzuordnen waren, hatten 30 Prozent der Patienten die PAH im Zusammenhang mit Bindegewebserkrankungen und ungefähr 8 Prozent der Patienten im Zusammenhang mit korrigierten angeborenen Anomalien des Herzens. Diese Vielzahl an Patienten hat erlaubt, in Subgruppenanalysen überprüfen zu können, ob diese unterschiedlichen Ätiologien in gleichem Maße von einer Risikoreduzierung des primären Endpunktes profitieren oder nicht. Was wir gesehen haben ist, dass für alle Ätiologien, die in SERAPHIN eingeschlossen wurden, der gleiche Behandlungsbenefit gesehen wurde. Wir haben keine Heterogenität in der Response zur Behandlung festgestellt und können davon ausgehen, dass Patienten, die pulmonale arterielle Hypertonie im Zusammenhang mit einer Bindegewebserkrankung oder einer Korrektur eines Vorhofscheidewanddefektes haben, im Langzeitverlauf im gleichen Ausmaß von Macitentan profitieren wie Patienten mit der idiopathischen Form.

Herr Hecken (Vorsitzender): Hat das Ihre Frage beantwortet, Frau Dr. Haas?

Frau Dr. Haas: Zu dem zweiten Teil ja, zu dem ersten Teil fand ich das sehr verwunderlich. Etwas, das nicht als Vergleichsgegenstand geeignet ist, ist dann aber geeignet, um in Richtung Dreifachkombinationstherapie zu gehen, ohne Empfehlung, wie man mit dem ersten, der kein Response gezeigt hat, umgeht?

Herr Prof. Dr. Hoeper (DGK und DGP): Das mag ich als Kliniker wieder so nicht stehen lassen. Wir bewegen uns leider in einem Feld, wo wir längst noch nicht die Evidenz für all das, was wir tun, haben, die wir gerne hätten; das ist ganz klar. Diese kommt jetzt eigentlich erst mit den Langzeitstudien. In dieser Studie haben wir einen Arm, der zwar formal Placebo ist, in dem aber 64 Prozent der Patienten Vortherapien haben, fast alle den PDE-5-Hemmer, also Sildenafil, was ja weltweit die häufigste Therapie ist. Wenn wir nur diese Patienten betrachten, die kein Macitentan hatten, dann hatten innerhalb von drei Jahren 50 Prozent ein Verschlechterungsereignis nach den vordefinierten Kriterien. Das zeigt noch einmal, wie progredient verlaufend die Erkrankung ist. Das ist das, was wir im täglichen Alltag sehen: Unsere Patienten leben jetzt – Gott sei Dank – nicht mehr nur zwei bis drei Jahre nach Diagnosestellung, sondern es gibt mittlerweile viele Patienten, die acht, neun oder zehn Jahre länger leben. Aber das geht eben nur, wenn wir die Therapiemöglichkeiten, die wir haben,

nicht aufgrund von Evidenz, sondern einfach aufgrund der Erfahrung so gut wie möglich kombinieren. Aber mit Evidenz werden wir am Ende des Tages besser fahren und wirtschaftlich vielleicht sogar günstiger, wenn wir Kombinationen vermeiden, die nicht sinnvoll sind.

Frau Dr. Haas: Aber da machen Sie doch genau das Fass auf, wonach ich gefragt habe. 70 Prozent hatten, wie Sie gesagt haben, eine Vortherapie, meistens mit Sildenafil. Ihre Empfehlung, die Sie auf meine Frage ausgesprochen haben, wäre ja gewesen, Sildenafil fortzuführen und dazu Macitentan zu geben. Aber als Empfehlung haben Sie das ja offenbar nicht für richtig empfunden. Insofern sind da Widersprüche ganz offensichtlich.

Herr Prof. Dr. Hoeper (DGK und DGP): Das sehe ich nicht so. Wenn ich das kurz kommentieren darf: Wir wissen, dass all diese Therapien bei den Patienten wirksam sind. Wir haben Daten aus Kurzzeitstudien. Unsere Erfahrungen sagen uns, dass sie auch im Langzeitverlauf wirksam sind, wenn auch vielleicht unterschiedlich. Aber wir sehen – auch das zeigt die SERAPHIN-Studie noch einmal ganz deutlich –, dass eine Verbesserung, die wir früher immer als Therapiekriterium genommen haben, überhaupt nichts über den Krankheitsverlauf aussagt. Das heißt, Sie haben Patienten, die sich nach sechs Monaten in der Gehstrecke verschlechtern und trotzdem im Vergleich zur Placebo-Gruppe eine Verbesserung des Outcomes haben. Das heißt, diesen Effekt der Krankheitsprogressionshemmung, der der wichtigste Therapieeffekt ist, können Sie bei einer progredienten Erkrankung individuell bei den Patienten nicht wirklich definieren. Ich würde also eine solche Therapie, wenn sie denn gut vertragen wird, unbedingt fortsetzen, auch wenn die Erkrankung fortschreitet, aber dann tatsächlich nur eine neue Therapie draufsatteln. Wie gesagt: Die Evidenz ist gering, aber so behandeln alle Experten weltweit die Patienten.

Frau Dr. Haas: Es tut mir leid, aber vorhin war die Rede davon, dass die Verschlechterung der Ergebnisse bei der 6-Minuten-Gehstrecke mit der Prognose im Sinne der Sterblichkeit sehr stark korrelieren. Warum haben Sie gerade eben das Gegenteil dargestellt?

Herr Prof. Dr. Hoeper (DGK und DGP): Ich kann mich nicht erinnern, dass ich das Gegenteil dargestellt habe. Ansonsten würde mir das leidtun. Ich glaube, ich habe mich missverständlich ausgedrückt. Noch einmal: Wir haben eine notorisch progredient verlaufende Erkrankung. Das spiegelt sich in erster Linie tatsächlich in der Verschlechterung der körperlichen Belastbarkeit wider; das messen wir eben als 6-Minuten-Gehtest. Das sehen wir eben leider auch unter therapierten Patienten. Wir haben viele Patienten, die stabil verlaufen, aber viele Patienten, die sich unter Therapie verschlechtern. Was wir dann auf keinen Fall tun, ist, eine Therapie abzusetzen, insbesondere wenn sie initial wirksam war, weil wir davon ausgehen, dass wir den Patienten dann richtig in ein Loch werfen, aus dem er nicht wieder herauskommt; vielmehr müssen wir wirklich Therapien dazugeben. Das ist das allgemeine Therapiekonzept, das Herr Preiss eben mit der zielorientierten Kombinationstherapie beschrieben hat; das ist das, was unsere Leitlinien empfehlen, und zwar mit dem höchsten Empfehlungsgrad. So behandeln wir alle unsere Patienten, und das verhältnismäßig erfolgreich.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Elixmann, dann Herr Mayer und Frau Grell.

Frau Elixmann: Ich habe auch noch eine Frage zu den Kombinationstherapien. Es haben ja wirklich über 60 Prozent der Patienten in der Studie noch eine begleitende PAH-Therapie

erhalten. Ich frage mich: Hätten diese Patienten in der Praxis wirklich schon die Kombinationstherapie erhalten, und werden sie durch die Zweier-Kombination nicht übertherapiert? Ist es andererseits nicht ein unfairer Vergleich, wenn die Patienten im Verumarm noch das Macitentan dazu erhalten haben, während die Patienten im Placeboarm sozusagen nur auf der Monotherapie mit Sildenafil verblieben sind? Könnten Sie dazu noch näher ausführen?

Herr Dr. Preiss (Actelion Pharmaceuticals Deutschland): Vielen Dank für die Frage. – Wir haben bei 64 Prozent aller Patienten in der Studie eine vorbestehende PAH-Therapie gehabt und in gleichem Maße in den drei Studienarmen der SERAPHIN-Studie. Die Patienten, die mit einer PAH-spezifischen Therapie in die Studie eingeschlossen wurden, mussten für mindestens drei Monate auf einer stabilen Dosis dieser Medikation sein, um sicherzustellen, dass das Patienten sind, die aus Sicht ihres Behandlers augenscheinlich stabil eingestellt sind und sich nicht unmittelbar in einer Krankheitsprogression befinden.

Nichtsdestotrotz haben wir natürlich nicht nur Patienten in Funktionsklasse II gehabt – das wäre das Therapieziel –, sondern auch einen Großteil von Patienten in Funktionsklasse III, die mit einer Monotherapie augenscheinlich nicht zufriedenstellend versorgt sind. Dann haben wir gesehen, dass selbst bei vorbehandelten Patienten das Risiko für den primären Endpunkt um 38 Prozent reduziert werden konnte – hochsignifikant –, wohingegen Macitentan der alleinige Stoff war, bei dem wir, wenn er bei Patienten zur Anwendung kam, eine 55-prozentige Risikoreduktion gesehen haben. Aber im Heterogenitätstest haben wir gesehen, dass 38 Prozent und 55 Prozent nicht auf eine signifikante Interaktion hinweisen; das heißt, Patienten mit oder ohne Vorbehandlung erfahren einen gleichen Behandlungsbefit, und demzufolge ist auch die Indikation in der Fachinformation für Macitentan, dass das Produkt in Mono- oder in Kombinationstherapie zur Langzeittherapie vorgesehen ist.

Zur zweiten Frage: Jeder Patient hatte die Chance, Macitentan 3 mg, Macitentan 10 mg oder ein Placebo zu bekommen. Die Eigenart eines Placebo-kontrollierten Designs ist, das in einem Arm eben ein Placebo die Studienmedikation ist. Wenn man sich entschließt, ein solches Placebo-kontrolliertes Design anzuwenden, kann man meiner Meinung nach nicht von „unfair“ reden, sondern der Vergleich mit einem Placeboarm war, wie ich schon dargelegt hatte, die einzige methodisch saubere Variante, um sicherzustellen, dass man nach der Studie sagen kann, ob die 3 mg oder die 10 mg Macitentan in der Lage sind, die Zeit bis zum ersten Morbiditätsereignis zu verzögern.

Herr Prof. Dr. Hoeper (DGK und DGP): Darf ich direkt dazu etwas sagen?

Herr Hecken (Vorsitzender): Ja.

Herr Prof. Dr. Hoeper (DGK und DGP): Ich glaube, das ist aus meiner Sicht der wichtigste Aspekt und der wichtigste klinische Aspekte dieser Studie. Weltweit ist, wie gesagt, Sildenafil die am häufigsten eingesetzte primäre Therapie der PAH. Die Patienten sind auf Sildenafil und stabil. Die Frage ist dann immer: Reicht das, oder reicht das nicht? Ich hatte es gerade dargestellt: Wir haben jetzt aus dieser Studie tatsächlich zum ersten Mal Daten zu Patienten unter einer Sildenafil-Monotherapie. Die Ereignisrate beträgt 50 Prozent nach drei Jahren. Das zeigt eindeutig, dass das, wie wir immer schon geahnt hatten, einfach nicht reicht. Das heißt, hier gibt es tatsächlich zum ersten Mal eine ganz klare Evidenz für diese Add-on-Therapie mit in diesem Fall Macitentan und dafür, dass das für die langfristige Prognose die-

ser Patienten wirklich extrem günstig ist. Genau das hat bisher noch keine andere Substanz gezeigt bzw. konnte bisher in keiner anderen Studie gezeigt werden.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Mayer, bitte.

Herr Dr. Mayer: Ich habe zwei Nachfragen und zwei neue Fragen. Die erste Frage: Hatten Sie auf die Frage von Herrn Kulig bezüglich der Responder-Rate, also der 15-prozentigen Verschlechterung, eine Antwort gegeben? Haben wir dazu Daten? Ich habe keine gefunden.

Die zweite Frage bezieht sich noch einmal auf den SF-36. Sie haben gesagt – ich glaube, Herr Schneider hat vorhin darauf geantwortet –, die Studien von Gilbert und Twiss hätten methodische Probleme gehabt, aber gleichwohl aufgezeigt, dass es bezüglich des alten SF-36 Schwachpunkte gibt und dass es unter PAH einen Ceiling-Effekt geben könnte, durch den man dann vielleicht erhebliche gesundheitliche Probleme suggeriert, die gar nicht vorhanden sind. Gibt es Daten dazu, dass die neue Version des SF-36 dahin gehend keine Probleme aufzeigt? Zumindest haben wir ja Anhaltspunkte dafür, dass der SF-36 letztendlich vielleicht krankheitsspezifische Schwachpunkte hat. Es wäre interessant zu wissen, ob das jetzt sozusagen an einzelnen Domänen aufzuhängen ist.

Herr Twiss hat ja auch noch einmal gesagt, dass die Retest-Reliabilität des SF-36 sehr fraglich sei. Dazu hätte ich die Frage: Gibt es positive Aspekte, also Untersuchungen, die zeigen, dass das, was man mit dem SF-36 nachweisen will, im wiederholten Testverfahren auch wirklich nachweisbar ist? Dazu können Sie spontan wahrscheinlich nichts sagen, aber das wäre für mich von Interesse, weil diese genannten 13 bis 25 Unterschiede, die Gilbert aufzeigt, ja weit von dem entfernt sind, was Sie jetzt in der Studie gezeigt haben, nämlich 1,5 bis 3,5 Punkte. Wenn einzelne Domänen vielleicht gar nicht anwendbar sind, dann stellt sich mir die Frage, inwieweit man die Ergebnisse wirklich verwenden kann.

Ich habe noch eine grundsätzliche Frage zu der NYHA/WHO-Functional-Classification: Gab es in der Studie einen Fragebogen, in dem der einzelne Prüfarzt praktisch zehn Fragen abhaken musste, und dann konnte er anhand der Symptome sagen, dass der Patient in der NYHA-Klasse I, II, III oder IV ist? In der verbalisierten Ausarbeitung dieser Klassifikation geht es ja zum Beispiel um Symptome wie einer Synkope, einer Einschränkung der Mobilität sowie um andere Symptome, die aber eigentlich alle auch in UEs ausgewertet wurden. Ich habe jetzt bei den UEs zur Synkope und zur Müdigkeit – also alles Dinge, die in der Functional Classification enthalten sind – eigentlich keine spezifischen Unterschiede in den beiden Therapiearmen festgestellt. Woraus resultierten dann der Unterschied in der NYHA-Klassifikationseinteilung oder die Verschlechterung beim Vergleich der beiden Therapiearme, die man letztendlich aufzeigen konnte? Ich spreche das an, weil es, glaube ich, 2009 einen Survey von mehr als 120 Klinikern gab, die alle an PAH-Studien teilgenommen haben. Dabei kam heraus, dass sehr viele Schätzer Patienten, die gleich sind, verschieden einschätzen würden, also dass oftmals sehr große Schwierigkeiten bestehen, die Einteilung in NYHA-Klasse II und NYHA-Klasse III vorzunehmen. Dabei werden zum Teil auch nicht nur Symptome herangezogen, sondern auch Rechtsherzfunktionsparameter, EKG oder andere Messwerte. Mich würde interessieren: Wurden zur NYHA-Einteilung nur die Symptomkategorien oder auch Rechtsherzfunktionsparameter herangezogen?

Wenn ich noch ganz kurz eine kleine Nachfrage zur Rechtsherzfunktion stellen darf: Wie wurde das im Rahmen der Studie operationalisiert? Das war ja ein Teil dieser anderen Verschlechterung des PH-Endpunktes, also eben der Verschlechterung der Rechtsherzfunktion.

Welche Symptome wurden hinsichtlich der Verschlechterung der Rechtsherzfunktion herangezogen? Das war ja auch ein eigener UE-Punkt. War das ein Messwert, oder war das etwas anderes?

Herr Danzl (Actelion Pharmaceuticals Deutschland): Herzlichen Dank, Herr Mayer. – Ich bin in der schönen Situation, dass wir einen Experten auf unserer Seite haben, einen Kliniker, der aus der Praxis sagen kann, wie die NYHA/WHO-Klasse definiert wurde und nach welchen Kriterien hierbei vorgegangen wurde. Ich würde vorschlagen, dass Professor Hoepfer das übernimmt und dass Herr Dr. Preiss bzw. Herr Dr. Schneider dann bezüglich SF-36 übernehmen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Hoepfer, bitte.

Herr Prof. Dr. Hoepfer (DGK und DGP): Zuerst zur NYHA-Klasse: Sie haben absolut recht, es gibt kaum etwas Subjektiveres. Wenn Sie drei Ärzte nach der NYHA-Klasse eines Patienten fragen, dann werden Sie unter Umständen drei verschiedene Klassifikationen erhalten. Das ist das gewisse Paradox, das es gibt. Trotzdem setzen wir die NYHA-Klassifikation in Studien und im klinischen Alltag ein. Trotzdem sind die NYHA-Klasse und deren Veränderung in allen Studien, die wir haben, die mit Abstand robustesten Outcome-Parameter und Prädiktoren für Tod, die wir haben. Das liegt wahrscheinlich einzig und alleine daran, dass gerade der Unterschied zwischen NYHA II und NYHA III sowie dann der Unterschied zwischen NYHA III zu NYHA IV so gravierend ist, dass sich das in Studien, die ja letztendlich verblindet durchgeführt werden – alle führen sie zwar unterschiedlich durch, aber letztlich führt sie jeder für sich konsistent durch –, am Ende immer als sehr deutlich und robust herausstellt. Es gibt letztlich keinen robusteren Parameter, was den Outcome bei diesen Patienten betrifft.

Zum anderen Punkt, der Rechtsherzfunktion: Hierbei war das Kriterium wirklich die Rechtsherzdekompensation. Das heißt, die Patienten mussten sich klinisch so verschlechtern – sprich: Wassereinlagerungen akkumulieren –, dass sie allein mit oralen Diuretika nicht mehr therapiert werden konnten. Das heißt, dass sie intravenöse Diuretika brauchten und dafür dann meistens natürlich auch stationär aufgenommen wurden. Ich glaube also, das ist ein relativ hartes klinisches Kriterium dafür.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Mayer.

Herr Dr. Mayer: Dazu möchte ich noch etwas fragen: Bei den UEs haben wir aber gerade bezüglich der Ödeme gar keine Unterschiede festgestellt. Ich verstehe das nicht, wenn das sozusagen ein klinischer Outcome einer Rechtsherzfunktionsverschlechterung ist. Wir haben, glaube ich, jetzt ungefähr 8 Prozent an UE-Aufnahmen.

Herr Prof. Dr. Hoepfer (DGK und DGP): Das ist sehr gut beobachtet. In allen anderen Endothelin-Rezeptorantagonist-Studien findet man eine höhere Ödemrate unter Verum als unter Placebo, weil es ein intrinsisches Nebenwirkungspotenzial dieser Substanzgruppe ist, Ödeme zu verursachen. Die Tatsache, dass wir hier zum allerersten Mal unter dem Verum, unter Macitentan, keine höhere Ödemrate sehen, bedeutet letztendlich für mich, dass es netto eine Abnahme bei relevanten Ödemen gibt, die zur Krankenhausaufnahme und zur echten Rechtsherzdekompensation führen. Sicherlich gibt es einen gewissen Effekt als Therapie Nebenwirkung, sodass sich das Ganze am Ende aufhebt. Aber dass wir überhaupt kei-

nen Unterschied haben, ist, wie gesagt, tatsächlich ein Aspekt dieser Studie, der ausgesprochen positiv ist. Das kannten wir von anderen ERAs bisher noch nicht.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Zum zweiten Teil Herr Preiss, bitte.

Herr Dr. Preiss (Actelion Pharmaceuticals Deutschland): Wir haben bei 287 der 742 Patienten aus der SERAPHIN-Studie eine Abnahme der Gehstreckenleistung um 15 Prozent gesehen. Von diesen 287 Patienten, die sich auf die drei Studienarme verteilt haben, haben wir diesen Sachverhalt bei 116 Patienten im Placebo-Arm und nur bei 76 Patienten im Macitentan-10-mg-Arm gesehen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Mayer.

Herr Dr. Mayer: Warum wurden die Daten dann dem Dossier nicht beigelegt? Ich glaube, es war letztendlich sogar in der Beratungsanforderung auch so ausgesprochen worden. Eine Möglichkeit wäre, diese Patientenzahlen darzustellen. Warum stehen die nicht im Dossier?

Herr Dr. Preiss (Actelion Pharmaceuticals Deutschland): Die Daten sind im Dossier, und zwar haben sich nur die Patienten, die die drei Kriterien der 15-prozentigen Abnahme der Gehstrecke, der Verschlechterung der Symptome und des Bedarfs neuer Medikationen erfüllt haben, für ein primäres Endpunkt-Ereignis qualifiziert. Das sind die 287. Deren Split über die drei Gruppen hinweg – 116 für Placebo, 76 für Macitentan – ist selbstverständlich Teil des Dossiers.

Im Dossier ist nicht angegeben, wie viele Patienten nur die 15-prozentige Abnahme der Gehstrecke zu verzeichnen hatten, weil diese Patienten ja damit die beiden anderen Kriterien möglicherweise nicht erfüllt haben und damit nicht als Patient im Sinne eines primären Endpunkt-Ereignisses infrage gekommen wären. Die isolierte Abnahme der Gehstrecke war kein sekundärer Endpunkt und ist auch nicht Teil des primären Endpunktes.

Herr Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Herr Mayer?

Herr Dr. Mayer: Ich habe eine kurze, kleine Nachfrage. Ich glaube, es war in der Beratungsanforderung aber auch gesagt worden, dass, wenn möglich, der kombinierte Endpunkt auch einzeln dargestellt werden soll, also auch die einzelnen separaten Endpunkt-Kategorien oder Endpunkt-Bestandteile. Das heißt also, dann fehlt diese isolierte Zahl tatsächlich, auch wenn sie natürlich für den gemeinsamen Endpunkt relevant war. Dieser Bestandteil war nicht isoliert dargestellt.

Herr Dr. Preiss (Actelion Pharmaceuticals Deutschland): Wir können diese Zahl sehr gerne nachreichen. Bestand hat dennoch die Aussage, dass 287 Patienten diese Abnahme gezeigt haben – zusätzlich zu den beiden anderen Kriterien, die die Krankheitsprogression direkt darstellen. Aber Zahlen zu dieser Untergruppe der Untergruppe können wir selbstverständlich nachreichen.

Herr Prof. Dr. Hoepfer (DGK und DGP): Wenn ich ganz kurz etwas dazu sagen darf: Es sind 100 Prozent; denn das war ein Und-Kriterium, Herr Mayer, es mussten alle Kriterien erfüllt sein. Das heißt, 100 Prozent dieser Patienten haben auch dieses Kriterium erfüllt. Die Zahlen sind enthalten.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Dr. Grell, bitte.

Frau Dr. Grell: Wir haben ja schon sehr viel über die vorbehandelten Patienten gesprochen. Knapp 40 Prozent waren unvorbehandelt. Da habe ich eine Frage an Sie, Herr Professor Hoepfer: Für wie dringlich sehen Sie im WHO-Stadium II und III eigentlich die Indikation zur Therapie?

Herr Prof. Dr. Hoepfer (DGK und DGP): Ich beantworte Ihre Frage anders, aber so, wie Sie sie meinen. Ich glaube, ich bin mir sogar sicher, dass es das in Zukunft nicht mehr geben wird. Die Studie wurde 2008 gestartet, als wir die Langzeitdaten noch nicht hatten. Jetzt führt die Studie dazu, dass für weitere, zukünftige Studien die Hürde wesentlich höher liegt. Das heißt, für Langzeitstudien wird es einen reinen therapienaiven Placebo-Arm nicht mehr geben. Ich glaube, es ist heutzutage ethisch nicht mehr vertretbar, das so zu machen.

Frau Dr. Grell: Aber wie lange hätten Sie es bis zur Zulassung dieses Produktes für vertretbar gehalten, einen Patienten nicht zu behandeln?

Herr Prof. Dr. Hoepfer (DGK und DGP): Aus meiner Sicht würde ich, auch zum heutigen Tage, jeden NYHA-II- oder NYHA-III-Patienten sofort behandeln. Die therapienaiven Placebo-Patienten wurden vorwiegend in den Ländern eingeschlossen, in denen Therapien tatsächlich nicht zur Verfügung standen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Als Nächstes Herr Rasch. – Nein, erst noch Herr Danzl.

Herr Danzl (Actelion Pharmaceuticals Deutschland): Entschuldigung, Herr Hecken, wir haben eine Frage von Herrn Mayer noch nicht beantwortet, nämlich die Frage nach der Lebensqualität. Die wollte ich nicht unterschlagen und Herrn Schneider dazu noch kurz die Möglichkeit geben.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Mayer hätte wahrscheinlich insistiert; er hat sich so gut vorbereitet und schon Zettelchen geschrieben. – Also, Herr Schneider, bitte schön, und dann kommt Herr Rasch.

Herr Dr. Schneider (Actelion Pharmaceuticals Deutschland): Sie hatten noch eine Reihe von Fragen zu den beiden Artikeln gestellt. Ich versuche erst einmal, von den Artikeln her zu trennen.

Zum einen zu den MIDs: Ich habe eben schon ein paar Kriterien angeführt, warum wir denken, dass sie nicht auf den SF-36 übertragbar sind. Sie hatten das im Prinzip darauf reduziert, dass vorher die Version 1 verwendet wurde und jetzt die Version 2 verwendet wird. Das ist aber so nicht korrekt; es gibt noch weitere Punkte. Zur Erinnerung: Der erste Punkt ist die unterschiedliche Methodik, also dass hierbei ein verteilungsbasiertes Verfahren verwendet wurde, während normalerweise das zu bevorzugende Verfahren ein ankerbasiertes Verfahren wäre. Zum anderen gibt es, wie gesagt, die verschiedenen Versionen.

Sehr wichtig ist aber auch, dass die Ergebnisse des SF-36 in der Studie von Gilbert nicht als normbasierte Scores angezeigt wurden. Das heißt, wir können nicht sagen, dass ein dort erzieltetes Ergebnis von 1 mit einem Ergebnis von 1 in den normbasierten Scores gleichzusetzen ist, sondern das bewegt sich letztendlich auf ganz anderen Skalen.

Auch sehr wichtig ist: Die Schätzungen – das sagen auch die Autoren der Studie selbst –, die in dieser Studie bestimmt werden, sind möglicherweise durch eine Überschätzung einer der Parameter, in diesem Fall des Standardfehlers des Unterschieds, also der S Diff, selbst schon überschätzt. Insofern denken wir, dass man das nicht übertragen kann. Es ist schwer, das in Relation zueinander zu setzen und zu sagen, ob es nun zu den Werten des SF-36 passt oder nicht. Wir denken, das tut es nicht. Wir denken vielmehr, dass auch nach den Empfehlungen der Autoren des SF-36, wie sie auch im Manual genannt werden, die MIDs, die dort für die verschiedenen Summenskalen und für die einzelnen Skalen genannt werden, relevant sind. Dort werden genannt, und das ist übrigens auch indikationsunabhängig, MIDs für die Summenskalen von jeweils 3 und für die einzelnen Skalen von in der Regel 2, in manchen Fällen auch 3 oder 4, also jeweils auf normbasierte Scores bezogen.

Zu Twiss haben Sie auch mehrere Fragen gestellt. Der Artikel von Twiss ist in meinen Augen ein etwas problematischer Artikel, weil es hier sehr viele Möglichkeiten für Verzerrungen gibt. Ich habe eben schon einmal die unterschiedliche Anzahl an Patienten genannt, die in zwei Studien von denselben Autoren mit derselben Datenbasis ausgewertet worden sind. Die vier Patienten, die in der ursprünglichen Studie noch so bezeichnet wurden, dass sie die Einschlusskriterien nicht erfüllen würden, sind Patienten in der NYHA-Klasse III. Das heißt, allein dadurch könnte es schon einen Einfluss auf den Ceiling-Effekt geben. Das ist ein Punkt.

Zur Retest-Reliabilität: Eben hatte ich gesagt, dass manche Methoden in der Twiss-Studie zumindest ungewöhnlich sind. Dies ist ein Beispiel dafür: Hier wurde der Spearman-Korrelationskoeffizient verwendet, während normalerweise eigentlich der Interklassen-Korrelationskoeffizient üblich ist. Auch die Stabilität der Populationen zwischen den beiden Testungen innerhalb von zwei Wochen wurde in der Studie in keiner Weise nachgewiesen. Das ist für uns ein Ausdruck dessen, dass die Korrelation eigentlich auch schon beim SF-36 niedriger liegen könnte, wenn man das berücksichtigt hätte. – Direkt dazu? Gerne.

Herr Hecken (Vorsitzender): Moment bitte! – Herr Mayer, Sie dürfen noch einmal fragen, aber dann, glaube ich, sollten wir das beenden. Ich finde das hochspannend, aber merke, dass uns das bei der Beurteilung dieses Wirkstoffes nicht unbedingt voranbringt. Aber Sie beide haben das jedenfalls sehr gründlich gelesen; das kann man für das Protokoll schon einmal festhalten. Insofern erfreuen wir uns alle an diesem Dialog. – Bitte schön, Herr Mayer, noch eine Frage.

Herr Dr. Mayer: Das war eigentlich keine Frage, sondern eher eine Bemerkung. Ich habe die methodische Probleme dieser beiden Studien natürlich ganz klar registriert und von Ihnen entgegengenommen. Mir ging es nur darum, dass im Umkehrschluss die Validierung oder die negative Sicht darauf, ob das validiert ist oder nicht, nicht heißt, dass er aussagekräftig ist oder validiert ist. Mich hat nur interessiert, dass er in einigen Punkten wohl Schwächen aufgezeigt hat, die bei der Erhebung von PAH-Symptomen über den SF-36 potenziell vorhanden sind. Meine Frage war einfach: Gibt es denn sozusagen andere Hinweise darauf, dass er doch valide ist? Aber dazu können Sie wahrscheinlich jetzt auch nichts sagen. Die beiden Studien haben natürlich ihre Schwächen, aber mir ging es eher darum, ob es Nachweise dafür gibt, dass er verwendet werden kann.

Herr Dr. Schneider (Actelion Pharmaceuticals Deutschland): Ich kann dazu tatsächlich nicht viel sagen. Vielleicht kann Herr Hoeper aus seiner Perspektive als Kliniker – ich weiß

nicht, wie seine Kenntnisse zur Lebensqualität in der PAH sind – etwas dazu sagen. Ansonsten können wir gerne versuchen, das noch einmal zu recherchieren.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ich denke, Herr Mayer sollte demnächst mit nach Nizza fahren, um das da zu diskutieren. Das wäre doch ein guter Vorschlag. – Herr Hoeper, bitte.

Herr Prof. Dr. Hoeper (DGK und DGP): Ich habe in meiner Stellungnahme einfach geschrieben, dass ich denke, dass es hätte heißen müssen, dass Macitentan die im SF-36 gemessene Lebensqualität verbessert, dass dieser Score aber nicht ausreichend bzw. nicht vollständig für die PAH validiert wurde.

Herr Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Rasch, bitte.

Herr Dr. Rasch (vfa): Viele Aspekte des SF-36 wurden gerade ausführlich diskutiert. Deshalb versuche ich, mich wirklich ganz kurz zu fassen; wir haben ja auch in unserer Stellungnahme die Punkte abgehakt. Die beiden zitierten Studien, die in der Nutzenbewertung verwendet worden sind, sind nach unserer Ansicht für die Ableitung der Richtwerte für minimalrelevante Differenzen ungeeignet. Es gibt für die normbasierte SF-36-Anwendung auch im Anwenderhandbuch empfohlene Richtwerte; die liegen bei 2 bis 3 Punkten. Die werden in den Studien auch erreicht. Insofern waren wir schon ziemlich verwundert, dass diese Studien hier zitiert wurden, insbesondere die Studie von Gilbert, die wirklich nur für einen anderen Ansatz verwendet und hier überhaupt nicht übertragbar ist. Zusätzlich dazu hat der G-BA in früheren Verfahren auch bei SF-36 den Ansatz verwendet, mit standardisierten Mittelwertdifferenzen zu arbeiten, zum Beispiel mit Cohen's d oder Hedges' g. Auch hier hätte man durchaus so arbeiten können. Wenn man diese Richtwerte hier anwenden würde, würden auch patientenrelevante Schwellen überschritten werden.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Rasch. – Weitere Fragen, Anmerkungen? – Das ist nicht der Fall. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer noch einmal die Möglichkeit zu einem kurzen abschließenden Fazit geben. Wer möchte? – Herr Danzl.

Herr Danzl (Actelion Pharmaceuticals Deutschland): Vielen Dank, Herr Hecken. – Meine sehr verehrten Damen und Herren, auch herzlichen Dank für die engagierte Diskussion, die uns natürlich auch hausintern weiterhelfen wird, speziell dabei, die nächsten Dossiers noch zielgenauer zu erarbeiten und in den Dossiers den Nutzen für die Patienten herauszustreichen, der notwendig ist.

Von unserer Seite möchten wir nur noch einmal die bereits eingangs erwähnten drei Punkte, die für uns relevant sind, hervorheben. Das ist einmal die Patientenrelevanz der dargestellten Endpunkte, insbesondere des primären Endpunktes, der neu ist, aber dementsprechend auch bewertet werden sollte, die vollständige Berücksichtigung auch der Hospitalisierungsdaten und natürlich auch, was jetzt zum Schluss sehr viel und ausgiebig diskutiert worden ist, die Lebensqualitätsdaten.

Mit diesen Worten herzlichen Dank für die Anhörung. – Ich sehe gerade, dass Herr Hoeper auch noch einmal die Gelegenheit nutzen möchte, wenn Sie erlauben.

Herr Prof. Dr. Hoeper (DGK und DGP): Nur, wenn ich wirklich darf, ansonsten war das ein gelungenes Schlusswort.

Herr Hecken (Vorsitzender): Sie dürfen hier alles. Wir sind hier ein selbstverwaltetes Autorenkollektiv. – Bitte.

Herr Prof. Dr. Hoeper (DGK und DGP): Noch einmal vielen Dank. – Ich bin bei einem Punkt, den Sie zwischendurch erwähnten, Herr Hecken, stutzig geworden. Ich glaube, den haben wir nicht diskutiert, nämlich Einlässe anderer Firmen bezüglich des Punktes „6-Minuten-Gehstreckenveränderung“ und dass das bei anderen Substanzen vermeintlich mindestens genauso gut oder vielleicht sogar mehr war. Ich weiß nicht, wie stark das in die Zusatznutzenbewertung mit einfließt, deswegen noch einmal: Was man auf gar keinen Fall tun darf, ist, das in Studien gemessene Delta im 6-Minuten-Gehtest miteinander zu vergleichen – andere Patienten, andere Studien. Das beste Beispiel ist – hier sitzt GSK mit am Tisch –: GSK hat Ambrisentan, das Volibris[®], auf dem Markt. Dazu sind zwei parallele Studien durchgeführt worden in den USA und Europa mit einer Dosis von 5 mg in beiden Studien. Einmal betrug die 6-Minuten-Gehstreckenverbesserung 59 Meter, dann mit dem gleichen Medikament und der gleichen Dosis 31 Meter. Das funktioniert nicht. Das ist wirklich etwas, was man so nicht tun darf. Hier ist es ein völlig anderes Studienkonzept. Wir müssen alle umdenken. Auch wir mussten umdenken. Wir haben früher nur in Verbesserung der 6-Minuten-Gehstrecke gedacht und haben gelernt, dass das nicht funktioniert, dass das nichts über die Krankheitsprogression aussagt. Das ist hier tatsächlich zum ersten Mal untersucht worden.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Hoeper, für diese Klarstellung und Ergänzung. Sie hatten zwischendrin aber schon zweimal gesagt, dass man von der reinen Betrachtung der 6-Minuten-Gehstrecke weg müsse. Deshalb hatte ich das nicht mehr aufgegriffen. Das war nicht unter den Tisch gefallen.

Ich bedanke mich bei allen Stellungnehmern, bei den Vertretern der Bänke, bei der Patientenvertretung für die angeregte und spannende Diskussion. Wir werden auf der Basis der Dossierbewertung der Fachberatung Medizin, der eingegangenen Stellungnahmen und der heutigen Diskussion eine Entscheidung zu treffen haben, von der wir hoffen, dass sie am Ende den Zusatznutzen, der in diesem Wirkstoff enthalten ist, auch adäquat abbildet.

Danke, dass Sie da waren. Ich sage: Bis zum nächsten Mal. Sie werden ja noch häufiger kommen. Es war für Sie das erste Mal, dass Sie hier waren. So schlimm ist es hier nicht. Wir versuchen, das relativ vernünftig, fachnah und sachlich zu machen. – Vielen Dank.

Schluss der Anhörung: 13.00 Uhr