



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 6. April 2017

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	3
3. Bürokratiekosten	10
4. Verfahrensablauf	11
5. Beschluss	13
6. Anhang	16
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	16
B. Bewertungsverfahren	19
1. Bewertungsgrundlagen	19
2. Bewertungsentscheidung	19
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	19
2.2 Nutzenbewertung	19
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	19
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	19
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	19
2.2.4 Therapiekosten	19
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	20
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	21
2. Ablauf der mündlichen Anhörung	25
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	26
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	26

5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	27
5.1	Stellungnahme der Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH.....	27
5.2	Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH & Co KG	71
5.3	Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH.....	74
5.4	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.....	87
5.5	Stellungnahme der Bayer Vital GmbH.....	105
5.6	Stellungnahme der medac GmbH	112
5.7	Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	119
D.	Anlagen.....	124
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	124
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	149

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. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgende Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung 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

Der Wirkstoff Macitentan wurde am 1. Februar 2014 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

In seiner Sitzung am 17. Juli 2014 hat der G-BA über die Nutzenbewertung von Macitentan im erstzugelassenen Anwendungsgebiet gemäß § 35a SGB V beschlossen.

Macitentan zur Langzeitbehandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) bei erwachsenen Patienten mit funktioneller WHO-/NYHA-Klasse II bis III 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.

Übersteigt der Umsatz eines Arzneimittels für seltene Leiden mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro, hat der pharmazeutische Unternehmer innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss

Nachweise nach § 5 Absatz 1 bis 6 zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Der pharmazeutische Unternehmer wurde mit Schreiben vom 13. Juli 2016 über die Überschreitung der 50 Millionen Euro Umsatzgrenze unterrichtet und zur Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V aufgefordert. 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 12. Oktober 2016 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 16. Januar 2017 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 seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Macitentan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden 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 im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Macitentan (Opsumit®) gemäß Fachinformation

Opsumit, als Monotherapie oder in Kombination, ist indiziert für die Langzeitbehandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) bei erwachsenen Patienten mit WHO Funktionsklasse (WHO-FC) II bis III. 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).

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Macitentan zur Langzeitbehandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) bei erwachsenen Patienten mit funktioneller WHO-/NYHA-Klasse II bis III ist eine patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus.

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Zugelassen im Anwendungsgebiet sind Wirkstoffe folgender Wirkstoffklassen: Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA), u.a. Bosentan oder Ambrisentan, Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitoren (PDE-5-I), u.a. Sildenafil oder Tadalafil, Prostacyclin (IP)-Rezeptors-Agonist (Selexipag), Prostazyklin-Analoga, u.a. Iloprost, Treprostinil, sowie ein Stimulator der löslichen Guanylatylase (sGC-S: Riociguat).
- zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlungsoption ist eine Lungen- oder Herz-Lungen-Transplantation in diesem Anwendungsgebiet zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung grundsätzlich erbringbar.
- zu 3. Als zweckmäßige Vergleichstherapie sollen bevorzugt Therapien herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist. Es liegen drei Beschlüsse zur Nutzenbewertung des G-BA gemäß § 35a SGB V zu den Wirkstoffen Macitentan vom 17. Juli 2014, Riociguat vom 16. Oktober 2014 (beides Orphan Drugs) und Selexipag vom 15. Dezember 2016 vor.

Im Ergebnis der Nutzenbewertungen wurde im Beschluss vom 17. Juli 2014 zu Macitentan zur Behandlung erwachsener Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) der funktionellen WHO-/NYHA-Klassen (WHO-FC) II bis III als Monotherapie oder in Kombination ein geringer Zusatznutzen festgestellt. Für Riociguat zur Behandlung erwachsener Patienten der WHO-FC II bis III mit PAH zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit wurde im Beschluss vom 16. Oktober 2014 gleichfalls ein geringer Zusatznutzen festgestellt. Für Selexipag zur Behandlung der PAH bei erwachsenen Patienten der WHO-FC II bis III entweder als Kombinationstherapie oder als Monotherapie wurde im Beschluss am 15. Dezember 2016 kein Zusatznutzen festgestellt.

- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet wurde durch eine Recherche nach systematischen Übersichtsarbeiten und Leitlinien abgebildet.

Eine Standardtherapie für die angestrebte Behandlungssituation lässt sich aus der verfügbaren Evidenz nicht ableiten. Vielmehr sollen die Patienten abhängig von den Vortherapien und dem jeweiligen Gesundheitszustand patientenindividuell optimiert behandelt werden. Die Vergleichstherapie besteht aus einer Therapie nach Maßgabe des Arztes bei gegebener Auswahlmöglichkeit aus verschiedenen medikamentösen Behandlungsoptionen. Diese Optionen umfassen auch eine Dosisoptimierung der bestehenden Therapie, sofern diese noch angezeigt ist, oder einen Wirkstoffwechsel, sofern sinnvoll oder auch Kombinationstherapien der verschiedenen Wirkstoffe, wenn zugelassen und

angezeigt. Die Formulierung „patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie“ bedeutet, dass der Arzt aus einer Reihe von zugelassenen medikamentösen Therapieoptionen die geeignete Therapie für den einzelnen Patienten, unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus, auswählen kann.

Die ausschließlich parenteral zu verabreichenden Prostazyklin-Analoga Treprostinil und Epoprostenol sind zwar für die WHO-/NYHA-Klasse III zugelassen, jedoch wird davon ausgegangen, dass die kontinuierliche, subkutane oder intravenöse Anwendung von Prostazyklin-Analoga in der Regel erst bei einer fortgeschrittenen Krankheit eingesetzt wird, so dass diese Option nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen wird.

Riociguat ist, anders als Selexipag, inzwischen in der praktischen Anwendung bewährt. Zu Selexipag zeigten sich zudem Sicherheitsbedenken, die noch nicht abschließend geklärt sind und derzeit in einem PRAC Verfahren bei der EMA untersucht werden¹, so dass Selexipag nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen wird.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Macitentan wie folgt bewertet:

Für pulmonal arterielle Hypertonie (PAH) als Langzeittherapie bei erwachsenen Patienten mit WHO Funktionsklasse (WHO-FC) II bis III als Monotherapie oder in Kombination ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

Bei der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Studie SERAPHIN handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde 3-armige Studie zum Vergleich von Macitentan (3 mg² bzw. 10 mg) mit Placebo.

Es wurden Erwachsene und Jugendliche (≥ 12 Jahre; 2,7 % der Studienpopulation) mit symptomatischer PAH der WHO-FC II bis IV eingeschlossen. Davon war der überwiegende Teil der Patienten in Funktionsklassen II und III (98,1 %). Insgesamt wurden 742 Patienten randomisiert und einer Behandlung mit Macitentan 3 mg (250 Patienten), Macitentan 10 mg (242 Patienten) oder Placebo (250 Patienten) zugeteilt. Zu Studienbeginn wurde die Therapie im Interventionsarm durch die Gabe von Macitentan erweitert. Im Kontrollarm war keine Erweiterung vorgesehen – es wurde lediglich zusätzlich Placebo verabreicht. Das Fortführen einer bereits bestehenden PAH-spezifischen Therapie (z. B. mit Iloprost, oralen PDE-5-Inhibitoren) war in der Studie erlaubt, wenn die Patienten seit mindestens 3 Monaten vor der Randomisierung eine stabile Dosierung erhalten hatten. Während 36,3 % der in die Studie eingeschlossenen Patienten zu Studienbeginn keine PAH-spezifische Medikation erhielten, waren 63,7 % der Patienten mit einer PAH-spezifischen Therapie vorbehandelt (überwiegend Sildenafil-Monotherapie [57,6 %]). Vom Einsatz einer neuen Therapie zur Behandlung der PAH ohne eine

¹ EMA reviewing safety of Uptravi for pulmonary arterial hypertension http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2017/02/news_detail_0_02691.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

² Nicht zulassungskonforme Dosierung

dokumentierte Verschlechterung der PAH wurde im Studienverlauf dringend abgeraten. Zudem waren einige Arzneimittel zur Behandlung der PAH in der Studie explizit ausgeschlossen (z. B. ERA, parenterale Prostanoiden) und durften nur bei Verschlechterung der Erkrankung eingesetzt werden. Dabei war der Einsatz von ERA erst nach Absetzen der Studienmedikation erlaubt. Eine Verschlechterung der PAH in Verbindung mit einer neuen Behandlung war zudem als primäres Endpunktergebnis definiert.

In der SERAPHIN-Studie wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt. Eine patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie ist durch die Einschränkung der Auswahl von möglichen Wirkstoffen und die starre Dosierungsvorgabe nicht realisiert. Zudem führt das Studiendesign dazu, dass 1/3 der Patienten, die zuvor unbehandelt waren, in der Studie Placebo erhielten und damit weiterhin gänzlich untherapiert waren.

Die Studie SERAPHIN ermöglicht aus den dargelegten Gründen keinen Vergleich von Macitentan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie und ist daher für die Ableitung eines Zusatznutzens nicht geeignet.

Zu der Möglichkeit der Durchführung einer aktiv kontrollierten und verblindeten Studie erläutert der pharmazeutische Unternehmer, dass der erwartete Gruppenunterschied von Macitentan im Vergleich zu einer aktiven Kontrolle zu einer sehr großen notwendigen Fallzahl (ca. 3000 Patienten) einer solchen Studie führt. Die Fallzahlschätzung weist daraufhin, dass der pharmazeutische Unternehmer selbst von einem kleinen Gruppenunterschied in einem aktiven Vergleich ausgeht.

Zusammenfassend liegt keine Studie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor, die zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden konnte.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Die im Dossier zu Macitentan vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene Spanne ist mit erheblichen Unsicherheiten behaftet. Der G-BA legt dem Beschluss die im Beschluss zur Nutzenbewertung von Macitentan vom 17. Juli 2014 angegebenen Patientenzahlen zugrunde. Da bei der vorliegenden Erkrankung insgesamt von einer stabilen Prävalenz in der Bevölkerung auszugehen ist, kann angenommen werden, dass sich die Anzahl der Patienten im Anwendungsgebiet nicht grundlegend verändert hat. Bei der Spanne im Beschluss handelt es sich sowohl in Bezug auf die Untergrenze als auch auf die Obergrenze wahrscheinlich um eine Überschätzung. Eine präzisere Angabe der Anzahl der Patienten ist aufgrund fehlender Daten nicht möglich. Auch aus Gründen der Konsistenz zu den vorausgegangenen Beschlüssen wird die angegebene Spanne als sachgerecht erachtet.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Opsumit® (Wirkstoff: Macitentan) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 21. Februar 2017):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR - Product Information/human/002697/WC500160899.pdf](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 soll nur durch in der Therapie von Patienten mit PAH 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 Verschreibungsscheckliste 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: 15. März 2017).

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Wenn die empfohlene Erhaltungsdosierung als Spanne in der jeweiligen Fachinformation angegeben wird, wurden hier jeweils die untere und die obere Grenze der Spanne berechnet. Mögliche Auftitrierungen und Anfangsdosierungen wurden nicht berücksichtigt.

Dosierungsangaben aus der Fachinformation:

Macitentan oral einmal täglich 10 mg

Iloprost individualisierte Erhaltungstherapie: inhalativ 5 µg 6 - bis 9 -mal täglich.

Riociguat Erhaltungsdosis: die Maximaldosis beträgt oral 7,5 mg täglich (aufgeteilt auf 3 Einzeldosen a 2,5 mg)

Tadalafil Erhaltungsdosis: oral einmal täglich 40 mg (2 × 20 mg)

Sildenafil Erhaltungsdosis: oral 20 mg dreimal täglich

Ambrisentan: oral 5 bis 10 mg einmal täglich

Bosentan Erhaltungsdosis: oral zweimal täglich 125 mg

Insgesamt ist zu berücksichtigen, dass Wirkstoffe der Wirkstoffklasse ERA mit Wirkstoffen der Wirkstoffklasse PDE-5-I oder einem sGC-S in Abhängigkeit von der Funktionsklasse kombiniert werden können. Die Kombination von Riociguat mit einem PDE-5-I ist kontraindiziert. Die Kosten für die Kombinationstherapie mit ERA, PDE-5-I fallen sowohl bei dem zu bewertenden Arzneimittel als auch bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie gleichermaßen an. Auf eine separate Darstellung dieser Kosten wird daher verzichtet.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Macitentan	1 Tablette 1 x tgl.	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Iloprost	1 Inhalation 6 - 9 x tgl.	kontinuierlich	365	365
Riociguat	1 Tablette 3 x tgl.	kontinuierlich	365	365
Tadalafil	2 Tabletten 1 x tgl.	kontinuierlich	365	365
Sildenafil	1 Tablette 3 x tgl.	kontinuierlich	365	365
Ambrisentan	1 Tablette 1 x tgl.	kontinuierlich	365	365
Bosentan	1 Tablette 2 x tgl.	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung (Tabletten/Ampullen)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten/Ampulle)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Macitentan	10 mg	30	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Iloprost ^{3, 4}	5 µg/2 ml	300	2.190 – 3.285
Riociguat	2,5 mg	294	1095
Tadalafil	20 mg	56	730
Sildenafil	20 mg	300	1095
Ambrisentan	5; 10 mg	30	365
Bosentan	125 mg	56	730

³ Die angegebene Wirkstärke bezieht sich auf die am Mundstück freigesetzte Dosis.

⁴ Die Kosten für Iloprost werden hier spezifisch für die Verwendung mit dem Venta-Neb-Inhalator dargestellt. (s. zusätzliche GKV-Leistungen). Für diesen Inhalator muss pro Einzelinhalation eine 2-ml Ampulle verwendet werden. Diese wird daher hier aufgeführt. Die Kosten für Iloprost bei der Verwendung eines Inhalators, der eine 1 ml Ampulle erfordert, sind entsprechend niedriger.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Macitentan	2.772,85 €	2.771,08 € [1,77 € ⁵]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Iloprost ⁴	10.132,58 €	9.555,41 € [1,77 € ⁵ ; 575,40 € ⁶]
Riociguat	8.544,93 €	8.543,16 € [1,77 € ⁵]
Tadalafil	841,13 €	793,40 € [1,77 € ⁵ ; 45,96 € ⁶]
Sildenafil	2.236,06 €	2.127,64 € [1,77 € ⁵ ; 106,65 € ⁶]
Ambrisentan	3.701,13 ⁷ €	3.355,21 € [1,77 € ⁵ ; 344,15 € ⁶]
Bosentan	3.290,37 €	3.101,26 € [1,77 € ⁵ ; 187,34 € ⁶]

Stand Lauer-Taxe: 15. März 2017

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Für die Anwendung von Iloprost ist gemäß Fachinformation ein Inhalator notwendig. In der Fachinformation werden folgende Optionen aufgeführt: HaloLite, Prodose, Venta-Neb-Inhalator sowie das I-Neb-AAD-System. Nur der Venta-Neb-Inhalator sowie das I-Neb-AAD-System sind in der Lauer-Taxe gelistet, allerdings ist ausschließlich für den Venta-Neb-Inhalator eine Preisinformation verfügbar, so dass dieser Inhalator hier exemplarisch aufgeführt wird. Der Inhalator zum Preis von 1.400 Euro wird einmalig zum Verbleib beim Patienten berechnet. Kosten für das Verbrauchsmaterial in Höhe von 889,85 Euro fallen alle 3 Monate an. Die Vertragspreise der jeweiligen Kassen können hiervon abweichen. Bezogen auf ein Jahr belaufen sich die Kosten für das Verbrauchsmaterial auf 3.559,40 Euro. Insgesamt ergeben sich damit für den Inhalator und das Verbrauchsmaterial 4.959,40 Euro für das erste Jahr. In den darauffolgenden Jahren fallen nur noch Kosten für das Verbrauchsmaterial an.

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.

⁵ Rabatt nach § 130 SGB V

⁶ Rabatt nach § 130a SGB V

⁷ Gleicher Preis für 5 mg und 10 mg

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 7. Oktober 2015, eingegangen am 9. Oktober 2015, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 24. November 2015 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 14. Dezember 2015 statt.

Am 12. Oktober 2016 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 6 der Verfahrensordnung des G-BA, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Macitentan beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 13. Oktober 2016 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Macitentan beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 9. Januar 2017 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 16. Januar 2017 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. Februar 2017.

Die mündliche Anhörung fand am 21. Februar 2017 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 21. März 2017 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 6. April 2017 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	24. November 2015	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichs-therapie
AG § 35a	14. Februar 2017	Information über eingegangene Stellung-nahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	21. Februar 2017	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	28. Februar 2017 14. März 2017	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellung-nahmeverfah-rens
Unterausschuss Arzneimittel	21. März 2017	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	6. April 2017	Beschlussfassung über die Änderung der An-lage XII AM-RL

Berlin, den 6. April 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



Beschluss des Gemeinsamen Bundeausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ma- citantan (Neubewertung eines Orphan – Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze)

Vom 6. April 2017

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 6. April 2017 beschlos-
sen, 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 16. März 2017 (BAnz AT 13.04.2017 B7),
wie folgt zu ändern:

I. Anlage XII wird wie folgt geändert:

1. Die Angaben zu Macitantan in der Fassung des Beschlusses vom 17. Juli 2014 wer-
den aufgehoben.
2. Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Macitantan wie folgt
ergänzt:

Macitentan

Beschluss vom: 6. April 2017

In Kraft getreten am: 6. April 2017

BAnz AT 27.04.2017 B1

Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 20. Dezember 2013):

Opsumit, als Monotherapie oder in Kombination, ist indiziert für die Langzeitbehandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) bei erwachsenen Patienten mit WHO Funktionsklasse (WHO-FC) II bis III. 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).

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Macitentan zur Langzeitbehandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) bei erwachsenen Patienten mit funktioneller WHO-/NYHA-Klasse II bis III ist eine patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Ca. 580 bis 7 850 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Opsumit® (Wirkstoff: Macitentan) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 21. Februar 2017):

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 soll nur durch in der Therapie von Patienten mit PAH 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 Verschreibungsscheckliste 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

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Macitentan	33.714,81 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Iloprost zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (erstes Jahr)	69.754,49 – 104.631,74 € 4.959,40 €
Riociguat	31.818,91 €
Tadalafil	10.342,54 €
Sildenafil	7.765,89 €
Ambrisentan	40.821,72 €
Bosentan	40.427,14 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15.03.2017)

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 6. April 2017 in Kraft.

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

Berlin, den 6. April 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. 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
(Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50-Millionen-Euro-Grenze)

Vom 6. April 2017

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 6. April 2017 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 16. März 2017 (BAnz AT 13.04.2017 B7), wie folgt zu ändern:

I.

Anlage XII wird wie folgt geändert:

1. Die Angaben zu Macitentan in der Fassung des Beschlusses vom 17. Juli 2014 werden aufgehoben.
2. Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Macitentan wie folgt ergänzt:

Macitentan

Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 20. Dezember 2013):

Opsumit, als Monotherapie oder in Kombination, ist indiziert für die Langzeitbehandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) bei erwachsenen Patienten mit WHO Funktionsklasse (WHO-FC) 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 (siehe Abschnitt 5.1).

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Macitentan zur Langzeitbehandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) bei erwachsenen Patienten mit funktioneller WHO-/NYHA-Klasse II bis III ist eine patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen
Ca. 580 bis 7 850 Patienten
3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Opsumit® (Wirkstoff: Macitentan) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 21. Februar 2017):

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 soll nur durch in der Therapie von Patienten mit PAH 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

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Macitentan	33 714,81 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Iloprost	69 754,49 – 104 631,74 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (erstes Jahr)	4 959,40 €
Riociguat	31 818,91 €
Tadalafil	10 342,54 €
Sildenafil	7 765,89 €
Ambrisentan	40 821,72 €
Bosentan	40 427,14 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 15. März 2017)

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 6. April 2017 in Kraft.
Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 6. April 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 12. Oktober 2016 ein Dossier zum Wirkstoff Macitentan eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 16. Januar 2017 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

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

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

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; 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

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Macitentan (Überschreitung der 50 Millionen-Euro-Umsatzgrenze) - Gemeinsamer Bundesausschuss
Sie sind hier:

- [Startseite /](#)
- [Informationsarchiv /](#)
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /](#)
- [Macitentan \(Überschreitung der 50 Millionen-Euro-Umsatzgrenze\)](#)



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Macitentan (Überschreitung der 50 Millionen-Euro-Umsatzgrenze)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Macitentan
- **Handelsname:** Opsumit®
- **Therapeutisches Gebiet:** pulmonal arterielle Hypertonie (Herz-Kreislauf-Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.10.2016
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 16.01.2017
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 06.02.2017
- **Beschlussfassung:** Anfang April 2017
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V (Überschreitung der 50 Millionen-Euro-Umsatzgrenze).

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2016-10-15-D-260)

- [Modul 1 \(756,5 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1719/2016-10-12_Modul1_Macitentan.pdf)

- [Modul 2 \(833,0 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1720/2015-10-12_Modul2_Macitentan.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1720/2015-10-12_Modul2_Macitentan.pdf)
- [Modul 3 \(2,9 MB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1721/2016-10-12_Modul3A_Macitentan.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1721/2016-10-12_Modul3A_Macitentan.pdf)
- [Modul 4 \(9,2 MB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1722/2016-10-12_Modul4A_Macitentan.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1722/2016-10-12_Modul4A_Macitentan.pdf)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (3,6 MB, PDF)

(https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1724/2016-10-15_Informationen-zVT_Macitentan_D-260.pdf)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Macitentan (Opsumit®)

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 Bindegewebserkrankungen sowie PAH in Assoziation mit korrigierten einfachen angeborenen Herzfehlern.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Macitentan zur Langzeitbehandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) bei erwachsenen Patienten mit funktioneller WHO-/NYHA-Klasse II bis III ist eine patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus.

Stand der Information: November 2015

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stehen unter dem Vorbehalt, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) seine Feststellungen trifft, in einer Weise weiterentwickeln kann, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO)).

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 16.01.2017 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(294,7 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1723/2016-10-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Macitentan_D-260.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1723/2016-10-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Macitentan_D-260.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 06.02.2017

- Mündliche Anhörung: 21.02.2017
Bitte melden Sie sich bis zum 13.02.2017 per E-Mail
(mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/)
(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word \(155,5 kB, Word\)](http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)
(http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.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 **06.02.2017** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>
(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>). Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de
(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de?subject=Stellungnahme%20-%20Macitentan%20-%202016-10-15-D-260>) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Macitentan - 2016-10-15-D-260*). 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 21.02.2017 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 13.02.2017 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: Anfang April 2017). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

- [Verfahren vom 01.02.2014 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/101/>)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 21.02.2017 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Stand: 09.02.2017

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**

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH	06.02.2017
GlaxoSmithKline GmbH	01.02.2017
MSD Sharp & Dohme GmbH	01.02.2017
Dt. Gesellschaft für Kardiologie (DGK), Dt. Gesellschaft für Pneumologie/ Beatmungsmedizin (DGP)	06.02.2017
Bayer Vital GmbH	06.02.2017
medac GmbH	06.02.2017
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	06.02.2017

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH						
Zuther, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Preiss, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Daskos, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Schneider, Hr. Dr.	ja	ja	ja	nein	nein	nein
GlaxoSmithKline GmbH						
Hiemeyer, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Gerards, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Schmid, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Smolka, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Dt. Gesellschaft für Kardiologie (DGK), Dt. Gesellschaft für Pneumologie/ Beatmungsmedizin (DGP)						
Hoeper, Hr. Prof. Dr.	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Klose, Hr. Dr.	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Bayer Vital GmbH						
Irrgang, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Jülich, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
medac GmbH						
Bahr, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Levin, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH

Datum	06.02.2017
Stellungnahme zu	Macitentan (Opsumit®)
Stellungnahme von	Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<i>Sofern nicht anderweitig angegeben, beziehen sich Seitenzahlen im Folgenden auf den Nutzenbewertungsbericht des IQWiG vom 09.01.2017 [1].</i>	
<p>Die Stellungnahme von Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH (im Weiteren: Actelion) bezieht sich im Allgemeinen auf die folgenden 4 Sachverhalte der Nutzenbewertung von Macitentan zur Behandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) und im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) „<i>patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Zulassung</i>“ (patientenindividuelle Therapie, PIT):</p> <ol style="list-style-type: none">1. Die verfügbaren klinischen Ergebnisse aus SERAPHIN zeigen, dass die Anwendung von Macitentan patientenrelevante Vorteile für den Patienten besitzt.2. Durch den grafischen Vergleich der Studienergebnisse aus COMPASS-2 und aus SERAPHIN ist es möglich die Wirksamkeit von Macitentan mit dem PAH-spezifischen Arzneimittel Bosentan in Relation zu setzen. Die hierbei beobachtete Reduktion des Risikos für das Auftreten eines Morbiditäts-/Mortalitätsereignis ist unter Macitentan deutlich stärker als unter Bosentan (38% vs. 17%).3. Der Nachweis eines Zusatznutzens gegenüber der zVT PIT im direkten Vergleich ist im Anwendungsgebiet von Macitentan effektiv nicht möglich. Die Durchführung einer entsprechenden Studie ist in der Realität praktisch nicht umzusetzen bzw. die Ergebnisse einer solchen Studie wären für die Bewertung des Zusatznutzens nicht verwertbar.	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Eine statisch notwendige Fallzahlplanung ergibt zudem, dass die für eine PIT-Studie notwendige Patientenzahl innerhalb eines akzeptablen Zeitraums selbst global nicht erreichbar ist.</p> <p>Schließlich ist auch die Durchführung der Studie TOMORROW nicht geeignet die Argumente zur Nicht-Durchführbarkeit einer PIT-Studie im Erwachsenen-Bereich zu entkräften. Es ist auch nicht davon auszugehen, dass eine Studie im Design von TOMORROW als pivotale Zulassungsstudie von Macitentan akzeptiert worden wäre.</p> <p>4. Riociguat ist ebenfalls als Teil der zVT PIT zu berücksichtigen.</p>	
<p><u>Stellungnahme zu Punkt 1</u></p> <p>Die verfügbaren klinischen Ergebnisse aus SERAPHIN zeigen, dass die Anwendung von Macitentan im klinischen Alltag patientenrelevante Vorteile für den Patienten besitzt.</p> <p><u>Begründung</u></p> <p>Macitentan ist zugelassen zur Langzeitbehandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) bei erwachsenen Patienten mit WHO-/NYHA-Klasse II bis III. Die Behandlung mit Macitentan kann in Monotherapie oder in Kombination mit anderen PAH-spezifischen Arzneimitteln erfolgen [2].</p> <p>Zur Bewertung des klinischen Nutzens von Macitentan im direkten Vergleich steht ausschließlich die pivotale Zulassungsstudie SERAPHIN zur Verfügung. Von den 742 in SERAPHIN eingeschlossenen Patienten hatten 64% mindestens ein weiteres Arzneimittel als PAH-spezifische Begleittherapie erhalten. Beim Großteil dieser Patienten (96% der vorbehandelten Patienten) handelte es sich dabei um einen PDE-5-I, meist</p>	<p>Bei der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Studie SERAPHIN handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde 3-armige Studie zum Vergleich von Macitentan (3 mg bzw. 10 mg) mit Placebo.</p> <p>Es wurden Erwachsene und Jugendliche (≥ 12 Jahre; 2,7 % der Studienpopulation) mit symptomatischer PAH der WHO-FC II bis IV eingeschlossen. Davon war der überwiegende Teil der Patienten in Funktionsklassen II und III (98,1 %). Insgesamt wurden 742 Patienten randomisiert und einer Behandlung mit Macitentan 3 mg (250 Patienten), Macitentan 10 mg (242 Patienten) oder Placebo (250 Patienten) zugeteilt. Zu Studienbeginn wurde die Therapie im Interventionsarm durch die Gabe von Macitentan erweitert. Im Kontrollarm war keine Erweiterung vorgesehen – es</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Sildenafil. Dies entspricht im Wesentlichen auch dem Verhältnis in deutschen Zentren, die an SERAPHIN teilgenommen hatten. Von den 44 deutschen Patienten in SERAPHIN, hatten 29 (66%) Sildenafil als PAH-spezifische Begleittherapie erhalten, während 3 (6,8%) zusätzlich noch mit Iloprost behandelt worden waren.</p> <p>Insofern bildet SERAPHIN damit zu einem wesentlichen Anteil eine höchst versorgungsrelevante Fragestellung ab, nämlich die Wirksamkeit eines ERA in der Langzeittherapie von PAH-Patienten als Therapieerweiterung auf eine bereits bestehende PDE-5-I-Monotherapie.</p> <p>Die im Dossier dargestellten Daten aus SERAPHIN belegen eindrücklich, dass Macitentan klinisch sowie patientenrelevante Vorteile gegenüber den anderen im Markt befindlichen Arzneimitteln aufweist:</p> <ul style="list-style-type: none"> • In SERAPHIN wurde zum ersten Mal ein ausschließlich aus harten und patientenrelevanten Ereignissen zusammengesetzter und mit den globalen klinischen Experten und den Zulassungsbehörden abgestimmter Endpunkt als primäres Wirksamkeitskriterium in einer PAH-Studie eingesetzt. Somit trat ein Paradigmenwechsel in der klinischen Forschung der PAH ein, da alle Zulassungsstudien vor SERAPHIN lediglich die Wirkung auf die funktionelle Kapazität zeigen konnten. Hierbei handelt es sich zwar um einen Endpunkt mit Relevanz in der klinischen Praxis, der aber nicht geeignet ist Aussagen zum Langzeittherapieerfolg zu treffen und damit den Behandlungseffekt nur unvollständig abzubilden vermag. <p>Das Risiko für das Auftreten eines solchen kombinierten Morbiditäts-/Mortalitätsereignis wird durch Macitentan in klinisch relevantem Ausmaß und damit deutlich verringert. Der Therapieeffekt ist über alle untersuchten Subgruppen konsistent, insbesondere auch bezüglich</p>	<p>wurde lediglich zusätzlich Placebo verabreicht. Das Fortführen einer bereits bestehenden PAH-spezifischen Therapie (z. B. mit Iloprost, oralen PDE-5-Inhibitoren) war in der Studie erlaubt, wenn die Patienten seit mindestens 3 Monaten vor der Randomisierung eine stabile Dosierung erhalten hatten. Während 36,3 % der in die Studie eingeschlossenen Patienten zu Studienbeginn keine PAH-spezifische Medikation erhielten, waren 63,7 % der Patienten mit einer PAH-spezifischen Therapie vorbehandelt (überwiegend Sildenafil-Monotherapie [57,6 %]). Vom Einsatz einer neuen Therapie zur Behandlung der PAH ohne eine dokumentierte Verschlechterung der PAH wurde im Studienverlauf dringend abgeraten. Zudem waren einige Arzneimittel zur Behandlung der PAH in der Studie explizit ausgeschlossen (z. B. ERA, parenterale Prostanoiden) und durften nur bei Verschlechterung der Erkrankung eingesetzt werden. Dabei war der Einsatz von ERA erst nach Absetzen der Studienmedikation erlaubt. Eine Verschlechterung der PAH in Verbindung mit einer neuen Behandlung war zudem als primäres Endpunktereignis definiert.</p> <p>In der SERAPHIN-Studie wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt. Eine patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie ist durch die Einschränkung der Auswahl von möglichen Wirkstoffen und die starre Dosierungsvorgabe nicht realisiert. Zudem führt das Studiendesign dazu, dass 1/3 der Patienten, die zuvor unbehandelt waren, in der Studie Placebo erhielten und damit weiterhin gänzlich untherapiert waren.</p> <p>Die Studie SERAPHIN ermöglicht aus den dargelegten Gründen keinen Vergleich von Macitentan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie und ist daher für die Ableitung eines Zusatznutzens nicht geeignet.</p>

Stellungnehmer: Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der bestehenden PAH-spezifischen Therapie und des Schweregrades der Erkrankung (gemessen als WHO-/NYHA-Klasse).</p> <p>Die Ergebnisse des primären Endpunkts haben auch deswegen eine besondere Relevanz, da in verschiedenen Untersuchungen ein Zusammenhang zwischen verhinderten Morbiditätsereignissen und verbessertem Überleben nachgewiesen wurde [3, 4].</p> <ul style="list-style-type: none">• Weiterhin wurde auch das Risiko der stationären Aufnahme aufgrund PAH-bedingter Komplikationen durch die Macitentan-Behandlung deutlich reduziert.• Macitentan verbessert zudem die Symptomatik der PAH-Patienten – erkennbar an der deutlichen Verbesserung der WHO-/NYHA-Klasse einerseits und der 6-MWD andererseits – in klinisch relevantem Ausmaß.• Wie die Ergebnisse des SF-36-Fragebogens zeigen, war die allgemeine Lebensqualität bei den Macitentan-behandelten Patienten deutlich besser als bei den Placebo-behandelten Patienten. Damit ist Macitentan das einzige Arzneimittel in der Wirkstoffklasse der ERA, für das solche Daten vorliegen.• Nach allen bisherigen Erkenntnissen teilt Macitentan zudem nicht die bisher als Klasseneffekt der ERA angesehenen Gefahren der verstärkten Ödembildung bzw. der möglichen Leberschädigung. Für beide Nebenwirkungen wurden im Rahmen von SERAPHIN sowohl in der Gesamtstudienpopulation als auch in der Subgruppe der Patienten mit PAH-spezifischer Begleittherapie im Macitentan-Arm vergleichbare oder sogar niedrigere Ereignisraten als im Placebo-Arm beobachtet.	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> Schließlich ist Macitentan (neben Selexipag) das einzige PAH-spezifische Arzneimittel, dessen Zulassung sowohl die Langzeittherapie als auch die Kombinationstherapie einschließt. <p>Macitentan hat innerhalb eines verhältnismäßig kurzen Zeitraums von 2,5 Jahren nach Markteinführung die gesetzlich definierte Umsatzgrenze von 50 Millionen Euro erreicht und damit die vorliegende Nutzenbewertung ausgelöst. Der Marktanteil von Macitentan am Gesamt-ERA-Markt beträgt derzeit 38% und ist damit ähnlich hoch wie der von Bosentan (44%) und deutlich höher als der von Ambrisentan (18%) (Quelle: IMS® LRx, Stand: November 2016 [5]).</p> <p>Die schnelle Marktdurchdringung unterstreicht eindrücklich den Zusatznutzen und den klinischen Wert, der Macitentan in der medizinischen Praxis beigemessen wird.</p> <p>Nach § 5 Abs. 3 Satz 2 AM-NutzenV sind Basis für die Feststellung eines Zusatznutzens insbesondere die arzneimittelrechtliche Zulassung und die Bewertung der klinischen Studien nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin. Die Zulassung für Macitentan liegt vor und die Studie entspricht den Standards der evidenzbasierten Medizin, denn der G-BA hat auf Grundlage der SERAPHIN-Studie durch Beschluss vom 17.07.2014 einen geringen – also mithin einen quantifizierbaren – Zusatznutzen festgestellt. Ferner ergibt sich aus § 5 Abs. 3 Satz 3 AM-NutzenV, dass für die Bewertung des Arzneimittels grundsätzlich die Zulassungsstudien zugrunde zu legen sind. Grundsätzlich sollen daher die Zulassungsstudien für die Nutzenbewertung genügen. Für den Fall, dass es unmöglich oder unangemessen ist, Studien höchster Evidenzstufe durchzuführen oder zu fordern, genügt es nach § 5 Abs. 3 Satz 5 AM-NutzenV, dass Nachweise der best verfügbaren Evidenzstufe ein-</p>	<p>Macitentan zur Langzeitbehandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) bei erwachsenen Patienten mit funktioneller WHO-/NYHA-Klasse II bis III 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.</p> <p>Übersteigt der Umsatz eines Arzneimittels für seltene Leiden mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro, hat der pharmazeutische Unternehmer innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss Nachweise nach § 5 Absatz 1 bis 6 zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.</p>

Stellungnehmer: Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gereicht werden. Dies ist hier geschehen. Die vom IQWiG nun geforderten Studien zur vergleichenden Bewertung zu PIT sind hingegen unmöglich. Daher ist die SERAPHIN-Studie eine ausreichende Grundlage für die Bestätigung des durch Beschluss vom 17.07.2014 bereits anerkannten Zusatznutzens.</p> <p>Actelion geht aufgrund der oben beschriebenen Vorteile grundsätzlich von einem Zusatznutzen von Macitentan aus, für den die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung aber nicht zulässt. Gemäß § 5 Abs. 7 der AM-NutzenV ist daher von einem „nicht quantifizierbaren Zusatznutzen“ von Macitentan auszugehen.</p>	
<p><u>Stellungnahme zu Punkt 2</u></p> <p>Durch den grafischen Vergleich der Studienergebnisse aus COMPASS-2 und aus SERAPHIN ist es möglich die Wirksamkeit von Macitentan mit dem PAH-spezifischen Arzneimittel Bosentan in qualitativer Relation zu setzen. Die hierbei beobachtete Reduktion des Risikos für das Auftreten eines Morbiditäts-/Mortalitätsereignis ist unter Macitentan deutlich stärker als unter Bosentan (38% vs. 17%).</p> <p><u>Begründung</u></p> <p>Wie bereits in den vorherigen Abschnitten beschrieben ist eine Quantifizierung des Zusatznutzens anhand der derzeitigen Datengrundlage nicht möglich, da die für einen direkten oder indirekten Vergleich notwendigen Studien mit PIT als Komparator nicht vorliegen.</p> <p>Eine Möglichkeit, die Ergebnisse zur Wirksamkeit von Macitentan zumindest qualitativ mit früheren Ergebnissen zur Wirksamkeit anderer PAH-spezifischer Arzneimittel in Relation setzen zu können, ergibt sich durch den grafischen Vergleich der Studienergebnisse von SERAPHIN und</p>	<p>In der SERAPHIN-Studie wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt. Eine patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie ist durch die Einschränkung der Auswahl von möglichen Wirkstoffen und die starre Dosierungsvorgabe nicht realisiert. Zudem führt das Studiendesign dazu, dass 1/3 der Patienten, die zuvor unbehandelt waren, in der Studie Placebo erhielten und damit weiterhin gänzlich untherapiert waren.</p>

Stellungnehmer: Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>COMPASS-2 (vgl. auch Abbildung 4-38 des Nutzendossiers). Bei COMPASS-2 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, ereignisgetriebene Studie zum Vergleich der sequentiellen Kombinationstherapie von Bosentan mit Sildenafil gegenüber Placebo + Sildenafil [6]. In COMPASS-2 wurde mit 17% eine vergleichsweise geringfügige Reduktion des Risikos für das Auftreten eines Morbiditäts- oder Mortalitätsereignisses von Bosentan + Sildenafil gegenüber Placebo + Sildenafil erreicht. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war dabei statistisch nicht signifikant.</p> <p>Die 17%-ige Risikoreduktion durch Bosentan in COMPASS-2 entspricht letztlich der Risikoreduktion, die in SERAPHIN bei vorbehandelten Patienten unter der subtherapeutischen und daher letztlich nicht zugelassenen Dosierung von 3 mg Macitentan beobachtet wurde. In COMPASS-2 wurde unter Bosentan eine 17%-ige Reduktion des</p> <p>Im Gegensatz dazu verringert sich das Risiko der Patienten, die in SERAPHIN zusätzlich zur PAH-spezifischen Begleittherapie (überwiegend PDE-5-I) mit 10 mg Macitentan behandelt wurden, gegenüber der entsprechenden Placebo-Gruppe mit 38% deutlich und in klinisch relevantem Ausmaß. Anhand der Kurven des Kaplan-Meier-Graphen ist ersichtlich, dass sich der Therapieeffekt frühzeitig einstellt und über den gesamten Studienverlauf erhalten bleibt.</p> <p>Zusammengefasst zeigt Macitentan somit in SERAPHIN eine deutlich stärkere Reduktion des relativen Risikos für das Auftreten eines M/M-Ereignisses gegenüber Placebo (38%), als sie zwischen Bosentan und Placebo in einer vergleichbaren Patientenpopulation in COMPASS-2 beobachtet wurde (17%). Die Risikoreduktion durch Bosentan entspricht dabei der Risikoreduktion, die in SERAPHIN durch die subtherapeutische und letztlich nicht zugelassene Dosierung mit 3 mg Macitentan erreicht wurde.</p>	<p>Die Studie SERAPHIN ermöglicht aus den dargelegten Gründen keinen Vergleich von Macitentan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie und ist daher für die Ableitung eines Zusatznutzens nicht geeignet.</p> <p>Zu der Möglichkeit der Durchführung einer aktiv kontrollierten und verblindeten Studie erläutert der pharmazeutische Unternehmer, dass der erwartete Gruppenunterschied von Macitentan im Vergleich zu einer aktiven Kontrolle zu einer sehr großen notwendigen Fallzahl (ca. 3000 Patienten) einer solchen Studie führt. Die Fallzahlschätzung weist darauf hin, dass der pharmazeutische Unternehmer selbst von einem kleinen Gruppenunterschied in einem aktiven Vergleich ausgeht.</p> <p>Zusammenfassend liegt keine Studie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor, die zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden konnte.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Stellungnahme zu Punkt 3</u></p> <p>Der Nachweis eines Zusatznutzens gegenüber der zVT PIT im direkten Vergleich ist im Anwendungsgebiet von Macitentan effektiv nicht möglich. Die Durchführung einer entsprechenden Studie ist in der Realität nicht umsetzbar bzw. die Ergebnisse einer solchen Studie wären für die Bewertung des Zusatznutzens nicht verwertbar. Dies hat folgende Gründe:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Die fehlende Verblindung kann die Ergebnisse einer PIT-Studie in hohem Ausmaß verzerren b. Die Festlegung der PIT vor Randomisierung ermöglicht eine bewusste oder unbewusste Beeinflussung der Studienergebnisse c. Das notwendige Design einer PIT-Studie in einem komplexen Therapieumfeld wie der PAH könnte den wahren Therapieeffekt einer Intervention maskieren d. Zur Sicherstellung der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wäre eine PIT-Studie auf deutsche Zentren beschränkt; die für eine solche Studie notwendige Fallzahl ist im deutschen Versorgungsraum (aber auch global) nicht einfach erreichbar e. „Standard of care“ in der pädiatrischen Studie TOMORROW ist mit PIT, wie es im deutschen Kontext zu interpretieren ist, nicht gleichzusetzen; das Studiendesign von TOMORROW ist damit nicht als Beleg für die Durchführbarkeit einer PIT- 	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Studie zu deuten. Es ist auch nicht davon auszugehen, dass eine Studie im Design von TOMORROW als pivotale Zulassungsstudie von Macitentan akzeptiert worden wäre.</p> <p><u>Begründung</u></p> <p>Im Nutzendossier (Abschnitt 4.4.1 von Modul 4) hatte Actelion verschiedene Gründe aufgeführt, warum eine RCT zum direkten Vergleich von Macitentan mit einer patientenindividuellen Therapie in der Praxis nicht realistisch durchführbar ist bzw. deren Ergebnisse in einem Ausmaß als verzerrt anzusehen wären, dass sie für eine Nutzenbewertung nicht mehr herangezogen werden könnten.</p> <p>In seiner Nutzenbewertung gibt das IQWiG an, dass die von Actelion hierzu aufgeführten Argumente seiner Meinung nach „<i>die Durchführbarkeit einer RCT zum direkten Vergleich von Macitentan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht infrage [stellen]</i>“ (S. 19).</p> <p>Im Folgenden wird auf die vom IQWiG vorgebrachten Argumente eingegangen, die aus seiner Sicht die von Actelion aufgeführten Gründe zur Nicht-Durchführbarkeit einer PIT-Studie entkräften sollen. Hierbei wird dargestellt, dass einerseits die Argumente des IQWiG den von Actelion beschriebenen Sachverhalt und damit die eigentliche Problematik einer PIT-Studie nicht in allen Fällen vollständig wiedergeben. Andererseits wird aufgezeigt, dass die Argumente des IQWiG nicht geeignet sind, die von Actelion genannten Probleme bei der Durchführung einer PIT-Studie in einem Maße aufzulösen, dass die Ergebnisse dieser Studie für eine Nutzenbewertung herangezogen werden könnten.</p> <p>Zur besseren Unterscheidbarkeit die Zitate des IQWiG aus dem Bewertungsbericht in den folgenden Abschnitten blau hinterlegt.</p>	<p>In der SERAPHIN-Studie wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt. Eine patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie ist durch die Einschränkung der Auswahl von möglichen Wirkstoffen und die starre Dosierungsvorgabe nicht realisiert. Zudem führt das Studiendesign dazu, dass 1/3 der Patienten, die zuvor unbehandelt waren, in der Studie Placebo erhielten und damit weiterhin gänzlich untherapiert waren.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>a. Die fehlende Verblindung kann die Ergebnisse einer PIT-Studie in hohem Ausmaß verzerren</p> <p>Aussage des IQWiG:</p> <p><i>„Auch eine offene Studie kann für die Bewertung des Zusatznutzens unter Berücksichtigung der potenziell verzerrenden Aspekte herangezogen werden. Die Tatsache, dass der Arzt sich patientenindividuell frei für eine Therapie bzw. ein Therapieregime entscheiden kann, entspricht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und ist in einer potenziell relevanten Studie anzustreben. Diese Situation spiegelt zudem den Versorgungsalltag wider.“ (S. 18)</i></p> <p>Der Aussage des IQWiG, dass eine offene Studie für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden kann, ist zunächst in keiner Weise zu widersprechen. Wie das IQWiG aber selbst anführt, sind in der Bewertung einer Studie für die Nutzenbewertung – und dies gilt umso mehr für offene Studien – potenziell verzerrende Aspekte zu berücksichtigen. I. d. R. führen die verzerrenden Aspekte nur zu einer Abwertung in der Aussagekraft der Studie, in einigen Fällen wurde aber von IQWiG und G-BA übereinstimmend auch schon davon ausgegangen, dass die verzerrenden Aspekte ein solches Ausmaß annehmen, dass die Ergebnisse der Studie aufgrund dessen für die Nutzenbewertung nicht mehr berücksichtigt werden können. Beispiele hierfür sind die Nutzenbewertungen von Dapagliflozin („Randomisierung gebrochen“ in der Studie D1690C00006) [7, 8], Crizotinib („Daten des 2. Datenschnitts nicht aus-</p>	<p>Zu der Möglichkeit der Durchführung einer aktiv kontrollierten und verblindeten Studie erläutert der pharmazeutische Unternehmer, dass der erwartete Gruppenunterschied von Macitentan im Vergleich zu einer aktiven Kontrolle zu einer sehr großen notwendigen Fallzahl (ca. 3000 Patienten) einer solchen Studie führt. Die Fallzahlschätzung weist darauf hin, dass der pharmazeutische Unternehmer selbst von einem kleinen Gruppenunterschied in einem aktiven Vergleich ausgeht.</p> <p>Zusammenfassend liegt keine Studie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor, die zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden konnte.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>sagekräftig“) [9, 10] und Acridiniumbromid/Formoterol (Verlängerungsstudie LAC-MD-36 „aufgrund einer hohen Abbruchrate [...] nur ergänzend dargestellt“) [11, 12].</p> <p>Wichtig zu beachten ist, dass die Bedenken, die seitens Actelion gegenüber einer PIT-Studie bestehen, sich nicht ausschließlich auf die Durchführung als offene Studie beziehen. Vielmehr beeinflussen und potenzieren sich die verschiedenen methodischen Probleme einer solchen Studie mitunter gegenseitig. Insofern ist das offene Studiendesign insbesondere auch in Verbindung mit der Tatsache zu sehen, dass die Entscheidung, mit welchem Therapieregime der Patient behandelt wird, nicht anhand objektiver für alle Patienten gleichlautender Kriterien erfolgt, sondern letztlich auf einer subjektiven, patientenindividuellen Entscheidung beruht. In einem offenen Studiendesign können subjektive Therapieentscheidungen aber einen ganz anderen Einfluss auf die Studienergebnisse haben als in einer verblindeten Studie, im Extremfall sogar bis hin zu einer bewussten Verzerrung der Ergebnisse zu einem gewünschten Ergebnis hin (vergleiche auch Abschnitt 4.4.1 von Modul 4 des Nutzen dossiers).</p> <p>b. Die Festlegung der PIT vor Randomisierung ermöglicht eine bewusste oder unbewusste Beeinflussung der Studienergebnisse</p> <p>Aussage des IQWiG:</p> <p>„Von einer bewussten Beeinflussung der Ergebnisse ist dabei – insbesondere bei der Festlegung der geeigneten Therapie vor der Randomisierung – nicht auszugehen.“ (S. 18)</p>	<p>Eine Standardtherapie für die angestrebte Behandlungssituation lässt sich aus der verfügbaren Evidenz nicht ableiten. Vielmehr sollen die Patienten abhängig von den Vor-therapien und dem jeweiligen Gesundheitszustand patientenindividuell optimiert behandelt werden. Die Vergleichstherapie besteht aus einer Therapie nach Maßgabe des Arztes bei gegebener Auswahlmöglichkeit aus verschiedenen medikamentösen Behandlungsoptionen. Diese Optionen umfassen auch eine Dosisoptimierung der bestehenden Therapie, sofern diese noch angezeigt ist, oder einen Wirkstoffwechsel, sofern sinnvoll oder auch Kombinationstherapien der verschiedenen Wirkstoffe, wenn zugelassen und angezeigt. Die Formulierung „patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie“</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Wie in Abschnitt 4.4.1 des Nutzendossiers beschrieben, geht Actelion davon aus, dass in einer PIT-Studie in der PAH durch die vorherige Festlegung der Studienmedikation des Vergleichsarms eine bewusste oder unbewusste Beeinflussung der Studienergebnisse auch ohne Kenntnis des Randomisierungsergebnisses möglich ist. Durch einen solchen Vorgang würde die Randomisierung dann effektiv unterlaufen d.h. gebrochen.</p> <p>Randomisierung bzw. Verdeckung der Randomisierungsreihenfolge sind eines – wenn nicht das – Kernelement randomisierter, kontrollierter Studien. Zentraler Zweck der Randomisierung ist es die Strukturgleichheit der untersuchten Behandlungsgruppen sicherzustellen und insbesondere auch eine Beeinflussung der Studienergebnisse durch selektive Zuteilung der Patienten auf eine Gruppe zu verhindern. Hierbei ist es in letzter Instanz unerheblich, ob eine solche Beeinflussung im konkreten Fall tatsächlich zu erwarten ist oder nicht. Vielmehr soll die Gefahr einer Beeinflussung grundsätzlich und sicher ausgeschlossen werden. Dies ist auch insbesondere daher wichtig, da in den meisten Fällen das Vorliegen einer Beeinflussung im Nachhinein entweder gar nicht oder nur mit erheblicher hoher Unsicherheit möglich wäre.</p> <p>Im Prinzip spiegelt sich diese Sichtweise auch in einer Aussage des IQWiG-Methodenpapiers zu Nicht-Unterlegenheitsstudien, die einen methodisch vergleichbaren Punkt diskutiert:</p> <p><i>„Auch ohne Kenntnis der Therapiegruppe ist es zum Beispiel möglich, die Differenz der Behandlungsunterschiede zur Null und damit zur gewünschten Alternativhypothese hin zu verschieben“</i> (S. 186 des IQWiG-Methodenpapiers [13])</p>	<p>bedeutet, dass der Arzt aus einer Reihe von zugelassenen medikamentösen Therapieoptionen die geeignete Therapie für den einzelnen Patienten, unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus, auswählen kann.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Insofern ist auch die Aussage des IQWiG, dass „von einer bewussten Beeinflussung der Ergebnisse [...] nicht auszugehen ist“, hier nicht zielführend. Ziel einer aussagekräftigen Studie sollte es immer sein, diese Beeinflussung durch geeignete strukturelle Maßnahmen auszuschließen. Diese sind im Falle einer PIT-Studie in der PAH aber nicht möglich und werden vom IQWiG auch nicht diskutiert.</p> <p>c. Das notwendige Design einer PIT-Studie in einem komplexen Therapieumfeld wie der PAH könnte den wahren Therapieeffekt einer Intervention maskieren</p> <p>Aussage des IQWiG:</p> <p><i>„Die Tatsache, dass ein patientenindividueller Vergleich auch bedeuten kann, dass einige Patienten eine Monotherapie und andere Patienten eine Kombinationstherapie erhalten, stellt ebenfalls keine Limitation einer potenziellen Studie dar. Im Gegenteil impliziert eine patientenindividuell optimierte Therapie sogar, dass der Arzt sich frei für alle verfügbaren Arzneimittel(kombinationen) entscheiden kann.“ (S. 18)</i></p> <p>Die Anmerkung des IQWiG zu diesem Punkt trifft dem Anschein nach nicht den eigentlichen Kern der Aussage. Es geht in der entsprechenden Aussage des Dossiers (Abschnitt 4.4.1, dritter Spiegelpunkt) nicht darum zu verhindern, dass ein Anteil der Patienten im Behandlungsarm mit einer Monotherapie behandelt wird, während der andere Anteil des gleichen Arms eine Kombinationstherapie erhält. Dies wäre tatsächlich</p>	<p>Zu der Möglichkeit der Durchführung einer aktiv kontrollierten und verblindeten Studie erläutert der pharmazeutische Unternehmer, dass der erwartete Gruppenunterschied von Macitentan im Vergleich zu einer aktiven Kontrolle zu einer sehr großen notwendigen Fallzahl (ca. 3000 Patienten) einer solchen Studie führt. Die Fallzahlschätzung weist daraufhin, dass der pharmazeutische Unternehmer selbst von einem kleinen Gruppenunterschied in einem aktiven Vergleich ausgeht.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zwangsläufiger Bestandteil einer Studie, die die patientenindividuelle Therapie abbilden soll.</p> <p>Vielmehr wird in dem genannten Absatz der Aspekt erörtert, dass die überlegene Wirksamkeit eines Prüfpräparats durch die für beide Arme unabhängige Auswahl des patientenindividuell geeignetsten Therapieschemas maskiert werden könnte. Zum besseren Verständnis wird das oben genannte Beispiel im Folgenden weiter ausgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Angenommen das Prüfpräparat X wird ohne das Vorliegen vergleichender Studien vom Arzt so eingeschätzt, dass es ähnlich wirksam ist wie die Kombination aus den Wirkstoffen A und B zusammen • Als Konsequenz würde der Arzt in einer PIT-Studie für den Interventionsarm nur X als Therapieregime festlegen, während er für den Vergleichsarm die Kombination aus A und B wählt. In beiden Fällen hätte er damit die aus seiner Sicht für den Patienten optimierte medikamentöse Therapie gewählt. • Bewahrheitet sich die Vermutung des Arztes, dann zeigen beide Behandlungsarme eine vergleichbare Wirksamkeit, ein statistisch signifikanter Unterschied wäre damit nicht nachweisbar. • In der Nutzenbewertung hätte dies zur Konsequenz, dass für X kein Zusatznutzen gegenüber PIT zuerkannt werden könnte, und das obwohl X im Vergleich zu nur A oder nur B vermutlich eine bessere Wirksamkeit gezeigt hätte. • Der Zusatznutzen von X wäre damit durch das Studiendesign effektiv maskiert. Statt der Bewertung des Zusatznutzens von X, hätte ein Vergleich unterschiedlicher Therapieregime stattgefunden. 	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das genannte Beispiel würde sicherlich nicht den Regelfall darstellen, könnte aber auch in keinem Fall sicher ausgeschlossen werden. Grundsätzlich gegen diesen Fall einzuwenden wäre, dass der Hinweis des G-BA zur zVT, dass in „<i>dass in Interventions- sowie im Vergleichsarm vergleichbare Therapieregime eingesetzt werden</i>“ sollen gerade diese Situation verhindern soll. Wie aber bereits im Dossier beschrieben wurde, ist unklar, wie dieser Hinweis umgesetzt werden soll ohne gleichzeitig gegen die Vorgabe zu verstoßen, dass dem Arzt keine starren Vorgaben oder Einschränkungen zur Arzneimittelauswahl vorgegeben werden sollen. Auch das IQWiG nennt in seiner Nutzenbewertung keine Lösungsansätze, wie einer solchen systematischen Verzerrung durch die Therapieauswahl entgegengewirkt werden könnte.</p> <p>d. Zur Sicherstellung der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wäre eine PIT-Studie auf deutsche Zentren beschränkt; die für eine solche Studie notwendige Fallzahl ist im deutschen Versorgungsraum nicht realistisch erreichbar</p> <p>Aussage des IQWiG:</p> <p><i>„Auch die notwendige Fallzahl einer Studie sowie der Durchführungsort sprechen nicht gegen die Durchführbarkeit einer für die Nutzenbewertung relevanten, direkt vergleichenden RCT. So werden regelmäßig für die Nutzenbewertung multinationale Studien herangezogen und die Fallzahl ist letztlich auch von der Effektgröße abhängig.“ (S. 18f)</i></p> <p>Der Aussage des IQWiG, dass multinationale Studien regelmäßig für die Nutzenbewertung herangezogen werden, ist nicht zu widersprechen. So wurde auch beispielsweise in der ersten Nutzenbewertung von Maci-</p>	<p>Bei der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Studie SERAPHIN handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde 3-armige Studie zum Vergleich von Macitentan (3 mg bzw. 10 mg) mit Placebo.</p> <p>Es wurden Erwachsene und Jugendliche (≥ 12 Jahre; 2,7 % der Studienpopulation) mit symptomatischer PAH der WHO-FC II bis IV eingeschlossen. Davon war der überwiegende Teil der Patienten in Funktionsklassen II und III (98,1 %). Insgesamt wurden 742 Patienten randomisiert und einer Behandlung mit Macitentan 3 mg (250 Patienten), Macitentan 10 mg (242 Patienten) oder Placebo (250 Patienten) zugeteilt. Zu Studienbeginn wurde die Therapie im Interventionsarm durch die Gabe von Macitentan erweitert. Im Kontrollarm war keine Erweiterung vorgesehen – es wurde lediglich zusätzlich Placebo verabreicht. Das Fortführen einer bereits bestehenden PAH-spezifischen Therapie (z. B. mit Iloprost, oralen PDE-5-Inhibitoren) war in der Studie erlaubt, wenn die Patienten seit mindestens 3 Monaten vor der Randomisierung eine stabile Dosierung erhalten hatten. Während 36,3 % der in die Studie eingeschlossenen Patienten zu Studienbeginn keine PAH-spezifische Medikation erhielten, waren 63,7 % der Patienten mit einer PAH-spezifischen Therapie vorbehandelt (überwiegend Sildenafil-Monotherapie [57,6 %]). Vom Einsatz einer neuen Therapie zur Behandlung der PAH ohne eine dokumentierte Verschlechterung der PAH wurde im Studienverlauf dringend abgeraten. Zudem waren einige Arzneimittel zur Behandlung der PAH in der Studie explizit ausgeschlossen (z. B. ERA, parenterale Prostanoiden) und durften nur bei Verschlechterung der Erkrankung eingesetzt werden. Dabei war der Einsatz von ERA erst nach Absetzen der Studienmedikation erlaubt. Eine Verschlechterung der PAH in Verbindung mit einer neuen Behandlung war zudem als primäres Endpunktereignis definiert.</p>

Stellungnehmer: Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>tentan die multinationale Studie SERAPHIN herangezogen. Dementsprechend war es auch nicht das Ziel der Darstellung im Nutzendossier die grundsätzliche Relevanz multinationaler Studien für die deutsche Nutzenbewertung infrage zu stellen, sondern es sollte vielmehr die spezifische Frage diskutiert werden, ob die Ergebnisse einer multinational durchgeführten <u>PIT-Studie in der PAH</u> auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar wären.</p> <p>Aus Sicht von Actelion können die Ergebnisse einer solchen Studie nur dann auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sein, wenn die Durchführung der patientenindividuellen Therapien dem entsprechenden Therapiestandard in deutschen Behandlungszentren entspricht. Nur so ist gewährleistet, dass die vom G-BA geforderte zVT, nämlich die „patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Zulassung“, wirklich getroffen wird. Nur dies entspricht dem deutschen Behandlungsstandard, mit dem Mocitentan zu vergleichen ist. Das internationale Therapieumfeld der PAH zeichnet sich nun aber durch eine hohe Komplexität aus. Insgesamt gesehen stehen 5 verschiedene Wirkstoffklassen zur Behandlung der PAH zur Verfügung, aus denen aber nicht alle Wirkstoffe und nicht alle Darreichungsformen gleichermaßen in allen Ländern zugelassen. In einem Vergleich des Marktanteils der einzelnen Wirkstoffe zwischen Deutschland einerseits und den Ländern Frankreich, Italien, Spanien, Vereinigtes Königreich, Kanada und Australien andererseits, zeigen sich zudem – trotz grundsätzlich ähnlicher Wirkstoffverfügbarkeit – deutliche Unterschiede zwischen den Ländern (vgl. Tabelle 1).</p> <p>Beispielsweise liegt der Anteil der Patienten, die Bosentan erhalten, mit über 30% in nahezu allen verglichenen Ländern deutlich höher als in Deutschland mit 13%. Im Vereinigten Königreich, in Kanada und Australien ist zudem der Anteil Ambrisentan-behandelter Patienten höher als in</p>	

Stellungnehmer: Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
<p>Deutschland. Im Gegensatz dazu liegt der Anteil Sildenafil- und Tadalafil-behandelter Patienten in vielen Ländern teilweise deutlich niedriger als in Deutschland, während der Anteil Riociguat-behandelter mit 13,9% in Deutschland am höchsten ist.</p> <p>Der internationale Vergleich zeigt somit, dass das tatsächliche Anwendungsmuster in den verschiedenen Ländern trotz ähnlicher Verfügbarkeit der einzelnen Arzneimittel sehr unterschiedlich ist. Daraus ist abzuleiten, dass die Therapiekonzepte sehr unterschiedlich sind. Eine Übertragbarkeit der PIT über Ländergrenzen ist somit hier nicht gegeben.</p> <p>Die Unterschiede in der Auslegung der PIT sind relevant, weil die Wirkstoffe nicht frei gegeneinander austauschbar sind, sondern es stets einer patientenindividuellen Bewertung bedarf. Die Relevanz der unterschiedlichen Behandlungsansätze zeigt sich so eindrucksvoll.</p> <p>Obwohl die Länder für die Analyse danach ausgewählt wurden, dass sie anzunehmenderweise ein Gesundheitssystem mit vergleichbarem Standard zu Deutschland haben, ist in keinem dieser Länder die patientenindividuelle PAH-Therapie gleich definiert. Würden demnach Patienten aus diesen Ländern in eine PIT-Studie eingeschlossen, wären die Ergebnisse dieser Patienten nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar und damit auch nicht nutzenbewertungsrelevant.</p>							
<p>Tabelle 1: Relativer Anteil der einzelnen Wirkstoffe am Gesamtmarkt in verschiedenen Ländern mit westeuropäischem Gesundheitsstandard</p>							
Wirkstoff	DEU	FRA	ITA	ESP	UK	CAN	AUS
Endothelin-Rezeptor-Antagonisten							
Macitentan	6,2	–	7,0	1,3	12,3	5,0	24,4

Stellungnehmer: Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Bosentan	12,7	32,2	36,1	32,4	19,9	19,8	31,3	<p>Zu der Möglichkeit der Durchführung einer aktiv kontrollierten und verblindeten Studie erläutert der pharmazeutische Unternehmer, dass der erwartete Gruppenunterschied von Macitentan im Vergleich zu einer aktiven Kontrolle zu einer sehr großen notwendigen Fallzahl (ca. 3000 Patienten) einer solchen Studie führt. Die Fallzahlschätzung weist darauf hin, dass der pharmazeutische Unternehmer selbst von einem kleinen Gruppenunterschied in einem aktiven Vergleich ausgeht.</p>
Ambrisentan	2,9	4,6	3,1	3,4	10,8	5,7	9,4	
Phosphodiesterase-5-Inhibitoren								
Sildenafil	44,5	38,2	37,2	46,8	29,2	13,2	21,5	
Tadalafil	11,2	14,1	6,8	4,8	8,5	40,2	4,3	
Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase								
Riociguat	13,9	5,3	3,1	2,4	5,9	8,7	–	
Selektive IP-Rezeptor-Agonisten								
Selexipag	1,7	1,4	–	–	0,1	1,6	–	
Prostanoide								
Iloprost (Inhalation)	5,3	1,6	2,9	5,9	8,6	–	4,9	
Iloprost (Infusion)	1,6	0,9	3,1	1,3	–	–	<0,1	
Treprostinil	<0,1	<0,1	<0,1	–	–	–	–	
Epoprostenol	<0,1	1,6	0,6	1,6	4,7	5,7	4,2	
Beraprost	–	–	–	–	–	–	–	
<p>Alle Angaben in Prozent der insgesamt im jeweiligen Land umgesetzten Standardeinheiten. Eine Standardeinheit entspricht dabei einer Dosis des Arzneimittels, also bspw. einer Tablette.</p> <p>Länder mit deutlich niedrigerem prozentualen Anteil des jeweiligen Wirkstoffs als in Deutschland sind rot, Länder mit deutlich höherem Anteil blau hinterlegt. Quelle: Eigene Berechnung nach Daten von QuintilesIMS™ [14], Datenstand: November 2016</p>								

Stellungnehmer: Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<div data-bbox="168 379 1093 443" style="border: 1px solid black; padding: 2px;"> <p>DEU – Deutschland, FRA – Frankreich, ITA – Italien, ESP – Spanien, UK – Vereinigtes Königreich, CAN – Kanada, AUS – Australien</p> </div> <p>Aufgrund dessen müsste eine PIT-Studie also zwangsläufig auf deutsche Behandlungszentren beschränkt sein, damit die Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar und damit für die Nutzenbewertung verwertbar bleiben.</p> <p>Auch der Aussage des IQWiG, dass die notwendige Fallzahl von der Größe des Therapieeffektes abhängt, kann grundsätzlich nicht widersprochen werden. Bei der Überlegung, ob eine Studie mit aktivem Vergleich – insbesondere mit PIT – bei einer gewissen Populationsgröße realistisch durchführbar ist, bietet dieses allgemeine Faktum aber keine Hilfe. Schließlich kann die Effektgröße bei der Studienplanung nicht beliebig groß geplant werden, sondern ist unmittelbar vom geplanten Vergleich abhängig. Bei einem Vergleich von zwei ähnlich gestalteten, aktiven Therapieregimen (also beispielsweise einer PIT einschließlich Macitentan vs. einer PIT ohne Macitentan) ist aber üblicherweise höchstens mit einem geringen oder maximal moderaten Therapieeffekt zu rechnen. Je kleiner der Therapieeffekt ist, desto größer wird jedoch die notwendige Fallzahl, um diesen Effekt sicher nachweisen zu können.</p> <p>Zur Verdeutlichung der Patientenzahl, die für eine PIT-Studie notwendig wäre, wurde eine hypothetische Fallzahlplanung unter den folgenden Grundannahmen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ereignisrate in der Vergleichsgruppe: 15-25% Patienten mit M/M-Ereignis nach 12 Monaten <p>Geschätzt anhand der Erfahrungen aus GRIPHON und SERAPHIN</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																													
<ul style="list-style-type: none"> Keine Studienabbrüche <p>Da bisher nur sehr wenige Studien vorliegen – und insbesondere auch keine mit der zVT PIT –, in denen die Zeit bis zum ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignis untersucht wurde, kann der Therapieeffekt nicht wie sonst üblich anhand von Vorinformationen geschätzt werden. Es ist aber davon auszugehen, dass der Therapieeffekt von Macitentan höchstens in einem moderaten Bereich liegt. Für die vorliegende Fallzahlplanung wird daher von einem Therapieeffekt im Bereich von 10–15% Reduktion des relativen Risikos ausgegangen (entspricht einer Hazard Ratio von 0,85 bzw. 0,90).</p> <p>Das Ergebnis dieser Fallzahlplanung ist in der folgenden Tabelle 2 dargestellt.</p> <p>Tabelle 2: Notwendige Fallzahlen einer hypothetischen Studie zum aktiven Vergleich von Macitentan mit PIT</p> <table border="1" data-bbox="163 898 1104 1318"> <thead> <tr> <th colspan="2">Anteil Patienten mit M/M-Ereignis nach 12 Monaten</th> <th rowspan="2">Hazard Ratio Macitentan vs. PIT</th> <th rowspan="2">Anzahl zu beobachtender Ereignisse</th> <th rowspan="2">Notwendige Fallzahl</th> </tr> <tr> <th>PIT</th> <th>Macitentan</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>15%</td> <td>12.9%</td> <td rowspan="3">0,85</td> <td rowspan="3">1.592</td> <td>3.018</td> </tr> <tr> <td>20%</td> <td>17.3%</td> <td>2.478</td> </tr> <tr> <td>25%</td> <td>21.7%</td> <td>2.170</td> </tr> <tr> <td>15%</td> <td>13.6%</td> <td rowspan="3">0,90</td> <td rowspan="3">3.787</td> <td>7.046</td> </tr> <tr> <td>20%</td> <td>18.2%</td> <td>5.800</td> </tr> <tr> <td>25%</td> <td>22.8%</td> <td>5.088</td> </tr> </tbody> </table>	Anteil Patienten mit M/M-Ereignis nach 12 Monaten		Hazard Ratio Macitentan vs. PIT	Anzahl zu beobachtender Ereignisse	Notwendige Fallzahl	PIT	Macitentan	15%	12.9%	0,85	1.592	3.018	20%	17.3%	2.478	25%	21.7%	2.170	15%	13.6%	0,90	3.787	7.046	20%	18.2%	5.800	25%	22.8%	5.088	
Anteil Patienten mit M/M-Ereignis nach 12 Monaten		Hazard Ratio Macitentan vs. PIT				Anzahl zu beobachtender Ereignisse	Notwendige Fallzahl																							
PIT	Macitentan																													
15%	12.9%	0,85	1.592	3.018																										
20%	17.3%			2.478																										
25%	21.7%			2.170																										
15%	13.6%	0,90	3.787	7.046																										
20%	18.2%			5.800																										
25%	22.8%			5.088																										

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Fallzahlplanung zeigt, dass ungefähr 2.000–7.000 Patienten benötigt würden, die bis zum Eintreten von 1.592–3.787 Ereignissen beobachtet werden müssten, um bei einem Signifikanzniveau von 5 % ($\alpha=0,05$) mit einer statistischen Power von 90 % eine moderate Reduktion des Risikos für das Auftreten eines Morbiditäts- oder Mortalitätsereignisses um 10–15 % vorhersagen zu können. Es bleibt anzumerken, dass sich gemäß des heutigen Standards für klinische Studien in der PAH nur eine auf diesem Endpunkt basierende Studie sinnvoll wäre – und nicht etwa eine Studie mit 6-MWD als primärem Endpunkt –, um Langzeit-Unterschiede zwischen PAH-spezifischen Arzneimitteln aufzeigen zu können.</p> <p>Selbst bei globaler Rekrutierung geeigneter Patienten, d. h. einer Rekrutierung von 200 Patienten pro Jahr (entspricht den Rekrutierungsraten von SERAPHIN und GRIPHON), müsste die Rekrutierungsphase bereits über Zeitraum von mindestens 10 Jahren und bis hin zu 35 Jahren angelegt werden damit ausreichend Patienten für die Studie rekrutiert werden könnten. Wenn die Rekrutierung der Patienten wie oben beschrieben auf deutsche Zentren beschränkt wäre (jährliche Rekrutierungsrate: ca. 10 Patienten), wäre sogar ein Zeitraum von 200–700 Jahre notwendig.</p> <p>Letztendlich könnte die Studiendauer sogar noch deutlich länger sein, sollte die jährliche Rekrutierungsrate niedriger liegen als im obigen Beispiel genannt. Dies ist in Anbetracht konkurrierender Studien, die deutlich wichtigere Fragen des ungedeckten therapeutischen Bedarfs zu beantworten suchen, sogar sehr wahrscheinlich.</p> <p>Ungeachtet dessen ist aber auch bereits eine Rekrutierungsphase von über 10 Jahren als zu lang anzusehen, um die Frage des Zusatznutzens von Macitentan in einem für die Nutzenbewertung akzeptablen Zeitraum beantworten zu können. Erschwerend kommt hinzu, dass davon auszugehen ist, dass sich das Therapieumfeld in der PAH innerhalb dieses</p>	<p>Eine Standardtherapie für die angestrebte Behandlungssituation lässt sich aus der verfügbaren Evidenz nicht ableiten. Vielmehr sollen die Patienten abhängig von den Vor-therapien und dem jeweiligen Gesundheitszustand patientenindividuell optimiert behandelt werden. Die Vergleichstherapie besteht aus einer Therapie nach Maßgabe des Arztes bei</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>sehr langen Zeitraums in einem Maße ändern könnte, dass die im Rahmen der Studie erlaubten Arzneimittel und Therapieregime nicht mehr dem aktuellen Stand der medizinischen Wissenschaft entsprechen und damit die patientenindividuelle Therapie nicht mehr korrekt abbilden. In dem Fall wäre die Studie für die Beantwortung der eigentlichen Fragestellung überhaupt nicht mehr geeignet.</p> <p>Zwar ist nach § 5 Abs. 1 Satz 1 AM-NutzenV der Zusatznutzen vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier nachzuweisen. § 5 Abs. 3 Satz 5 AM-NutzenV enthält allerdings den allgemeinen Grundsatz, dass keine unmöglichen oder unangemessenen Anforderungen an den Nachweis des Nutzens angelegt werden können. Insbesondere können also keine Studien gefordert werden, die unter Anlegung der Maßstäbe der praktischen Lebenserfahrung nicht realisierbar sind. Aus gleichen Gründen sieht § 5 Abs. 5 Satz 2 AM-NutzenV vor, dass eine Bewertung eines Arzneimittels auf der Grundlage der verfügbaren Evidenz erfolgen muss, wenn zum Bewertungszeitpunkt valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können. Soweit also das IQWiG Anforderungen an die Operationalisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Studienprogrammen stellt, muss dies dem Gebot der praktischen Realisierbarkeit unterliegen. Ein Zusatznutzen kann gerade nicht unter „Laborbedingungen“ ermittelt werden.</p> <p>e. „Standard of care“ in der pädiatrischen Studie TOMORROW ist nicht mit PIT gleichzusetzen; das Studiendesign von TOMORROW ist damit nicht als Beleg für die Durchführbarkeit einer PIT-Studie zu deuten</p> <p>Aussage des IQWiG:</p>	<p>gegebener Auswahlmöglichkeit aus verschiedenen medikamentösen Behandlungsoptionen. Diese Optionen umfassen auch eine Dosisoptimierung der bestehenden Therapie, sofern diese noch angezeigt ist, oder einen Wirkstoffwechsel, sofern sinnvoll oder auch Kombinationstherapien der verschiedenen Wirkstoffe, wenn zugelassen und angezeigt. Die Formulierung „patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie“ bedeutet, dass der Arzt aus einer Reihe von zugelassenen medikamentösen Therapieoptionen die geeignete Therapie für den einzelnen Patienten, unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus, auswählen kann.</p> <p>Zugelassen im Anwendungsgebiet sind Wirkstoffe folgender Wirkstoffklassen: Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA), u.a. Bosentan oder Ambrisentan, Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitoren (PDE-5-I), u.a. Sildenafil oder Tadalafil, Prostacyclin (IP)-Rezeptors-Agonist (Selexipag), Prostazyklin-Analoga, u.a. Iloprost, Treprostinil, sowie ein Stimulator der löslichen Guanylatyclase (sGC-S: Riociguat).</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>„Ein Studiendesign mit einem Vergleich gegenüber einer Standardtherapie ist nicht nur denkbar, sondern wird vom pU zurzeit auch selbst im Rahmen einer (offenen) RCT an Kindern mit PAH durchgeführt, in der Macitentan mit einer Standardbehandlung verglichen wird“ (S. 19)</p> <p>In seiner Nutzenbewertung führt das IQWiG die Studie TOMORROW als Beleg dafür an, dass ein aussagekräftiges Studiendesign zum Vergleich von Macitentan und PIT mit erwachsenen PAH-Patienten möglich sei. Planung und Durchführung von TOMORROW folgen dem pädiatrischen Prüfplan von Macitentan [15], der verpflichtend im Zusammenhang mit der Zulassung der Erwachsenen-Indikation vorzulegen war. Zentrales Ziel der Studie ist die Generierung von Evidenz zur Anwendung von Macitentan bei Kindern und Jugendlichen, die möglichst auch zu einer Zulassung für die pädiatrische Patientenpopulation führen soll.</p> <p>Als Quelle für die Informationen zum Studiendesign von TOMORROW zieht das IQWiG den entsprechenden Registereintrag im Studienregister Clinicaltrials.gov [16] heran. Dabei handelt es sich um einen ersten Eintrag der Studie in das Register noch vor Beginn der Rekrutierung und in einem Stadium, in dem die Planungen zur Studie noch nicht vollständig abgeschlossen sind. Entsprechend des Planungsstandes sind die Eintragungen im Register noch sehr allgemein gehalten und sind insbesondere als vorläufig anzusehen.</p> <p>Der Registereintrag gibt dennoch korrekt wieder, dass nach derzeitiger Planung ein Vergleich von Macitentan mit „standard of care“ (SoC), d. h. der Standardbehandlung des jeweils beteiligten Zentrums erfolgen soll. Die Wahl von SoC als Vergleichstherapie ist dadurch zu erklären, dass seitens der Zulassungsbehörden zwar einerseits ein aktiver Vergleich gewünscht war, andererseits aber kein einziges Arzneimittel in allen beteiligten Ländern für die Behandlung von Kindern mit PAH zugelassen ist.</p>	<p>Eine Standardtherapie für die angestrebte Behandlungssituation lässt sich aus der verfügbaren Evidenz nicht ableiten. Vielmehr sollen die Patienten abhängig von den Vor-therapien und dem jeweiligen Gesundheitszustand patientenindividuell optimiert behandelt werden. Die Vergleichstherapie besteht aus einer Therapie nach Maßgabe des Arztes bei gegebener Auswahlmöglichkeit aus verschiedenen medikamentösen Behandlungsoptionen. Diese Optionen umfassen auch eine Dosisoptimierung der bestehenden Therapie, sofern diese noch angezeigt ist, oder einen Wirkstoffwechsel, sofern sinnvoll oder auch Kombinationstherapien der verschiedenen Wirkstoffe, wenn zugelassen und angezeigt. Die Formulierung „patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie“ bedeutet, dass der Arzt aus einer Reihe von zugelassenen medikamentösen Therapieoptionen die geeignete Therapie für den einzelnen Patienten, unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus, auswählen kann.</p>

Stellungnehmer: Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Wahl von SoC als Komparator ermöglicht es unter diesen Umständen, die Studie multinational durchzuführen ohne gleichzeitig die beteiligten Prüfarzte zu zwingen, die beteiligten Kinder und Jugendlichen mit einem in ihrem Land dafür nicht zugelassenen Vergleichspräparat zu behandeln.</p> <p>Die Definition von SoC ermöglicht damit eine regionale Flexibilisierung der Therapie im Vergleichsarm, ist aber in keiner Weise mit der patientenindividuellen Therapie im Sinne der zVT-Festlegung des G-BA gleichzusetzen. Insbesondere ist die Komplexität der Therapieoptionen bei SoC durch die geringe Anzahl im weltweiten Kontext zugelassener Arzneimittel im Vergleich zur PIT deutlich reduziert. In den USA besteht beispielsweise für kein einziges PAH-spezifisches Arzneimittel eine Zulassung in der pädiatrischen Population (für Sildenafil besteht sogar ein Warnhinweis zur Langzeitbehandlung). In Europa indes ist die Lage nur geringfügig besser, da ausschließlich Bosentan und Sildenafil für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit PAH zugelassen sind, und damit nur 2 der insgesamt 10 für Erwachsene verfügbaren Wirkstoffe.</p> <p>Das Studienprotokoll in der aktuellsten Version 2 macht darüber hinaus detaillierte Vorgaben in Bezug auf die Therapieregime in den beiden Vergleichsarmen [17]. Die Anwendung der beiden parenteralen Prostanoiden Epoprostenol und Treprostinil im Vergleichsarm ist aufgrund dieser Vorgaben grundsätzlich ausgeschlossen. Zudem sollen Patienten, die vor der Randomisierung bereits mit einem PDE-5-I behandelt worden waren, bei Randomisierung in den Interventionsarm Macitentan <u>zusätzlich</u> zu ihrer bestehenden PDE-5-I-Therapie erhalten, während sie im Vergleichsarm nur die vorher begonnene PDE-5-I-Therapie weiterführen. Im eigentlichen Sinn handelt es sich bei den PDE-5-I dadurch also nicht mehr um</p>	

Stellungnehmer: Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Komparatoren von Macitentan, sondern vielmehr um eine patientenindividuelle Begleittherapie.</p> <p>Letztendlich vergleicht TOMORROW damit ausschließlich die Wirksamkeit von Macitentan mit einem anderen ERA oder dem Prostanoid Iloprost, wobei in Deutschland aufgrund seiner Zulassung ausschließlich der Wirkstoff Bosentan als Vergleichspräparat infrage käme.</p> <p>Damit unterscheidet sich die Definition des Komparators in TOMORROW wesentlich von der Definition der PIT im Sinne des G-BA. Die meisten der zuvor im Zusammenhang mit einer PIT-Studie genannten Probleme sind aufgrund der deutlich verringerten Therapieoptionen im Vergleichsarm von TOMORROW nicht gegeben. Zudem liegt auch die Fallzahl, die für das Erreichen der Ziele in TOMORROW benötigt wird, aufgrund der unterschiedlichen Rahmenbedingungen in der pädiatrischen Population (höhere Ereignisrate, größerer erwarteter Therapieeffekt aufgrund deutlich geringeren Therapiemöglichkeiten) sehr viel niedriger als für eine PIT-Studie.</p> <p>Aufgrund der deutlich unterschiedlichen Grundbedingungen ist das Studiendesign von TOMORROW damit nicht geeignet die Durchführbarkeit einer PIT-Studie zu belegen.</p>	
<p><u>Stellungnahme zu Punkt 4</u></p> <p>Riociguat ist ebenfalls als Teil der zVT PIT zu berücksichtigen.</p> <p><u>Begründung</u></p> <p>Wie bereits zuvor beschrieben hat der G-BA eine „patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Zulassung“ als zweckmäßige Vergleichstherapie für Macitentan definiert. Als mögliche Bestandteile der PIT sieht er hierbei</p>	<p>Riociguat ist, anders als Selexipag, inzwischen in der praktischen Anwendung bewährt. Zu Selexipag zeigten sich zudem Sicherheitsbedenken, die noch nicht abschließend geklärt sind und derzeit in einem PRAC Verfahren bei der EMA untersucht werden, so dass Selexipag nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen wird.</p>

Stellungnehmer: Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>die Wirkstoffe Bosentan, Ambrisentan, Sildenafil, Tadalafil, Iloprost, Treprostinil und Epoprostenol an. Riociguat, einen weiteren für die Behandlung der PAH zugelassenen Wirkstoff, hatte der G-BA im Rahmen eines Hinweises zur zVT von Macitentan explizit als möglichen Bestandteil ausgeschlossen [18]. Er begründete den Ausschluss von Riociguat damit, dass der Wirkstoff aufgrund der vergleichsweise kurzen Marktverfügbarkeit noch nicht als ausreichend bewährt in der praktischen Anwendung angesehen werden könne.</p> <p>In der Nutzenbewertung von Selexipag – einem ebenfalls für die Behandlung der PAH zugelassenen Wirkstoff, dessen Anwendungsgebiet aber im Vergleich zu Macitentan deutlich eingeschränkt ist – hatte der G-BA einen identisch gestalteten Hinweis zum Ausschluss von Riociguat unmittelbar vor Einreichung des Dossiers wieder aufgehoben [19, 20]. Als Begründung für den ursprünglichen Ausschluss wurde auch im Fall von Selexipag genannt, dass Riociguat als noch nicht ausreichend in der praktischen Anwendung bewährt angesehen wird. Die Aufhebung dieses Hinweises durch den G-BA kann dementsprechend eigentlich nur so gedeutet werden, dass er Riociguat nunmehr als in der praktischen Anwendung ausreichend bewährt ansieht.</p> <p>Auf die Frage, die Actelion im Zusammenhang mit der Aufforderung zur Einreichung eines Dossiers nach Überschreiten der Umsatzgrenze von 50 Millionen € gestellt hatte, ob die Aufhebung des Ausschluss von Riociguat auch auf die zVT von Macitentan zu übertragen sei, antwortete der G-BA aber, dass der entsprechende Hinweis – und damit der Ausschluss von Riociguat – bestehen bliebe [21].</p> <p>Es bleibt seitens des G-BA unklar, wie der gleiche Wirkstoff – Riociguat – im gleichen Erkrankungsbild in einem enger gefassten Anwendungsgebiet als in der praktischen Anwendung bewährt angesehen werden</p>	

Stellungnehmer: Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>kann, während er dies in einem weiter gefassten Anwendungsgebiet nicht sein soll.</p> <p>Auch inhaltlich ist der Ausschluss von Riociguat nicht nachvollziehbar. Riociguat ist seit 01.08.2014, d.h. seit etwa 2,5 Jahren auf dem deutschen Markt verfügbar. Aktuell werden gemäß der Zahlen aus IMS® LRx (Stand: November 2016 [5]) etwa 14% aller Patienten mit Riociguat behandelt und damit deutlich mehr als beispielsweise jeweils mit den länger verfügbaren Arzneimitteln Ambrisentan oder Tadalafil. In den aktuellen Empfehlungen von ESC/ERS und der Kölner Konsensus-Konferenz wird Riociguat ein ähnlicher Empfehlungsgrad beigemessen wie beispielsweise den PDE-5-I [22, 23]. Aufgrund dessen muss Riociguat auch unabhängig von seiner Berücksichtigung im Nutzenbewertungsverfahren von Selexipag als in der praktischen Anwendung ausreichend bewährt angesehen werden und ist damit auch in der Nutzenbewertung von Macitentan als zweckmäßige Vergleichstherapie zu berücksichtigen.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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. 22	<p><u>Aussage des IQWiG</u> <i>„Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCT durch.</i> <i>Die Recherche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgende Gründe:</i> <i>Es ist fraglich, ob die Suchstrategien in MEDLINE sowie CENTRAL in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden.</i> <i>Der pU hat in MEDLINE und CENTRAL die Suche durch eine zeitliche Limitierung ab dem Jahr 2000 stark eingeschränkt, die der pU weder in der Methodik zu den Kriterien für den Einschluss von Studien noch in der Informationsbeschaffung erläutert.</i> <i>Zudem hat der pU in MEDLINE die Suche mit der Limitierung auf „Humans“ eingeschränkt. Aktuelle und noch nicht verschlagwortete Publikationen können dadurch nicht identifiziert werden.“</i></p> <p><u>Stellungnahme</u> Der pU hat in MEDLINE und CENTRAL die Suche durch eine zeitliche Limitierung ab dem Jahr 2000 stark eingeschränkt Die Einschränkung der bibliografischen Literaturrecherche auf Tref-fer nach 2000 wurde durchgeführt, um den sehr hohen Rechercheaufwand zu reduzieren, der mit einer Suche verbunden ist, die alle in</p>	<p>Bei der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Studie SE-RAPHIN handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde 3-armige Studie zum Vergleich von Macitentan (3 mg bzw. 10 mg) mit Placebo.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>der PAH zugelassenen Wirkstoffe einschließt (insgesamt wurden in der bibliografischen Literaturrecherche ca. 3.700 Treffer gescreent).</p> <p>Die zeitliche Einschränkung ist dadurch gerechtfertigt, dass alle derzeit in der patientenindividuellen Therapie zu berücksichtigenden Arzneimittel erst nach 2000 zugelassen wurden (Bosentan als erstes moderne PAH-Therapie wurde 2002 zugelassen [24], alle weiteren Arzneimittel folgten später). Damit ist es als äußerst unwahrscheinlich anzusehen, dass Studien, die vor 2000 durchgeführt worden waren, die patientenindividuelle Therapie in der PAH in einer Form abbilden, dass deren Ergebnisse für die Nutzenbewertung relevant wären.</p> <p>Zudem hat der pU in MEDLINE die Suche mit der Limitierung auf „Humans“ eingeschränkt.</p> <p>Zur Sicherstellung der Vollständigkeit der bibliografischen Literaturrecherche wurde eine zweite Suche nach Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie PIT, in der die Einschränkung „humans“ durch den Suchbegriff „NOT (exp animals/ not humans.sh.)“ ersetzt wurde. Bei diesem Suchbegriff handelt sich um einen Teil der „Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2008 revision); Ovid format“ [25], der die vom IQWiG genannte Problematik dadurch umgeht, dass nur solche Studien ausgeschlossen werden, die unter dem Suchbegriff „animals“ indexiert sind.</p>	<p>Es wurden Erwachsene und Jugendliche (≥ 12 Jahre; 2,7 % der Studienpopulation) mit symptomatischer PAH der WHO-FC II bis IV eingeschlossen. Davon war der überwiegende Teil der Patienten in Funktionsklassen II und III (98,1 %). Insgesamt wurden 742 Patienten randomisiert und einer Behandlung mit Macitentan 3 mg (250 Patienten), Macitentan 10 mg (242 Patienten) oder Placebo (250 Patienten) zugeteilt. Zu Studienbeginn wurde die Therapie im Interventionsarm durch die Gabe von Macitentan erweitert.</p>

Stellungnehmer: Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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 Ergebnisse dieser zweiten Suche wurden mit den Ergebnissen der Suche im Dossier verglichen. In einem zweiten Schritt wurde dann geprüft, ob die Treffer, die in der Suche mit „NOT (exp animals/ not humans.sh.)“ zusätzlich identifiziert wurden, für den Bewertung des Zusatznutzens von Macitentan relevant sind.</p> <p>Insgesamt wurden aufgrund dessen 70 zusätzliche Treffer gescreent [26]. Einer der gefundenen Treffer ist von Relevanz für die Nutzenbewertung, jedoch handelt es sich dabei um eine 2017 veröffentlichte Publikation von Teilergebnisse aus SERAPHIN [27]. Keiner der übrigen Treffer ist von Relevanz für die Nutzenbewertung von Macitentan.</p>	
	<p><u>Aussage des IQWiG</u></p> <p><i>„Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCT durch. Die Suche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.</i></p> <p><i>Dies hat folgende Gründe:</i></p> <p><i>Es ist fraglich, ob die Suchstrategien im ICTRP Search Portal und EU Clinical Trials Register in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden.</i></p> <p><i>Der pU hat für die Suche nach Wirkstoffen nur die Wirkstoffnamen, nicht aber die Wirkstoffcodes verwendet. Eine sensitive Su-</i></p>	

Stellungnehmer: Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>che nach Arzneimittelstudien im ICTRP Search Portal und EU Clinical Trials Register sollte neben dem Wirkstoffnamen auch den Wirkstoffcode beinhalten [18].</i></p> <p>Des Weiteren hat der pU in der Strategie für die Suche in PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen nicht die Suchfelder angegeben, die durchsucht worden sind. Eine Überprüfung war somit nicht zuverlässig möglich.“</p> <p><u>Stellungnahme</u></p> <p>Der pU hat für die Suche nach Wirkstoffen nur die Wirkstoffnamen, nicht aber die Wirkstoffcodes verwendet.</p> <p>Bei der Generierung der Suchstrategie im Studienregister WHO ICTRP für das Nutzendossier wurde auch eine Variante unter Hinzunahme von Suchbegriffen für die Wirkstoffcodes miteinander verglichen. Aus nicht nachvollziehbaren Gründen ergab diese Suche aber weniger Treffer als die Suche ausschließlich nach Wirkstoffnamen¹. Im Zusammenhang mit diesem Studienregister ist bekannt, dass die Suchfunktionen sehr eingeschränkt sind und es regelmäßig zu Feh-</p>	<p>Bei der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Studie SERAPHIN handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde 3-armige Studie zum Vergleich von Macitentan (3 mg bzw. 10 mg) mit Placebo.</p> <p>Es wurden Erwachsene und Jugendliche (≥ 12 Jahre; 2,7 % der Studienpopulation) mit symptomatischer PAH der WHO-FC II bis IV eingeschlossen. Davon war der überwiegende Teil der Patienten in Funktionsklassen II und III (98,1 %). Insgesamt wurden 742 Patienten randomisiert und einer Behandlung mit Macitentan 3 mg (250 Patienten), Macitentan 10 mg (242 Patienten) oder Placebo (250 Patienten) zugeteilt. Zu Studienbeginn wurde die Therapie im Interventionsarm durch die Gabe von Macitentan erweitert.</p>

¹ Es wurde versucht, diesen Umstand für die Stellungnahme zu reproduzieren. Dies scheiterte jedoch letztlich daran, dass Suchanfragen für die Suchstrategie einschließlich Wirkstoffcodes (entspricht der Suchstrategie in [28]) in wiederholten Versuchen zu einem Time-Out („service temporarily down“) der Datenbank führten. Dies deutet darauf hin, dass die Datenbank nicht mehr in der Lage ist den Befehl zu verarbeiten.

Stellungnehmer: Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>ermeldungen kommt [13]. Es wurde daher für das Dossier entschieden die augenscheinlich sensitivere Variante ohne Zuhilfenahme der Wirkstoffcodes zu verwenden.</p> <p>Um die Vollständigkeit der Suche im Studienregister EU-CTR sicherzustellen, wurden die Ergebnisse einer Suchstrategie mit und einer Suchstrategie ohne Verwendung der Wirkstoffcodes verglichen (Recherchedatum: 26.01.2017) [28]. Der Vergleich der beiden Suchen ergab, dass die Suche mit Verwendung der Wirkstoffcodes 20 Treffer mehr produziert als die Suche ohne Wirkstoffcodes. Das Screening dieser 20 zusätzlichen Treffer ergab keine für die Nutzenbewertung von Macitentan relevante Studie.</p> <p><i>Des Weiteren hat der pU in der Strategie für die Suche in PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen nicht die Suchfelder angegeben, die durchsucht worden sind.</i></p> <p>Durch einen Übernahmefehler sind tatsächlich leider die Suchfelder nicht genannt worden. Wir bitten dies zu entschuldigen. Die durchsuchten Suchfelder sind in Abbildung 1 dargestellt.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>Suche nach: <input type="text" value="macitentan"/> in <input type="text" value="Active substance"/></p> <p>ODER <input type="text" value="bosentan"/> in <input type="text" value="Active substance"/></p> <p>ODER <input type="text" value="ambrisentan"/> in <input type="text" value="Active substance"/></p> <p>ODER <input type="text" value="sildenafil"/> in <input type="text" value="Active substance"/></p> <p>ODER <input type="text" value="tadalafil"/> in <input type="text" value="Active substance"/></p> <p>ODER <input type="text" value="riociguat"/> in <input type="text" value="Active substance"/></p> <p>ODER <input type="text" value="treprostinil"/> in <input type="text" value="Active substance"/></p> <p>ODER <input type="text" value="epoprostenol"/> in <input type="text" value="Active substance"/></p> <p>ODER <input type="text" value="iloprost"/> in <input type="text" value="Active substance"/></p> <p>Abbildung 1: Durchsuchte Suchfelder in PharmNet.Bund (Suche am 25.08.2016)</p> <p>Aufgrund der Beschränkungen der Suchmaske von PharmNet.Bund, die nur die Suche in 9 Suchfeldern und keine „AND“- oder „OR“-Verknüpfungen innerhalb der Suchfelder zulässt, war eine gleichzeitige Suche nach Wirkstoffcodes nicht möglich.</p>	
S. 25	<p><u>Aussage des IQWiG</u></p> <p><i>„Entsprechend der Angaben der Fachinformation kann der individuelle Verbrauch von Treprostinil sowohl niedriger als auch deutlich höher liegen. Zudem beachtet der pU nicht die Haltbarkeit der Durchstechflasche nach Anbruch von 30 Tagen, wodurch sich bei der vom pU angenommenen Dosierung ein höherer Verbrauch ergibt.“</i></p>	

Stellungnehmer: Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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><u>Stellungnahme</u></p> <p>Die Fachinformation von Treprostinil (Handelsname: Remodulin®) gibt vor, dass die „Dosis individuell unter ärztlicher Aufsicht auf eine optimale Erhaltungsdosis eingestellt werden“ soll. Vorgegeben ist lediglich die initiale Infusionsrate in Höhe von 1,25 ng/kg/min, die in den ersten vier Wochen der Behandlung schrittweise um 1,25 ng/kg/min pro Woche, anschließend um 2,5 ng/kg/min gesteigert werden soll [29].</p> <p>Weitere Angaben zur Dosierung liegen nicht vor. Um die Versorgung und den Therapieansatz mit Treprostinil im klinischen Alltag besser nachvollziehen zu können, wurden Experten des Uniklinikums Köln um Gutachten ersucht. Sie beschreiben jeweils die Höhe der Arzneimittelkosten, identifizieren und quantifizieren zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie weitere Ressourcenverbräuche, die bei der Gabe von Treprostinil anfallen. Gemäß den Gutachten werden rechnerisch pro Jahr 8,42 Durchstechflaschen (nur Folgejahre) verbraucht. Es resultieren Arzneimittelkosten in Höhe von 181.435,09 Euro pro Jahr [30, 31].</p> <p>Unter Berücksichtigung der Haltbarkeit der Durchstechflaschen von 30 Tagen ergeben sich im Vergleich zur Darstellung im Dossier bzw. zur Darstellung in den Gutachten der Uniklinik Köln deutlich höhere Verbräuche und daraus resultierend höhere Arzneimittelkosten:</p>	<p>Die ausschließlich parenteral zu verabreichenden Prostazyklin-Analoga Treprostinil und Epoprostenol sind zwar für die WHO-/NYHA-Klasse III zugelassen, jedoch wird davon ausgegangen, dass die kontinuierliche, subkutane oder intravenöse Anwendung von Prostazyklin-Analoga in der Regel erst bei einer fortgeschrittenen Krankheit eingesetzt wird, so dass diese Option nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen wird.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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. 27	<p>Tabelle 3: Arzneimittelkosten für Treprostinil</p> <table border="1" data-bbox="293 571 1169 794"> <thead> <tr> <th>Dosierung</th> <th>Jahr 1</th> <th>Jahr 2</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Keine Berücksichtigung der Haltbarkeit (vgl. Dossier)</td> </tr> <tr> <td>laut medizinischer Expertise (Gutachten)</td> <td>151.914,18 €</td> <td>181.435,09 €</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Berücksichtigung der Haltbarkeit</td> </tr> <tr> <td>laut medizinischer Expertise (Gutachten)</td> <td>229.358,98 €</td> <td>268.279,70 €</td> </tr> </tbody> </table> <p>Die standardisierende Betrachtung des IQWiG ist also durchaus zutreffend.</p> <p><u>Aussage des IQWiG</u></p> <p><i>„Bei Anwendung von Epoprostenol und Treprostinil mittels intravenöser Dauerinfusion berücksichtigt der pU stationäre Kosten für die Behandlung einer Sepsis, da diese von den Fachinformationen als Katheter-bedingte Infektion aufgeführt werden. Diese Kosten sind jedoch nicht direkt mit der Anwendung von Epoprostenol bzw. Treprostinil verbunden und daher nicht bei der Kostenberechnung zu berücksichtigen.“</i></p> <p><u>Stellungnahme</u></p> <p>Die Fachinformation von Epoprostenol (Handelsname: Epoprostenol-Rotexmedica oder Veletri®) beschreibt die Sepsis oder Septikämien als häufige Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit dem</p>	Dosierung	Jahr 1	Jahr 2	Keine Berücksichtigung der Haltbarkeit (vgl. Dossier)			laut medizinischer Expertise (Gutachten)	151.914,18 €	181.435,09 €	Berücksichtigung der Haltbarkeit			laut medizinischer Expertise (Gutachten)	229.358,98 €	268.279,70 €	<p>Die ausschließlich parenteral zu verabreichenden Prostazyklin-Analoga Treprostinil und Epoprostenol sind zwar für die WHO-/NYHA-Klasse III zugelassen, jedoch wird davon ausgegan-</p>
Dosierung	Jahr 1	Jahr 2															
Keine Berücksichtigung der Haltbarkeit (vgl. Dossier)																	
laut medizinischer Expertise (Gutachten)	151.914,18 €	181.435,09 €															
Berücksichtigung der Haltbarkeit																	
laut medizinischer Expertise (Gutachten)	229.358,98 €	268.279,70 €															

Stellungnehmer: Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>Verabreichungssystem auftreten können [32, 33]. Ebenso wurde die Sepsis nach Angaben der Fachinformation von Treprostinil (Handelsname: Remodulin®) bei Patienten beobachtet, die Remodulin mittels intravenöser Infusion erhalten haben [29].</p> <p>Die Experten der Uniklinik Köln geben darüber hinaus in ihren Gutachten für Epoprostenol und Treprostenil intravenös an, dass kathe-terbedingte Infektionen bzw. eine Sepsis in 10 % (bei Epoprostenol) [34] und in 40 % (bei Treprostinil intravenös mittels externer Pumpe) [30] der Behandlungsfälle auftreten.</p> <p>Die aufgeführten Kosten stehen unmittelbar mit den jeweiligen Ver-abreichungssystemen der Arzneimittel Epoprostenol und Trepros-tenil im Zusammenhang und sind daher bei der Kostenberechnung zu berücksichtigen.</p>	<p>gen, dass die kontinuierliche, subkutane oder intravenöse Anwen-dung von Prostazyklin-Analoga in der Regel erst bei einer fortge-schrittenen Krankheit eingesetzt wird, so dass diese Option nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen wird.</p>
S. 27	<p><u>Aussage des IQWiG</u></p> <p><i>„Für den Verbrauch einer Ampulle mit 2 ml pro Inhalation sind die Angaben zu den Arzneimittelkosten [von Iloprost] (laut pU 69.754,49 € bis 104.631,74 €) plausibel. Unter Zugrundelegung eines Ver-brauchs von einer Ampulle mit 1 ml pro Inhalation ergeben sich je-doch niedrigere Arzneimittelkosten.“</i></p> <p><u>Stellungnahme</u></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss hat im Nutzenbewertungsver-fahren zu Selexipag (Handelsname: Upravi®) bereits rechtsverbind-</p>	<p>Für die Anwendung von Iloprost ist gemäß Fachinformation ein Inha-lator notwendig. In der Fachinformation werden folgende Optionen aufgeführt: HaloLite, Prodose, Venta-Neb-Inhalator sowie das I-Neb-AAD-System. Nur der Venta-Neb-Inhalator sowie das I-Neb-AAD-System sind in der Lauer-Taxe gelistet, allerdings ist ausschließlich für den Venta-Neb-Inhalator eine Preisinformation verfügbar, so dass dieser Inhalator hier exemplarisch aufgeführt wird. Der Inha-lator zum Preis von 1.400 Euro wird einmalig zum Verbleib beim Pati-enten berechnet. Kosten für das Verbrauchsmaterial in Höhe von 889,85 Euro fallen alle 3 Monate an. Die Vertragspreise der jeweili-</p>

Stellungnehmer: Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>lich die Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Iloprost bestimmt (<i>Verfahrensnummer D-236</i>). Die Kosten wurden dabei spezifisch für die Verwendung mit dem Venta-Neb-Inhalator dargestellt. Folglich erfolgte die Berechnung auf Basis des für den Venta-Neb-Inhalator vorgegebenen Verbrauchs in Höhe von 2 ml pro Einzelinhalation. Das Ergebnis sind Arzneimittelkosten in Höhe von 69.754,49€ bis 104.631,74€ zuzüglich der Kosten für den Venta-Neb-Inhalator und das Verbrauchsmaterial in Höhe von insgesamt 4.959,40 € [35].</p>	<p>gen Kassen können hiervon abweichen. Bezogen auf ein Jahr belaufen sich die Kosten für das Verbrauchsmaterial auf 3.559,40 Euro. Insgesamt ergeben sich damit für den Inhalator und das Verbrauchsmaterial 4.959,40 Euro für das erste Jahr. In den darauffolgenden Jahren fallen nur noch Kosten für das Verbrauchsmaterial an.</p>
	<p><u>Aussage des IQWiG</u></p> <p><i>„Bei der Studie SERAPHIN handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde 3-armige Studie zum Vergleich von Macitentan (3mg bzw. 10mg) mit Placebo. Es wurden Erwachsene und Kinder (≥ 12 Jahre) mit symptomatischer PAH der WHO-Funktionsklassen II bis IV eingeschlossen. Macitentan ist gemäß Fachinformation jedoch ausschließlich für erwachsene Patienten mit PAH der WHO-Funktionsklassen II und III zugelassen [10], sodass möglicherweise einzelne Patienten nicht zulassungsgemäß behandelt wurden. Dies betrifft jedoch nur 2,7% (< 18 Jahren) bzw. 1,9% (WHO-Funktionsklasse IV) der Studienteilnehmer.“</i></p> <p><u>Stellungnahme</u></p>	

Stellungnehmer: Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>Das letztlich zugelassene Anwendungsgebiet eines Arzneimittels richtet sich zentral danach, welche Patientengruppen in den pivotalen Zulassungsstudien in welchem Umfang repräsentiert sind (und ob für diese Patientengruppen ein positives Nutzen-/Risiko-Verhältnis vorliegt). Im Gegensatz dazu orientieren sich die Ein- und Ausschlusskriterien der pivotalen Zulassungsstudien noch am angestrebten Anwendungsgebiet. Im Idealfall stimmen angestrebtes Anwendungsgebiet und später zugelassenes Anwendungsgebiet vollständig überein. In manchen Fällen ist es aber so, dass einzelne Subpopulationen (z. B. nach Schweregrad oder nach Alter) nicht in ausreichender Zahl für die Zulassungsstudie rekrutiert werden können. Als Folge davon liegen dann keine ausreichenden Daten für diese Subpopulationen vor, so dass sie von den Zulassungsbehörden für das zugelassene Anwendungsgebiet nicht berücksichtigt werden können.</p> <p>Bei Macitentan war dies in der pivotalen Zulassungsstudie SERAPHIN für die Subpopulation der Kinder und Jugendlichen und der Patienten mit einer WHO-/NYHA-Klasse von IV der Fall. Insofern wurden beide Populationen nicht in das zugelassene Anwendungsgebiet von Macitentan eingeschlossen.</p> <p>Da das Anwendungsgebiet von Macitentan aber wie oben erklärt das Resultat der Zulassungsstudie ist und nicht umgekehrt, ist es dennoch falsch zu sagen, dass die in SERAPHIN eingeschlossenen Patienten unter 18 Jahren oder mit WHO-/NYHA-Klasse IV nicht gemäß</p>	<p>Bei der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Studie SERAPHIN handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde 3-armige Studie zum Vergleich von Macitentan (3 mg bzw. 10 mg) mit Placebo.</p> <p>Es wurden Erwachsene und Jugendliche (≥ 12 Jahre; 2,7 % der Studienpopulation) mit symptomatischer PAH der WHO-FC II bis IV eingeschlossen. Davon war der überwiegende Teil der Patienten in Funktionsklassen II und III (98,1 %). Insgesamt wurden 742 Patienten randomisiert und einer Behandlung mit Macitentan 3 mg (250 Patienten), Macitentan 10 mg (242 Patienten) oder Placebo (250 Patienten) zugeteilt.</p>

Stellungnehmer: Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
	der Zulassung behandelt worden waren, denn zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie war Macitentan noch nicht zugelassen und damit die letztliche Zulassung auch nicht bekannt.	
	<p><u>Aussage des IQWiG</u></p> <p>„Die Berechnung der Untergrenze basiert auf Zahlen des COMPERA-Registers, die im Dossier zu Selexipag ebenfalls herangezogen wurden [24]. Diese lassen sich jedoch dem angehängten Analysebericht des COMPERA-Registers nicht entnehmen, der auf dem Datenstand vom 02.08.2015 beruht.“</p> <p><u>Stellungnahme</u></p> <p>Fälschlicherweise wurde dem Dossier von Macitentan tatsächlich eine vorherige, noch fehlerbehaftete Version des COMPERA-Analyse-Berichts beigelegt. Wir bitten dies zu entschuldigen.</p> <p>Die korrekte Version ist der Stellungnahme angehängt [36]. Sie entspricht der, die auch bereits im Nutzendossier von Selexipag zitiert wurde.</p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Die im Dossier zu Macitentan vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene Spanne ist mit erheblichen Unsicherheiten behaftet. Der G-BA legt dem Beschluss die im Beschluss zur Nutzenbewertung von Macitentan vom 17. Juli 2014 angegebenen Patientenzahlen zugrunde. Da bei der vorliegenden Erkrankung insgesamt von einer stabilen Prävalenz in der Bevölkerung auszugehen ist, kann angenommen werden, dass sich die Anzahl der Patienten im Anwendungsgebiet nicht grundlegend verändert hat. Bei der Spanne im Beschluss handelt es sich sowohl in Bezug auf die Unter- als auch auf die Obergrenze wahrscheinlich um eine Überschätzung. Eine präzisere Angabe der Anzahl der Patienten ist aufgrund fehlender Daten nicht möglich. Auch aus Gründen der Konsistenz zu den vorausgegangenen Beschlüssen wird die angegebene Spanne als sachgerecht erachtet.</p>

Literaturverzeichnis

Neben den untenstehend angegebenen Referenzen wurden auch das Nutzendossier von Macitentan (Opsumit®) und die dort zitierten Studienberichte zur Zulassung von Macitentan als Quellen herangezogen. Aufgrund der Größe der entsprechenden Dateien und der Tatsache, dass die genannten Dokumente dem G-BA bereits vorliegen, wurde auf eine erneute Über-sendung verzichtet.

Aus dem folgenden Literaturverzeichnis handelt es sich bei den Referenzen **3, 5 und 17** um Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse. Actelion bittet um entsprechende Berücksichtigung die-ser Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse im Stellungnahmeverfahren. Die entsprechenden Volltexte der betroffenen Referenzen sind zusätzlich mit dem Kürzel "_BG" gekennzeichnet.

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2017): Macitentan (pulmonal arterielle Hypertonie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 16.01.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1723/2016-10-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Macitentan_D-260.pdf.
2. Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH (2013): Opsumit® 10 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: August 2015 [Zugriff: 16.01.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. Actelion Pharmaceuticals Ltd (2015): GRIPHON-Studie - Analyse der Zeit bis zum Tod von Monat 6 bis zum Studienschluss: Landmark-Analyse (Selexipag- und Placebo-Gruppe wurden zusammengefasst) der Kaplan-Meier-Schätzer nach Auftreten oder Nicht-Auftreten eines CEC-bestätigten Morbiditätsereignisses als erstes Ereignis vor Monat 6. Post-hoc-Analyse. VERTRAULICH.
4. Frost AE, Badesch DB, Miller DP, Benza RL, Meltzer LA, McGoon MD (2013): Evaluation of the predictive value of a clinical worsening definition using 2-year outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension: a REVEAL Registry analysis. Chest; 144(5):1521-9.
5. IMS Health (2016): IMS® LRx - Source of Business: PAH v2.7 11/2016, Reiter: Combi_Detail, Auswertung zu Arzneimittelverordnungen in der PAH. VERTRAULICH.
6. McLaughlin V, Channick RN, Ghofrani HA, Lemarie JC, Naeije R, Packer M, et al. (2015): Bosentan added to sildenafil therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. The European respiratory journal; 46(2):405-13.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (2013): Tragende Gründe zum 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 - Dapagliflozin. [Zugriff: 18.01.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2355/2013-06-06_AM-RL-XII_Dapagliflozin_TrG.pdf.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2013): Dapagliflozin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 18.01.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-207/Dapagliflozin_Nutzenbewertung_IQWiG-35a.pdf.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (2016): Tragende Gründe zum 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 - Crizotinib. [Zugriff: 18.01.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4106/2016-12-15_AM-RL-XII_Crizotinib_D-240_TrG.pdf.
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2016): Crizotinib (NSCLC) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung). [Zugriff:

- 18.01.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1604/2016-07-01_Nutzenbewertung-%20IQWiG_Crizotinib_D-240.pdf.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (2015): Tragende Gründe zum 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 - Acridiniumbromid/Formoterol. [Zugriff: 18.01.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3276/2015-07-16_AM-RL-XII_Acridiniumbromid-Formoterol_2015-02-01-D-155_TrG.pdf.
 12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2015): Acridiniumbromid/Formoterol – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 18.01.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-767/2015-05-04_Nutzenbewertung-IQWiG_A15-06_Acridiniumbromid-Formoterol.pdf.
 13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2016): Allgemeine Methoden - Entwurf für Version 5 vom 07.12.2016. [Zugriff: 19.01.2017]. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Entwurf-fuer-Version-5_final.pdf.
 14. QuintilesIMS (2017): Marktanteil PAH-spezifischer Arzneimittel in Deutschland, Frankreich, Italien, Spanien, Vereinigtem Königreich, Kanada und Australien. Angabe in Standardeinheiten. Datenstand: November 2016.
 15. EMA (2016): European Medicines Agency decision P/0049/2016 of 18 March 2016 on the acceptance of a modification of an agreed paediatric investigation plan for macitentan (Opsumit) (EMA-001032-PIP01-10-M02) in accordance with Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council. [Zugriff: 24.01.2017]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/PIP_decision/WC500205319.pdf.
 16. Actelion (2016): AC-055-312 - A Study to Find Out Whether the Medicine Macitentan Works in Children With Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) (NCT02932410). Stand des Eintrags: 12.10.2016. [Zugriff: 24.01.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02932410>
 17. Actelion (2016): Protocol AC-055-312 - TOMORROW: pediatric use Of Macitentan to delay disease progression in PAH Worldwide - Studienprotokoll, Version 2. VERTRAULICH.
 18. Gemeinsamer Bundesausschuss (2016): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2015-B-141. Wirkstoff: Macitentan.
 19. Gemeinsamer Bundesausschuss (2015): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2015-B-021. Wirkstoff: Selexipag.
 20. Gemeinsamer Bundesausschuss (2016): Beratungsanforderung 2015-B-021 / Formale Vorprüfung auf Vollständigkeit gemäß 5. Kapitel § 11 Abs. 2 VerfO - Dossier vom 09.05.2016. Selexipag zur Behandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie. Abweichung des Anwendungsgebiets der Positive Opinion von dem der Beratungsanforderung: Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.
 21. Gemeinsamer Bundesausschuss (2016): Macitentan (Opsumit). Aufforderung zur Vorlage eines Dossiers gemäß 5. Kapitel, § 11 Abs. 3 i.V.m. § 12 Satz 1 Nr. 2 VerfO. Schreiben des G-BA vom 29. Juli 2016.
 22. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. (2016): 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint 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: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). European heart journal; 37(1):67-119.
23. Hoepfer MM, Apitz C, Grunig E, Halank M, Ewert R, Kaemmerer H, et al. (2016): [Targeted therapy of pulmonary arterial hypertension: Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2016]. (Gezielte Therapie der pulmonal arteriellen Hypertonie: Empfehlungen der Kölner Konsensuskonferenz 2016.). Deutsche medizinische Wochenschrift; 141(S 01):S33-S41.
 24. Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH (2002): Tracleer® 62,5 mg / 125 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: September 2016 [Zugriff: 26.01.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 25. Higgins J, Green S (2011): Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, Section 6.4.11 Search filters, Box 6.4 c - Cochrane Highly Sensitive Search Strategy 2008 sensitive Ovid. [Zugriff: 25.01.2017]. URL: <http://handbook.cochrane.org/>.
 26. Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH (2017): Dokumentation einer Ergänzungsrecherche in Medline für die Nutzenbewertung von Macitentan (Recherchedatum: 26.01.2017).
 27. Mehta S, Sastry BKS, Souza R, Torbicki A, Ghofrani H-A, Channick RN, et al. (2017): Macitentan Improves Health-Related Quality of Life for Patients With Pulmonary Arterial Hypertension: Results From the Randomized Controlled SERAPHIN Trial. Chest; 151(1):106-18.
 28. Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH (2017): Dokumentation einer Ergänzungsrecherche im Studienregister EU-CTR für die Nutzenbewertung von Macitentan (Recherchedatum: 26.01.2017).
 29. OMT Med GmbH & Co. KG (2012): Remodulin® 10 mg/ml Infusionslösung zur subkutanen Anwendung; Fachinformation. Stand: August 2014 [Zugriff: 25.01.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 30. Uniklinik Köln (2015): Therapie und Versorgung mit Treprostinil intravenös in der Indikation pulmonale arterielle Hypertonie. Gutachten der Uniklinik Köln Klinik I für Innere Medizin.
 31. Uniklinik Köln (2015): Therapie und Versorgung mit Treprostinil subkutan in der Indikation pulmonale arterielle Hypertonie. Gutachten der Uniklinik Köln Klinik I für Innere Medizin.
 32. Panmedica (2011): Epoprostenol-Rotexmedica 1,5 mg; Fachinformation. Stand: Juli 2015 [Zugriff: 25.01.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 33. Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH (2016): Veletri® 0,5 mg/ - 1,5 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: September 2016 [Zugriff: 25.01.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 34. Uniklinik Köln (2015): Therapie und Versorgung mit Epoprostenol in der Indikation pulmonale arterielle Hypertonie. Gutachten der Uniklinik Köln Klinik I für Innere Medizin.
 35. Gemeinsamer Bundesausschuss (2016): Tragende Gründe zum 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 - Selexipag. [Zugriff: 25.01.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4107/2016-12-15_AM-RL-XII_Selexipag_D-236_TrG.pdf.

36. Huscher D, Hoepfer M, Pittrow D (2015): Prävalenz und Inzidenz der PAH - Auswertung der COMPERA-Daten vom 01.11.2015.

5.2 Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH & Co KG

Datum	<< 02.Februar.2017 >>
Stellungnahme zu	<< Macitentan/Opsumit® >>
Stellungnahme von	<< Actelion >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. med. Johannes Hubert Gerards, Dr. med. Anja Hiemeyer, GlaxoSmithKline GmbH & Co KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zur Frage nach der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Falle von Macitentan wird angemerkt, dass es in der SERAPHIN-Studie (Pulido et al., 2013) durchaus zwei Arme gab, aus denen man möglicherweise Daten zwischen Macitentan in Mono- bzw. Kombinationstherapie und einer Behandlung mit einem PDE5-Inhibitor alleine, in diesem Fall meist Sildenafil, herauslesen und damit auch vergleichen könnte. Wenn man die Gruppengrößen des 10 mg Macitentan-Studienarmes und die der „Placebo“-Gruppe (wo sich ja eine ganze Reihe von bereits vorbehandelten Patienten befanden) zusammenfasst, kommt man auf immerhin über 500 Patienten, so dass auch seitens der Statistik vertretbare Aussagen über einen Zusatznutzen von Macitentan gemacht werden könnten. Eine solche post hoc Analyse sähe dann folgendermaßen aus: Macitentan 10 mg Mono versus Macitentan 10 mg+PDE5-Inhibitor versus PDE5-Inhibitor Mono versus Placebo - es kämen also insgesamt 4 Gruppen zustande.</p>	<p>Während 36,3 % der in die Studie eingeschlossenen Patienten zu Studienbeginn keine PAH-spezifische Medikation erhielten, waren 63,7 % der Patienten mit einer PAH-spezifischen Therapie vorbehandelt (überwiegend Sildenafil-Monotherapie [57,6 %]). Vom Einsatz einer neuen Therapie zur Behandlung der PAH ohne eine dokumentierte Verschlechterung der PAH wurde im Studienverlauf dringend abgeraten.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

5.3 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	01.02.2017
Stellungnahme zu	Macitentan/Opsumit
Stellungnahme von	MSD SHARP&DOHME GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

keine Stellungnahme

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) in der Indikation <i>pulmonal arterielle Hypertonie</i> (PAH) wurde im Fall von Macitentan vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) wie folgt definiert:</p> <p><i>„patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus“ [1].</i></p> <p>Diese wird an vier Bedingungen geknüpft:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es wird vorausgesetzt, dass die Patienten in der vorliegenden Therapiesituation entweder nicht ausreichend auf eine Therapie mit Calciumkanalblocker angesprochen haben oder nicht vasoreaktiv waren. • Es wird davon ausgegangen, dass für therapienaive Patienten eine Kombinationstherapie in der Regel nicht angezeigt ist. • Es wird vorausgesetzt, dass im Interventions- sowie im Vergleichsarm vergleichbare Therapieregime eingesetzt werden. 	<p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie sollen bevorzugt Therapien herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist. Es liegen drei Beschlüsse zur Nutzenbewertung des G-BA gemäß § 35a SGB V zu den Wirkstoffen Macitentan vom 17. Juli 2014, Riociguat vom 16. Oktober 2014 (beides Orphan Drugs) und Selexipag vom 15. Dezember 2016 vor.</p> <p>Im Ergebnis der Nutzenbewertungen wurde im Beschluss vom 17. Juli 2014 zu Macitentan zur Behandlung erwachsener Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) der funktionellen WHO-/NYHA-Klassen (WHO-FC) II bis III als Monotherapie oder in Kombination ein geringer Zusatznutzen festgestellt. Für Riociguat zur Behandlung erwachsener Patienten der WHO-FC II bis III mit PAH zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit wurde im Beschluss vom 16. Oktober 2014 gleichfalls ein geringer Zusatznutzen</p>

Stellungnehmer: MSD

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
	<ul style="list-style-type: none"> Der Wirkstoff Riociguat wird aufgrund der bisher kurzen Marktverfügbarkeit nicht als in der praktischen Anwendung bewährt angesehen und ist von der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausgenommen [2]. <p><u>Ad: „Es wird davon ausgegangen, dass für therapienaive Patienten eine Kombinationstherapie in der Regel nicht angezeigt ist“</u> <u>Hierzu führt MSD aus:</u></p> <p>Die europäische Leitlinie der European Society of Cardiology/European Respiratory Society (ESC/ERS) für pulmonale Hypertonie (PH) empfiehlt bei niedrigem und intermediärem Risiko, bezogen auf die 1-Jahres Mortalität, eine initiale Monotherapie oder initiale Kombinationstherapie mit spezifischen PAH-Arzneimitteln. Bei behandlungsnaiven Patienten mit hohem Risiko empfiehlt die Leitlinie die Berücksichtigung einer initialen Kombinationstherapie unter Einschluss von intravenös zu verabreichenden Prostazyklinen [3].</p> <p>Die Empfehlungen dieser Leitlinie wurden für die typischen Patienten mit PAH im deutschen Versorgungskontext in der Kölner Konsensuskonferenz 2016 bestätigt [4].</p> <p>Aufgrund dieser Empfehlungen ist aus der Sicht von MSD die Bedingung „es wird davon ausgegangen, dass für therapienaive Patienten eine Kombinationstherapie in der Regel nicht angezeigt ist“ zu streichen.</p>	<p>festgestellt. Für Selexipag zur Behandlung der PAH bei erwachsenen Patienten der WHO-FC II bis III entweder als Kombinationstherapie oder als Monotherapie wurde im Beschluss am 15. Dezember 2016 kein Zusatznutzen festgestellt.</p> <p>Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet wurde durch eine Recherche nach systematischen Übersichtsarbeiten und Leitlinien abgebildet.</p> <p>Eine Standardtherapie für die angestrebte Behandlungssituation lässt sich aus der verfügbaren Evidenz nicht ableiten. Vielmehr sollen die Patienten abhängig von den Vor-therapien und dem jeweiligen Gesundheitszustand patientenindividuell optimiert behandelt werden. Die Vergleichstherapie besteht aus einer Therapie nach Maßgabe des Arztes bei gegebener Auswahlmöglichkeit aus verschiedenen medikamentösen Behandlungsoptionen. Diese Optionen umfassen auch eine Dosisoptimierung der bestehenden Therapie, sofern diese noch angezeigt ist, oder einen Wirkstoffwechsel, sofern sinnvoll oder auch Kombinationstherapien der verschiedenen Wirkstoffe, wenn zugelassen und angezeigt. Die Formulierung „patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie“ bedeutet, dass der Arzt aus einer Reihe von zugelassenen medikamentösen Therapieoptionen die geeignete Therapie für den einzelnen Patienten, unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus, auswählen kann.</p>

Stellungnehmer: MSD

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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><u>Ad: „Es wird vorausgesetzt, dass im Interventions- sowie im Vergleichsarm vergleichbare Therapieregime eingesetzt werden“</u></p> <p><u>Hierzu führt das IQWiG aus:</u></p> <p>„Die Tatsache, dass der Arzt sich patientenindividuell frei für eine Therapie bzw. ein Therapieregime entscheiden kann, entspricht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und ist in einer potenziell relevanten Studie anzustreben. [...] Die Tatsache, dass ein patientenindividueller Vergleich auch bedeuten kann, dass einige Patienten eine Monotherapie und andere Patienten eine Kombinationstherapie erhalten, stellt ebenfalls keine Limitation einer potenziellen Studie dar. Im Gegenteil impliziert eine patientenindividuell optimierte Therapie sogar, dass der Arzt sich frei für alle verfügbaren Arzneimittel(kombinationen) entscheiden kann“ [2].</p> <p><u>Hierzu führt MSD aus:</u></p> <p>MSD schließt sich den Ausführungen des IQWiGs an, welche allerdings in der Konsequenz bedeuten können, dass die im Interventions- und Vergleichsarm eingesetzten Therapieregime im Laufe der Studie in dem Maße immer ungleicher werden können, in welchem</p>	<p>Die ausschließlich parenteral zu verabreichenden Prostazyklin-Analoga Treprostinil und Epoprostenol sind zwar für die WHO-/NYHA-Klasse III zugelassen, jedoch wird davon ausgegangen, dass die kontinuierliche, subkutane oder intravenöse Anwendung von Prostazyklin-Analoga in der Regel erst bei einer fortgeschrittenen Krankheit eingesetzt wird, so dass diese Option nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen wird.</p> <p>Riociguat ist, anders als Selexipag, inzwischen in der praktischen Anwendung bewährt. Zu Selexipag zeigten sich zudem Sicherheitsbedenken, die noch nicht abschließend geklärt sind und derzeit in einem PRAC Verfahren bei der EMA untersucht werden, so dass Selexipag nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen wird.</p>

Stellungnehmer: MSD

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>im Interventionsarm die klinischen Effekte der Intervention Raum greifen.</p> <p>Insofern ist aus der Sicht von MSD von dem Kriterium, dass im Interventions- sowie im Vergleichsarm vergleichbare Therapie-regime eingesetzt werden, unbedingt Abstand zu nehmen.</p> <p><u>Ad: „Der Wirkstoff Riociguat wird aufgrund der bisher kurzen Marktverfügbarkeit nicht als in der praktischen Anwendung bewährt angesehen und ist von der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausgenommen“</u></p> <p><u>Hierzu führt MSD aus:</u></p> <p>Riociguat wurde am 27. März 2014 von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) unter anderem zur Behandlung der seltenen Erkrankung PAH zugelassen und ist seit dem 01. Mai 2014, mit Listung in der Lauer-Taxe, in Deutschland erhältlich [5]. Macitentan, zur Behandlung der PAH, wurde zum 01. Februar 2014 in die Lauer-Taxe aufgenommen und das Nutzenbewertungsverfahren das erste Mal eröffnet [6]. Damit ist die Marktverfügbarkeit von Macitentan und Riociguat vergleichbar und ein einseitiger Ausschluss Riociguats auf Basis der Marktverfügbarkeit nicht nachvollziehbar.</p>	

Stellungnehmer: MSD

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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><u>Nutzenbewertung zu Selexipag</u></p> <p>Diese Haltung wird durch das Vorgehen des G-BA in der frühen Nutzenbewertung zu Selexipag, ebenso zur Behandlung der PAH zugelassen, gestützt. Im Fall von Selexipag wird zum einen Macitentan nicht aus der gleichlautenden zVT-Definition („patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus“) exkludiert [7], zum anderen wird nach initialem Ausschluss von Riociguat, bei gleicher Rechtfertigung wie im hier diskutierten Fall von Macitentan, die Wiederaufnahme durch den G-BA in einem Schreiben an Actelion Pharma vom 13. Juni 2016 mitgeteilt. Diese kurzfristige Änderung der zVT-Komponenten wurde in der mündlichen Anhörung zu Selexipag am 15. Oktober 2016 von Herrn Prof. Hecken bestätigt: „Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bevor ich in der Rednerliste weitergehe, kurze Nachfrage: Was ist mit Riociguat? Das ist am Ende noch in die zVT aufgenommen worden. Zuerst hatten wir ja gesagt, „ohne“, dann am Ende „mit.“ [8].</p> <p><u>Praktische Anwendung</u></p> <p>Riociguat wurde von der EMA 27. März 2014 neben der PAH auch zur Behandlung der seltenen Erkrankung <i>chronisch thromboembolische arterielle Hypertonie</i> (CTEPH) zugelassen. In dieser Indikation ist Riociguat die einzige zugelassene Therapie für Patienten, die</p>	

Stellungnehmer: MSD

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>nicht mittels pulmonaler Endarteriektomie (PEA) operativ behandelt werden können [9]. Das breitere Anwendungsgebiet und die tatsächliche Anwendung in der medizinischen Praxis in beiden Indikationen widersprechen der Aussage des G-BA bzw. IQWiG, dass Riociguat sich in der praktischen Anwendung noch nicht bewährt hat.</p> <p>Auch von der klinischen Seite betrachtet ist klarzustellen, dass Riociguat eine wichtige Rolle in der deutschen täglichen Praxis im PAH/CTEPH Bereich spielt. Dies lässt sich aus der Empfehlung eines spezifizierten Einsatzes von Riociguat in den Europäischen Leitlinien zur Diagnostik und Behandlung von PH ableiten [3]. Diese Empfehlung wird zum einen durch Daten der offenen Fortsetzungsstudie (PATENT-2) der Zulassungsstudie PATENT-1, zum anderen durch die ersten Ergebnisse des EXPERT (EXPosurE Registry RiociguaT in Patients With Pulmonary Hypertension)-Registers gestützt [10].</p> <p><u>ESC/ERS-Leitlinie</u></p> <p>Die Leitlinien empfehlen die Anwendung von Riociguat bei PAH der WHO-Funktionsklassen (FK) II und III mit Empfehlungsgrad I - Definition: Nachweis und/oder Übereinkunft, dass die betreffende Therapie oder das Verfahren hilfreich, nützlich und effektiv ist- und mit ei-</p>	

Stellungnehmer: MSD

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>nem Evidenzniveau B -Definition: Daten stammen aus einer randomisierten klinischen Studie oder großen nicht randomisierten Studien.</p> <p>Die Empfehlung als Kombinationspartner zu einer vorausgehend gestarteten Monotherapie (sequenzielle Kombinationstherapie): zusätzlich zu Bosentan bei PAH der WHO-FK II und III mit Empfehlungsgrad I und einem Evidenzgrad B.</p> <p>Durch die Empfehlung der PAH-spezifischen Behandlung mit Riociguat in der europäischen S3-Leitlinie, ist der hohe Stellenwert in der Medizin klar ersichtlich.</p> <p><u>EXPERT-Register (Real-World Einsatz von Riociguat)</u></p> <p>In einer Zwischenanalyse wurden Daten, die bis 25. Januar 2016 vorlagen, untersucht.</p> <p>Der Beobachtungszeitraum einer Behandlung mit Riociguat betrug in EXPERT 126 (0–509) Tage zur Zwischenauswertung. Einige Patienten waren vor Aufnahme in EXPERT schon mit Riociguat vorbehandelt (6,7 [0,2–89,5] Monate). 77,3 % der Patienten waren mit Riociguat vorbehandelt. 77 % (263/340) wurden mit einer Erhaltungsdosis von 2–2,5 mg 3 mal täglich zu Beginn behandelt. Im weiteren Verlauf änderte sich an der Dosierung wenig. Die Sicherheitsdaten in EXPERT sind konsistent mit dem bereits bekannten Sicherheitsprofil [11].</p>	

Stellungnehmer: MSD

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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><u>PATENT-2-Studie</u></p> <p>Bei Datenschluss der PATENT-1-Studie entschieden sich 69 % der Patienten in die PATENT-2-Studie überzugehen (n=396). 4 % (n=13) waren bereits auf kommerzielles Riociguat umgestellt und beendeten damit ihre Teilnahme an PATENT-2. Die mediane Behandlungsdauer betrug 139 Wochen (0–244 Wochen) mit einer Gesamtexpositionsdauer von 1025 Patientenjahren. Zu Beginn waren 12 Patienten (3 %) der WHO Funktionsklasse I, 169 (43 %) der WHO Funktionsklasse II, 212 (54 %) der WHO Funktionsklasse III und 2 (1 %) der WHO Funktionsklasse IV zugeordnet. Nach einem Jahr (n=363) betrug die Zuordnung: 31 (9 %) WHO Funktionsklasse I, 221 (61 %) WHO Funktionsklasse II, 103 (28%) WHO Funktionsklasse III und 8 WHO Funktionsklasse IV (2 %). Nach 2 Jahren (n=306) hatten sich 100 Patienten (33 %) im Vergleich zu Beginn verbessert, 179 (58 %) stabilisiert und 27 (9 %) verschlechtert. Die Verbesserungen waren bei den vorher nicht behandelten und den vorbehandelten Patienten ähnlich. 50 von 396 Patienten (13 %) sind im Verlauf der PATENT 2 Studie verstorben, so dass die geschätzt Überlebensrate 97 % (95 %-KI: 95–98) nach einem Jahr und 93 % (95%-KI: 90–95) nach zwei Jahren betrug. Bei einer worst-case Betrachtung unter der Annahme, dass alle drop-out Patienten verstorben wären, würden die Überlebensraten nach einem und zwei Jahren 91 % (95%-KI: 87–93) und 83 % (95%-KI: 79–87) betragen [12].</p>	

Stellungnehmer: MSD

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>Eine patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus OHNE Riociguat ist daher aus Sicht von MSD in sich widersprüchlich. Im Gegenteil: Ohne die Option Riociguat wäre die Therapie nicht patientenindividuell optimierbar.</p>	
	<p>2. <u>Mindeststudiendauer in der Indikation PAH</u></p> <p><u>Das IQWiG führt aus:</u> „Die Bewertung soll auf Basis von RCT unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte erfolgen. Die Studiendauer soll mindestens 6 Monate betragen. Der Fragestellung und den Einschlusskriterien des pU wird gefolgt“ [2].</p> <p><u>Hierzu führt MSD aus:</u> Die Forderung der EMA zur Studienlänge in der Indikation PAH ist abhängig von dem betrachteten primären Endpunkt. Handelt es sich um Studien, die primär auf die Belastbarkeit die Patienten ausgerich-</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: MSD

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>tet sind, liegt die empfohlene Studiendauer bei drei bis sechs Monaten. Bei einem Nachweis der Verzögerung der klinischen Verschlechterung sind Studien von mindestens sechs Monaten in der Regel nötig [13]. Damit ist die generelle Festsetzung von sechs Monaten Mindeststudiendauer in der Indikation PAH nicht angebracht. Bei der Festsetzung des Kriteriums Studiendauer hat eine differenzierte Betrachtung des verfolgten primären Studienziels zu erfolgen. Im Falle des 6MWD - Bewertung der Belastbarkeit des Patienten - sollte die geforderte Mindeststudiendauer daher 12 Wochen betragen.</p> <p>Die Langzeitbeobachtung von Riociguat bestätigt dies in den Studien PATENT-1 und PATENT-2. Die innerhalb von 12 Wochen erzielte Besserung hinsichtlich der 6 MWD bleibt bei den Patienten auf einem stabilen hohen Niveau, auch über eine längere Studiendauer [14, 15].</p>	

Literaturverzeichnis

1. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/266/#tab/zweckmaessige-vergleichstherapie> – Abgerufen am 27.01.2017.
2. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1723/2016-10-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Macitentan_D-260.pdf - Abgerufen am 27.01.2017.
3. Nazzareno G, Humbert M, Vachiery JL et al.: 2015 ESC / ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint 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 Heart J* 2016; 37: 67–119.
4. Hoepfer MM, Apitz C, Grünig E et al.: Gezielte Therapie der pulmonal arteriellen Hypertonie. *Dtsch Med Wochenschr* 2016; 141: S33–S41.
5. <http://www2.lauer-fischer.de/home/> - Abgerufen am 27.01.2017.
6. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/101/> - Abgerufen am 27.01.2017.
7. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2803/2016-12-15_AM-RL-XII_Selexipag_D-236_BAnz.pdf - Abgerufen am 27.01.2017.
8. https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-241/2016-10-24_Wortprotokoll_Selexipag_D-236.pdf - Abgerufen am 27.01.2017.
9. MSD 2016: Fachinformation zum Wirkstoff Riociguat (Adempas®) – Stand Juli 2016.
10. Rubin JR, Nazzareno G, Grimminger F et al.: Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a long-term extension study (PATENT-2). *Eur Respir J* 2015; 0: 1–11.
11. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02092818?term=%22EXPERT%22+AND+%22hypertension%22&rank=1> – Abgerufen am 27.02.2017.
12. Gall H, Ghofrani HA, Hoepfer MM et al.: Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Real-life data from the EXPERT registry. Poster presented at the ATS International Conference, May 13–18, 2016, San Francisco, California.
13. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/12/WC500016686.pdf - Abgerufen am 27.01.2017.
14. Ghofrani HA, Grimminger F, Grünig E et al.: Predictors of long-term outcomes in patients treated with riociguat for pulmonary arterial hypertension: data from the PATENT-2 open-label, randomised, long-term extension trial. *Lancet Respir Med* 2016; published online April 8.
15. Ghofrani HA, Nazzareno G, Grimminger F et al.: Riociguat for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2013;369:330-40.

5.4 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.

Datum	06. Februar 2017
Stellungnahme zu	Macitentan/ Opsumit®
Stellungnahme von	<i>Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V.</i> <i>Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V.

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Einleitung</p> <p>Die Autoren nehmen nachfolgend als Repräsentanten der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK) sowie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP) Stellung zu der am 09.01.2017 veröffentlichten Bewertung von Macitentan durch das IQWiG.</p>	
<p>2. Nutzenbewertung durch das IQWiG</p> <p>Anders als der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in seiner ursprünglichen Einschätzung 2014 verneint das IQWiG in seiner Dossierbewertung vom 09.01.2017 einen therapeutischen Zusatznutzen von Macitentan. Als Begründung für die unterschiedliche Bewertung wird angeführt, dass Macitentan 2014 einen Orphan-Drug Status hatte, so dass keine zweckmäßige Vergleichstherapie durch den G-BA festgelegt wurde. Stattdessen erfolgte 2014 eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens ausschließlich auf Grundlage der Zulassungsstudien, unabhängig von der Zweckmäßigkeit der in der Zulassungsstudie festgelegten Vergleichstherapie (s.a. Seite 6 der IQWiG-Bewertung vom 09.01.2017).</p>	<p>Übersteigt der Umsatz eines Arzneimittels für seltene Leiden mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro, hat der pharmazeutische Unternehmer innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss Nachweise nach § 5 Absatz 1 bis 6 zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.</p>
<p>Die jetzt vorliegende Neubewertung wurde erforderlich, nachdem das Verordnungsvolumen von Macitentan die Orphan-Drug-Grenze überschritten hat. Damit ändern sich Bewertungskriterien und Zuständigkeit, so dass das erneute Bewertungsverfahren nun vom IQWiG durchgeführt wurde. Die Bewertung des Zusatznutzens erfordert nach den Kriterien des IQWiG eine zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>	<p>Übersteigt der Umsatz eines Arzneimittels für seltene Leiden mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro, hat der pharmazeutische Unternehmer innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss Nachweise nach § 5 Absatz 1 bis 6 zu übermitteln und</p>

Stellungnehmer:

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V.

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V.

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>Seiner aktuellen Bewertung legte das IQWiG folgende Definition einer zweckmäßigen Vergleichstherapie zugrunde: „patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus“. Ausgehend von dieser Definition kommt das IQWiG zu der Schlussfolgerung, dass für Macitentan keine zweckmäßige Vergleichstherapie vorliegt, da die zulassungsrelevante Studie (SERAPHIN) Placebo-kontrolliert durchgeführt wurde. Das IQWiG argumentiert mehrfach, dass ein direkter Vergleich mit anderen zugelassenen Therapien möglich gewesen wäre, ohne dies näher zu begründen. Als einziges Argument bringt das IQWiG vor, dass die Fa. Actelion, der Hersteller von Macitentan, derzeit eine pädiatrische Studie vorbereitet, in der Macitentan gegen etablierte Therapien getestet wird.</p>	<p>Zu der Möglichkeit der Durchführung einer aktiv kontrollierten und verblindeten Studie erläutert der pharmazeutische Unternehmer, dass der erwartete Gruppenunterschied von Macitentan im Vergleich zu einer aktiven Kontrolle zu einer sehr großen notwendigen Fallzahl (ca. 3000 Patienten) einer solchen Studie führt. Die Fallzahlschätzung weist daraufhin, dass der pharmazeutische Unternehmer selbst von einem kleinen Gruppenunterschied in einem aktiven Vergleich ausgeht.</p>
	<p>Auf dieser pauschalen und völlig unzureichend begründeten Bewertung gründet das IQWiG im Wesentlichen seine Entscheidung. Danach findet keine ernsthafte wissenschaftliche Auseinandersetzung mit dem klinischen Zusatznutzen von Macitentan mehr statt. Das IQWiG dokumentiert auf diese Weise, dass das gewählte Bewertungsverfahren für seltene Erkrankungen ungeeignet ist, und dass es wenig sinnvoll ist, den Orphan Drug Status anhand finanzieller Umsätzen zu definieren.</p>	<p>Übersteigt der Umsatz eines Arzneimittels für seltene Leiden mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro, hat der pharmazeutische Unternehmer innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss Nachweise nach § 5 Absatz 1 bis 6 zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.</p>

Stellungnehmer:

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V.

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>In Deutschland sind derzeit 10 Präparate für die medikamentöse Therapie der PAH zugelassen. Sämtliche Substanzen wurden in randomisierten Studien gegen Placebo getestet. Bisher gab es weltweit keine Zulassungsstudie im Feld der PAH, die eine aktive Vergleichstherapie gehabt hätte. Dies ist der Seltenheit der Erkrankung geschuldet, die Kopf-an-Kopf-Vergleichsstudien praktisch undurchführbar macht. Eine adäquat auf Überlegenheit gepowerte Studie mit einem aktiven Komparator würde Fallzahlen erfordern, wie es sie bei PAH-Studien noch nicht gegeben hat. Unter Annahme der Ergebnisse von SERAPHIN und COMPASS-2 (s.u.), hätte eine vergleichende Studie Macitentan versus Bosentan bei 80% power und 10% drop out Rate eine Fallzahl von n=1.954 Patienten, also nahezu das Doppelte der bislang größten Studie im Feld. Die internationalen Zulassungsbehörden (FDA, EMA) teilen diese Sichtweise und haben derartige Studien noch nie verlangt, nicht einmal für Medikamente aus einer bereits zugelassenen Substanzklasse. Das IQWiG fordert somit eine Studie die als nicht durchführbar angesehen wird und die es folgerichtig bisher nicht gegeben hat. Die Verfasser dieser Stellungnahme halten dieses Vorgehen für fragwürdig, zumal das IQWiG keine nachvollziehbare Begründung vorliegt, warum es derartige Studien für machbar hält. Aus Sicht der Verfasser übersieht die Beurteilung des IQWiG an dieser Stelle die klinische Realität.</p>	<p>Zu der Möglichkeit der Durchführung einer aktiv kontrollierten und verblindeten Studie erläutert der pharmazeutische Unternehmer, dass der erwartete Gruppenunterschied von Macitentan im Vergleich zu einer aktiven Kontrolle zu einer sehr großen notwendigen Fallzahl (ca. 3000 Patienten) einer solchen Studie führt. Die Fallzahlschätzung weist daraufhin, dass der pharmazeutische Unternehmer selbst von einem kleinen Gruppenunterschied in einem aktiven Vergleich ausgeht.</p>

Stellungnehmer:

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V.

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>Dies gilt insbesondere für den Verweis auf die geplante pädiatrische Studie zu Macitentan (TOMORROW, NCT NCT02932410). Diese Studie ist zum aktuellen Zeitpunkt (Stand 21.01.2017) noch nicht aktiv und die Vergleichsgruppe nicht abschließend definiert, sondern Gegenstand von Verhandlungen mit den Zulassungsbörden. So ist u.a. noch unklar, ob andere Endothelin-Rezeptor-Antagonisten Vergleichstherapie sein können. Außerdem ist zwangsläufig offen, ob ein solches Studiendesign sich am Ende als durchführbar und erfolgreich erweist. Der entsprechende Verweis des IQWiG ist somit nicht haltbar. Da die zentrale Prämisse des IQWiG, also das Nichtvorliegen einer zweckmäßigen Vergleichstherapie, somit gänzlich unbegründet bleibt, wird die gesamte Bewertung des IQWiG hinfällig.</p>	<p>Bei der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Studie SE-RAPHIN waren einige Arzneimittel zur Behandlung der PAH in der Studie explizit ausgeschlossen (z. B. ERA, parenterale Prostanoiden) und durften nur bei Verschlechterung der Erkrankung eingesetzt werden. Dabei war der Einsatz von ERA erst nach Absetzen der Studienmedikation erlaubt. Eine Verschlechterung der PAH in Verbindung mit einer neuen Behandlung war zudem als primäres Endpunktereignis definiert.</p>
	<p>3. Zweckmäßige Vergleichstherapie aus Sicht der Verfasser</p> <p>Aus Sicht der Verfasser gibt es mit Bosentan, dem neben Macitentan einzigen anderen zugelassenen dualen Endothelin-Rezeptor-Antagonisten, eine logische und zweckmäßige Vergleichstherapie. Ein Vergleich der zu Bosentan und Macitentan vorliegenden Studiendaten lässt aus klinischer Sicht auch ohne direkte Vergleichsstudien keine vernünftigen Zweifel am Zusatznutzen von Macitentan zu. Dies gilt sowohl für die Effektivität als auch für die Sicherheit beider Substanzen.</p>	<p>Zugelassen im Anwendungsgebiet sind Wirkstoffe folgender Wirkstoffklassen: Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA), u.a. Bosentan oder Ambrisentan, Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitoren (PDE-5-I), u.a. Sildenafil oder Tadalafil, Prostacyclin (IP)-Rezeptors-Agonist (Selexipag), Prostazyklin-Analoga, u.a. Iloprost, Treprostinil, sowie ein Stimulator der löslichen Guanylatcyclase (sGC-S: Riociguat).</p>

Stellungnehmer:

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V.

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
	Auch eine Monotherapie mit PDE5-Inhibitoren wäre als zweckmäßige Vergleichstherapie denkbar, zumal dies die häufigste Therapie der PAH ist und somit offensichtlich nach Maßgabe vieler Ärzte die „patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie“ darstellt.	Während 36,3 % der in die Seraphin-Studie eingeschlossenen Patienten zu Studienbeginn keine PAH-spezifische Medikation erhielten, waren 63,7 % der Patienten mit einer PAH-spezifischen Therapie vorbehandelt (überwiegend Sildenafil-Monotherapie [57,6 %]).
	- Bosentan Bosentan ist seit 2002 für die Therapie der PAH zugelassen. Die Zulassung beruhte im Wesentlichen auf der BREATHE-1-Studie [1]. Hier handelte es sich um eine 16-wöchige randomisierte, kontrollierte Studie, in der gezeigt werden konnte, dass Bosentan (als Monotherapie) gegenüber Placebo die 6-min-Gehstrecke, sowie Hämodynamik, WHO Funktionsklasse und Zeit bis zur klinischen Verschlechterung verbesserte.	Zugelassen im Anwendungsgebiet sind Wirkstoffe folgender Wirkstoffklassen: Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA), u.a. Bosentan oder Ambrisentan,
	Kontrollierte Langzeitdaten zu Bosentan gibt es lediglich aus der COMPASS-2-Studie [2]. In dieser Studie erhielten 334 Patienten, die trotz einer mindestens 3-monatigen Therapie mit dem Phosphodiesterase-5 (PDE5) Inhibitor Sildenafil weiterhin symptomatisch waren, unter doppel-blinden, kontrollierten Bedingungen entweder Bosentan oder Placebo. Primärer Endpunkt war die Zeit bis zum Auftreten des ersten klinischen Verschlechterungsereignisses, definiert als kombinierter Endpunkt aus Tod jeglicher Ursache, Krankenhausaufnahme aufgrund klinischer Verschlechterung oder Einleitung einer	Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet wurde durch eine Recherche nach systematischen Übersichtsarbeiten und Leitlinien abgebildet. Eine Standardtherapie für die angestrebte Behandlungssituation lässt sich aus der verfügbaren Evidenz nicht ableiten.

Stellungnehmer:

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V.

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
	intravenösen Prostacyclintherapie, atrialer Septostomie, Lungentransplantation oder Verschlechterung der Erkrankung. Der primäre Endpunkt wurde in dieser Studie verfehlt (HR unter Bosentan 0.83; 95% CI 0.58-1.19; p=0.2508).	
	Während der randomisierten Studienphase brachen 24.5% der Bosentan-Patienten die Studie wegen unerwünschter Ereignisse ab (gegenüber 12.6% der Placebo-Patienten). Erhöhungen der Aminotransferasen auf mehr als das 3-fach des Ausgangswertes traten unter Bosentan bei 21.8% der Patienten auf (gegenüber 6.4% unter Placebo).	Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet wurde durch eine Recherche nach systematischen Übersichtsarbeiten und Leitlinien abgebildet. Eine Standardtherapie für die angestrebte Behandlungssituation lässt sich aus der verfügbaren Evidenz nicht ableiten.
	- Macitentan Die zulassungsrelevante Studie für Macitentan war SERAPHIN [3]. In diese Studie wurden 742 Patienten mit PAH eingeschlossen, die im Rahmen einer 1:1:1 Randomisierung einem von drei Therapiearmen zugeteilt wurden: (i) Placebo, (ii) Macitentan 3 mg pro Tag und (iii) Macitentan 10 mg pro Tag. Therapie-naiv waren 36.3% aller Patienten, während 63.7% mit anderen PAH-Medikamenten vorbehandelt waren, die große Mehrzahl (61.4%) mit PDE5-Inhibitoren, und	Bei der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Studie SERAPHIN handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde 3-armige Studie zum Vergleich von Macitentan (3 mg bzw. 10 mg) mit Placebo. Es wurden Erwachsene und Jugendliche (≥ 12 Jahre; 2,7 % der Studienpopulation) mit symptomatischer PAH der WHO-FC II bis IV eingeschlossen. Davon war der überwiegende Teil der Patienten in

Stellungnehmer:

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V.

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
	hier ganz überwiegend Sildenafil. Primärer Endpunkt war ähnlich wie in COMPASS-2 die Zeit bis zum Auftreten des ersten klinischen Verschlechterungsereignisses (kombinierter Endpunkt aus Tod jeglicher Ursache, atrialer Septostomie, Lungentransplantation, Einleitung einer intravenösen oder subkutan Prostacyclintherapie, oder klinischer Verschlechterung).	Funktionsklassen II und III (98,1 %). Insgesamt wurden 742 Patienten randomisiert und einer Behandlung mit Macitentan 3 mg (250 Patienten), Macitentan 10 mg (242 Patienten) oder Placebo (250 Patienten) zugeteilt. Zu Studienbeginn wurde die Therapie im Interventionsarm durch die Gabe von Macitentan erweitert. Im Kontrollarm war keine Erweiterung vorgesehen – es wurde lediglich zusätzlich Placebo verabreicht. Das Fortführen einer bereits bestehenden PAH-spezifischen Therapie (z. B. mit Iloprost, oralen PDE-5-Inhibitoren) war in der Studie erlaubt, wenn die Patienten seit mindestens 3 Monaten vor der Randomisierung eine stabile Dosierung erhalten hatten.
	Sowohl die 3 mg Dosierung als auch die 10 mg Dosierung zeigten sich effektiv, wobei die 10 mg Dosierung in einigen relevanten Analysen überlegen war, so dass letztlich die 10 mg Dosierung zugelassen wurde. Aus diesem Grund beschränken sich die nachfolgenden Daten ausschließlich auf diese Dosierung.	In der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Studie SERAPHIN wurden 742 Patienten randomisiert und einer Behandlung mit Macitentan 3 mg ¹ (250 Patienten), Macitentan 10 mg (242 Patienten) oder Placebo (250 Patienten) zugeteilt

¹ Nicht zulassungskonforme Dosierung

Stellungnehmer:

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V.

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>Macitentan 10 mg reduzierte gegenüber Placebo die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer klinischen Verschlechterung um 45% (HR 0.55; 95% CI 0.39-0.76; p<0.001). In der Subgruppe der Therapie-naiven Patienten reduzierte Macitentan das Risiko um 55% (HR 0.45; 95% CI 0.28-0.72; p<0.001). Das wichtigste Ergebnis der Studie, sowohl aus Sicht des Klinikers als auch bezüglich des Vergleichs gegenüber Bosentan, war der Effekt von Macitentan bei vorbehandelten Patienten (präspezifizierte Auswertung). In der Placebogruppe hatten 50% dieser Patienten innerhalb von 3 Jahren nach Randomisierung ein Verschlechterungsereignis. Macitentan konnte dieses Risiko um 38% reduzieren (HR 0.62; 95% CI 0.43-0.89; p=0.009).</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>
	<p>Die Abbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse betrug unter Macitentan 10 mg pro Tag 10.7% und unter Placebo 12.4%. Transaminasenanstiege auf mehr als das 3-fache des oberen Normwertes traten unter Macitentan 10 mg pro Tag (3.4%) nicht häufiger auf als unter Placebo (4.5%).</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer:

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V.

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>- Klinische Nutzenbewertung von Macitentan und Bosentan unter Berücksichtigung der aktuellen Leitlinien</p> <p>Die aktuellen europäischen Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der PAH basieren ihre Therapieempfehlungen auf einer Risikostratifizierung, anhand derer Patienten in Gruppen mit niedrigem, intermediärem und hohem Sterblichkeitsrisiko eingeteilt werden [4, 5]. Etwa 80% aller PAH-Patienten befinden sich zum Zeitpunkt der Erstdiagnose in der niedrigen oder intermediären Risikokategorie und etwa 70-80% werden primär mit einem PDE5-Hemmer behandelt [6]. Die Monotherapie mit Sildenafil war zumindest bis zur Publikation der SERAPHIN-Daten sowohl in Deutschland als auch weltweit die häufigste Therapieform bei Patienten mit PAH. Diese Therapie erfüllt damit durchaus die Voraussetzung für die vom IQWiG geforderte Vergleichstherapie im Sinne einer patientenindividuell optimierten medikamentösen Therapie, zumal die Patienten vor Studieneinschluss in einem klinisch stabilen Zustand gewesen sein mussten.</p>	<p>Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet wurde durch eine Recherche nach systematischen Übersichtsarbeiten und Leitlinien abgebildet.</p>

Stellungnehmer:

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V.

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>Sowohl COMPASS-2 als auch SERAPHIN haben Patienten mit niedrigem oder intermediärem Risiko eingeschlossen, die ausschließlich bzw. überwiegend mit PDE5-Hemmern vorbehandelt waren. Nun zeigen die Daten der SERAPHIN-Studie, dass diese Patienten klinisch und prognostisch profitieren, wenn sie zusätzlich mit Macitentan behandelt werden. Bosentan hingegen konnte bei diesen Patienten in der COMPASS-2-Studie keinen Langzeitnutzen zeigen. Der Nutzen von Macitentan ist damit zweifach belegt, einerseits unmittelbar aus der SERAPHIN-Studie als Zusatztherapie zu PDE5 Inhibitoren, andererseits im indirekten Vergleich mit Bosentan, für das dieser Effekt nicht gezeigt werden konnte.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>
	<p>Diese Daten sind biologisch durchaus plausibel, da Bosentan als Induktor der Cytochrom P450 3A4 Oxydase den Plasmaspiegel von Sildenafil um bis zu 70% senken kann [7, 8], so dass die Wirksamkeit von Sildenafil unter Begleitmedikation mit Bosentan abnimmt. Macitentan hingegen hat keine relevanten pharmakokinetischen Interaktionen mit Sildenafil oder anderen PAH-Medikamenten [9]. Somit wäre Bosentan selbst bei vergleichbarer Wirksamkeit dem Macitentan in der Kombinationstherapie mit Sildenafil potentiell unterlegen.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer:

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V.

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>Auch im Nebenwirkungsprofil zeigte sich Macitentan dem Bosentan überlegen: Wie oben dargestellt war die Abbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse in der COMPASS-2-Studie unter Bosentan mit fast 25% ca. doppelt so hoch wie unter Placebo. Klinisch relevante Transaminasenerhöhungen traten unter Bosentan bei 21.8% der Patienten auf (gegenüber 6.4% unter Placebo). In SERAPHIN betrug die Abbruchrate wegen unerwünschter Ereignisse unter Macitentan 10.7%; sie lag damit nicht höher als unter Placebo, numerisch sogar niedriger. Die Rate relevanter Transaminasenanstiege betrug 3.4% unter Macitentan und 4.5% unter Placebo. Die Häufigkeit von Transaminasenanstiegen war in den Placebogruppen von COMPASS-2 und SERAPHIN mit 6.4% bzw. 4.5% durchaus vergleichbar. Unter Macitentan war kein erhöhtes Risiko von Transaminasenanstiegen erkennbar, während dies unter Bosentan bei jedem 5. Patient der Fall war. Die Verfasser dieser Stellungnahme können nicht nachvollziehen, dass das IQWiG diese wichtigen Sicherheitssignale in seiner Nutzenbewertung nicht berücksichtigt hat.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer:

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V.

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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 aktuellen europäischen Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der PH [4, 5] räumen der Kombinationstherapie einen wesentlich höheren Stellenwert ein als dies in der Vergangenheit der Fall war [10]. Dies gründet sich im Wesentlichen auf den Daten der SERAPHIN-Studie sowie zwei weiteren Langzeitstudien (AMBITION und GRIPHON) [11, 12]. Die deutschen Empfehlungen der 2. Kölner Konsensuskonferenz empfehlen bei Patienten mit neu diagnostizierter PAH ohne relevante Begleiterkrankungen mittlerweile sogar ausdrücklich den Einsatz von Kombinationstherapien mit Endothelin-Rezeptor-Antagonisten und PDE5-Hemmern bzw. Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase [13]. In diesen Empfehlungen wird zu Bosentan folgendes vermerkt: <i>Aufgrund der ungünstigen Langzeitdaten sowie der Hepatotoxizität und möglicher klinisch relevanter Medikamenten-Interaktionen gilt Bosentan heute nicht mehr als ERA der ersten Wahl für Patienten mit neu diagnostizierter PAH.</i></p>	
	<p>4. Zusammenfassung</p> <p>Zusammenfassend bleibt festzuhalten, dass die Dossierbewertung des IQWiG zu Macitentan aufgrund methodischer Probleme die den Besonderheiten einer seltenen Erkrankung wie der PAH nicht gerecht werden nicht nachvollzogen werden kann. Eine differenzierte Auseinandersetzung mit der Sachlage wird so verhindert. Anders als</p>	<p>Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet wurde durch eine Recherche nach systematischen Übersichtsarbeiten und Leitlinien abgebildet.</p>

Stellungnehmer:

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V.

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>vom IQWiG postuliert, gelten vergleichende Therapiestudien bei PAH aufgrund zu geringer Fallzahlen als nicht durchführbar. Dennoch ist ein Vergleich mit Studiendaten anderer zugelassener Therapien möglich und sinnvoll. Als zweckmäßige Vergleichstherapien kommen sowohl Bosentan, der einzige andere zugelassene duale Endothelin-Rezeptor-Antagonist, als auch der PDE5 Hemmer Sildenafil in Frage. Der Nutzen von Macitentan zusätzlich zu Sildenafil ist durch die SERAPHIN-Studie unmittelbar belegt. Im indirekten Vergleich ist Macitentan dem Bosentan sowohl bezüglich Wirksamkeit als auch bezüglich Sicherheit ebenfalls überlegen.</p>	<p>Zu der Möglichkeit der Durchführung einer aktiv kontrollierten und verblindeten Studie erläutert der pharmazeutische Unternehmer, dass der erwartete Gruppenunterschied von Macitentan im Vergleich zu einer aktiven Kontrolle zu einer sehr großen notwendigen Fallzahl (ca. 3000 Patienten) einer solchen Studie führt. Die Fallzahlschätzung weist daraufhin, dass der pharmazeutische Unternehmer selbst von einem kleinen Gruppenunterschied in einem aktiven Vergleich ausgeht.</p>
	<p>In jüngerer Zeit haben der GBA und das IQWiG bei zwei neuen PAH-Therapien (Macitentan und Selexipag) keinen Zusatznutzen festgestellt, obwohl beide Substanzen in den größten jemals im Feld durchgeführten randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien hochsignifikante und klinisch relevante Therapieeffekte gezeigt haben. Beide Studien wurden im <i>New England Journal of Medicine</i> publiziert. FDA und EMA haben die Substanzen zugelassen und im klinischen Alltag finden sie seither breite Anwendung. Es scheint, als ob die Bewertung durch GBA und IQWiG erheblich von der Einschätzung aller Experten abweicht, wiederum ein Grund die Methodik der Bewertung kritisch zu hinterfragen. Schon jetzt wird die Entwicklung neuer Me-</p>	<p>Riociguat ist, anders als Selexipag, inzwischen in der praktischen Anwendung bewährt. Zu Selexipag zeigten sich zudem Sicherheitsbedenken, die noch nicht abschließend geklärt sind und derzeit in einem PRAC Verfahren bei der EMA untersucht werden, so dass Selexipag nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen wird.</p>

Stellungnehmer:

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V.

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
	dikamente für die Behandlung der PAH zusehends schwierig. Macitentan hat aus klinischer Sicht für die Versorgung der Patienten einen Zusatznutzen, auch wenn das IQWiG dies aus streng methodenorientierter Sicht anders einschätzt.	

Literaturverzeichnis

1. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A, Pulido T, Frost A, Roux S, Leconte I, Landzberg M, Simonneau G. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346(12): 896-903. DOI : [10.1056/NEJMoa012212](https://doi.org/10.1056/NEJMoa012212)
2. McLaughlin V, Channick RN, Ghofrani HA, Lemarie JC, Naeije R, Packer M, Souza R, Tapson VF, Tolson J, Al Hiti H, Meyer G, Hoeper MM. Bosentan added to sildenafil therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2015; 46(2): 405-413. DOI : [10.1183/13993003.02044-2014](https://doi.org/10.1183/13993003.02044-2014):
3. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, Galie N, Ghofrani HA, Jansa P, Jing ZC, Le Brun FO, Mehta S, Mittelholzer CM, Perchenet L, Sastry BK, Sitbon O, Souza R, Torbicki A, Zeng X, Rubin LJ, Simonneau G, Investigators S. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369(9): 809-818. DOI : [10.1056/NEJMoa1213917](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1213917):
4. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Vonk Noordegraaf A, Beghetti M, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Hansmann G, Klepetko W, Lancellotti P, Matucci M, McDonagh T, Pierard LA, Trindade PT, Zompatori M, Hoeper M. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2016; 37(1): 67-119. DOI : [10.1093/eurheartj/ehv317](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv317):
5. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Vonk Noordegraaf A, Beghetti M, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Hansmann G, Klepetko W, Lancellotti P, Matucci M, McDonagh T, Pierard LA, Trindade PT, Zompatori M, Hoeper M. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint 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: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J* 2015; 46(4): 903-975. DOI : [10.1183/13993003.01032-2015](https://doi.org/10.1183/13993003.01032-2015):
6. Opitz CF, Hoeper MM, Gibbs JS, Kaemmerer H, Pepke-Zaba J, Coghlan JG, Scelsi L, D'Alto M, Olsson KM, Ulrich S, Scholtz W, Schulz U, Grunig E, Vizza CD, Staehler G, Bruch L, Huscher D, Pittrow D, Rosenkranz S. Pre-Capillary, Combined, and Post-Capillary Pulmonary Hypertension: A Pathophysiological Continuum. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68(4): 368-378. DOI : [10.1016/j.jacc.2016.05.047](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.05.047):
7. Burgess G, Hoogkamer H, Collings L, Dingemans J. Mutual pharmacokinetic interactions between steady-state bosentan and sildenafil. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64(1): 43-50. DOI : [10.1007/s00228-007-0408-z](https://doi.org/10.1007/s00228-007-0408-z):
8. Paul GA, Gibbs JS, Boobis AR, Abbas A, Wilkins MR. Bosentan decreases the plasma concentration of sildenafil when coprescribed in pulmonary hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 60(1): 107-112. DOI : [10.1111/j.1365-2125.2005.02383.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2005.02383.x):
9. Sidharta PN, van Giersbergen PL, Wolzt M, Dingemans J. Investigation of mutual pharmacokinetic interactions between macitentan, a novel endothelin receptor antagonist, and sildenafil in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2014; 78(5): 1035-1042. DOI : [10.1111/bcp.12447](https://doi.org/10.1111/bcp.12447):
10. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, Beghetti M, Corris P, Gaine S, Gibbs JS, Gomez-Sanchez MA, Jondeau G, Klepetko W, Opitz C,

Peacock A, Rubin L, Zellweger M, Simonneau G, Vahanian A, Auricchio A, Bax J, Ceconi C, Dean V, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hobbs R, Kearney P, McDonagh T, McGregor K, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Vardas P, Widimsky P, Al Attar N, Andreotti F, Aschermann M, Asteggiano R, Benza R, Berger R, Bonnet D, Delcroix M, Howard L, Kitsiou AN, Lang I, Maggioni A, Nielsen-Kudsk JE, Park M, Perrone-Filardi P, Price S, Domenech MT, Vonk-Noordegraaf A, Zamorano JL. 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 Heart J* 2009; 30(20): 2493-2537. DOI : [ehp297 \[pii\]](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp297)
[10.1093/eurheartj/ehp297 \[doi\]](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp297):

11. Galie N, Barbera JA, Frost AE, Ghofrani HA, Hoeper MM, McLaughlin VV, Peacock AJ, Simonneau G, Vachiery JL, Grunig E, Oudiz RJ, Vonk-Noordegraaf A, White RJ, Blair C, Gillies H, Miller KL, Harris JH, Langley J, Rubin LJ, Investigators A. Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2015; 373(9): 834-844. DOI : [10.1056/NEJMoa1413687](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1413687):

12. Sitbon O, Channick R, Chin KM, Frey A, Gaine S, Galiè N, Ghofrani H-A, Hoeper MM, Lang IM, Preiss R, Rubin LJ, Di Scala L, Tapson V, Adzerikho I, Liu J, Moiseeva O, Zeng X, Simonneau G, McLaughlin VV. Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *New England Journal of Medicine* 2015; 373(26): 2522-2533. DOI : [10.1056/NEJMoa1503184](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1503184):

13. Hoeper MM, Apitz C, Grunig E, Halank M, Ewert R, Kaemmerer H, Kabitz HJ, Kahler C, Klose H, Leuchte H, Ulrich S, Olsson KM, Distler O, Rosenkranz S, Ghofrani HA. [Targeted therapy of pulmonary arterial hypertension: Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2016]. *Dtsch Med Wochenschr* 2016; 141(S 01): S33-s41. DOI : [10.1055/s-0042-114526](https://doi.org/10.1055/s-0042-114526):

5.5 Stellungnahme der Bayer Vital GmbH

Datum	06.02.2017
Stellungnahme zu	Macitentan (Opsumit®)
Stellungnahme von	Bayer Vital GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vorbemerkung</p> <p>Die Bayer Vital GmbH vertreibt in Deutschland das Arzneimittel Ventavis®. Ventavis® ist zugelassen zur Behandlung erwachsener Patienten mit primärer pulmonaler Hypertonie im funktionellen Schweregrad NYHA III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit und der Symptomatik und ist somit ein direkter Wettbewerber von Macitentan (Opsumit®). Bayer nimmt zur IQWiG Nutzenbewertung wie folgt Stellung:</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie – Riociguat</p> <p>Zur festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) führt der G-BA u. a. aus, dass der Wirkstoff Riociguat aufgrund der bisher kurzen Marktverfügbarkeit nicht als in der praktischen Anwendung bewährt angesehen wird und deshalb von der ZVT ausgenommen ist.</p> <p>Der Hersteller sieht den Wirkstoff Riociguat „als in der praktischen Anwendung ausreichend bewährt und damit als mögliche Therapie im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet von Macitentan an“(1).</p> <p>Bayer ist ebenfalls der Auffassung, dass Riociguat aufgrund des hohen Stellenwerts in der praktischen Anwendung und aus Gründen der Konsistenz zum Nutzenbewertungsverfahren zu Selexipag (Uptravi®) als mögliche Therapiealternative der ZVT berücksichtigt werden sollte.</p>	<p>Riociguat ist, anders als Selexipag, inzwischen in der praktischen Anwendung bewährt. Zu Selexipag zeigten sich zudem Sicherheitsbedenken, die noch nicht abschließend geklärt sind und derzeit in einem PRAC Verfahren bei der EMA untersucht werden¹, so dass Selexipag nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen wird.</p>

¹ EMA reviewing safety of Uptravi for pulmonary arterial hypertension

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2017/02/news_detail_002691.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zweckmäßige Vergleichstherapie – Treprostinil und Epoprostenol</p> <p>Der Hersteller führt die beiden Wirkstoffe Treprostinil und Epoprostenol als mögliche Therapiealternativen der ZVT an.</p> <p>Das IQWiG folgt dem Hersteller und bewertet jeweils die vom Hersteller angegebenen Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung.</p> <p>Bayer ist ebenfalls der Auffassung, dass die beiden Wirkstoffe unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus und der Relevanz in der praktischen Anwendung wichtige Therapiealternativen darstellen und deshalb im Beschluss als mögliche Komponenten im Rahmen der vom G-BA bestimmten ZVT explizit aufgeführt werden sollten.</p>	<p>Die ausschließlich parenteral zu verabreichenden Prostazyklin-Analoga Treprostinil und Epoprostenol sind zwar für die WHO-/NYHA-Klasse III zugelassen, jedoch wird davon ausgegangen, dass die kontinuierliche, subkutane oder intravenöse Anwendung von Prostazyklin-Analoga in der Regel erst bei einer fortgeschrittenen Krankheit eingesetzt wird, so dass diese Option nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen wird</p>
<p>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation</p> <p>Für die Größe der GKV-Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels hat der Hersteller – wie bereits in seinem Dossier zum Nutzenbewertungsverfahren zu Selexipag (Upravi®) – eine Anzahl von 644 bis 9.575 Patienten angegeben.</p> <p>Im Beschluss über das Nutzenbewertungsverfahren zu Selexipag (Upravi®) ging der G-BA bei der angegebenen Spanne von einer „erheblichen Unsicherheit“ aus und berücksichtigte stattdessen – „auch aus Gründen der Konsistenz“ – die Spanne aus den vorangegangenen Verfahren zu Macitentan (Opsumit®) (Beschluss 17. Juli 2014) und Riociguat (Adempas®) (2).</p>	<p>Die im Dossier zu Macitentan vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene Spanne ist mit erheblichen Unsicherheiten behaftet. Der G-BA legt dem Beschluss die im Beschluss zur Nutzenbewertung von Macitentan vom 17. Juli 2014 angegebenen Patientenzahlen zugrunde. Da bei der vorliegenden Erkrankung insgesamt von einer stabilen Prävalenz in der Bevölkerung auszugehen ist, kann angenommen werden, dass sich die Anzahl der Patienten im Anwendungsgebiet nicht grundlegend verändert hat. Bei der Spanne im Beschluss handelt es sich sowohl in Bezug auf die Unter- als auch auf die Obergrenze wahrscheinlich um eine Überschätzung. Eine präzisere Angabe der Anzahl der Patienten ist</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bayer geht bei der vom Hersteller angegebenen Spanne ebenfalls von einer sehr hohen Unsicherheit aus. Es gibt zudem keine verlässlichen Daten, dass sich die Prävalenz im Anwendungsgebiet in den letzten Jahren bedeutend verändert hat. Um konsistent zu bleiben, schlägt Bayer vor, auch in diesem Nutzenbewertungsverfahren die Spanne aus den oben genannten Verfahren zu berücksichtigen.</p>	<p>aufgrund fehlender Daten nicht möglich. Auch aus Gründen der Konsistenz zu den vorausgegangenen Beschlüssen wird die angegebene Spanne als sachgerecht erachtet.</p>
<p>Kosten der Therapie Iloprost zur Inhalation</p> <p><u>Arzneimittelkosten</u></p> <p>Für die Arzneimittelkosten von Iloprost (Ventavis®) hat der Hersteller im 2. Jahr eine Spannweite von 69.754,49 € bis 104.631,74 € angegeben. Die Kalkulation basiert auf den Arzneimittelkosten der Ampullen mit 2ml je Einzelinhalation.</p> <p>Das IQWiG merkt hierzu an, dass sich niedrigere Jahrestherapiekosten ergeben, wenn die Arzneimittelkosten der Ampullen mit 1ml je Einzelinhalation zugrunde gelegt werden.</p> <p>Bayer schließt sich dieser Aussage an. Ob Ampullen mit 1ml oder 2ml pro Einzelinhalation verwendet werden, hängt von dem genutzten Inhalator ab. Beispielsweise können bei dem Venta-NEB Inhalator ausschließlich Ampullen mit 2ml je Einzelinhalation verwendet werden, während mit dem neueren I-NEB-AAD-System ausschließlich Ampullen mit 1ml je Einzelinhalation genutzt werden können. Ausgehend von internen Analysen verwendet die Mehrheit der mit Iloprost (Ventavis®) behandelten Patienten das I-NEB-AAD-System zusammen mit den 1ml Ampullen.</p> <p><u>Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen</u></p>	<p>Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.</p> <p>Wenn die empfohlene Erhaltungsdosierung als Spanne in der jeweiligen Fachinformation angegeben wird, wurden hier jeweils die untere und die obere Grenze der Spanne berechnet. Mögliche Auftitrierungen und Anfangsdosierungen wurden nicht berücksichtigt.</p> <p>Dosierungsangaben aus der Fachinformation:</p> <p>Iloprost individualisierte Erhaltungstherapie: inhalativ 5 µg 6 - bis 9 -mal täglich.</p> <p>Für die Anwendung von Iloprost ist gemäß Fachinformation ein Inhalator notwendig. In der Fachinformation werden folgende Optionen aufgeführt: HaloLite, Prodose, Venta-Neb-Inhalator sowie das I-Neb-AAD-System.</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Hersteller gibt u.a. an, dass bei Behandlungsbeginn mit Iloprost (Ventavis®) regelhaft ein stationärer Aufenthalt unter genauer ärztlicher Aufsicht zur Überwachung der Vitalparameter indiziert ist. Die entsprechenden Kosten werden als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen berücksichtigt.</p> <p>Das IQWiG kann die Angaben des Herstellers insgesamt nicht nachvollziehen.</p> <p>Auch für Bayer ist diese Angabe nicht nachvollziehbar. Ein regelhafter zusätzlicher stationärer Aufenthalt zur „Eindosierung von Iloprost unter Berücksichtigung der Sicherheitsvorschriften sowie der Einführung und Schulung des Patienten in der Befüllung und dem Gebrauch des Inhalators“ (1) ist nach Fach- oder Gebrauchsinformation nicht indiziert. Die Eindosierung von Iloprost (Ventavis®), sowie Einführung und Schulung der Patienten, erfolgt in der Regel ambulant.</p>	<p>Nur der Venta-Neb-Inhalator sowie das I-Neb-AAD-System sind in der Lauer-Taxe gelistet, allerdings ist ausschließlich für den Venta-Neb-Inhalator eine Preisinformation verfügbar, so dass dieser Inhalator hier exemplarisch aufgeführt wird. Der Inhalator zum Preis von 1.400 Euro wird einmalig zum Verbleib beim Patienten berechnet. Kosten für das Verbrauchsmaterial in Höhe von 889,85 Euro fallen alle 3 Monate an. Die Vertragspreise der jeweiligen Kassen können hiervon abweichen. Bezogen auf ein Jahr belaufen sich die Kosten für das Verbrauchsmaterial auf 3.559,40 Euro. Insgesamt ergeben sich damit für den Inhalator und das Verbrauchsmaterial 4.959,40 Euro für das erste Jahr. In den darauffolgenden Jahren fallen nur noch Kosten für das Verbrauchsmaterial an.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Macitentan (Opsumit®) - Modul 3A. 2016.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum 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 - Selexipag. 2016.

5.6 Stellungnahme der medac GmbH

Datum	06.02.2017
Stellungnahme zu	Macitentan / Opsumit® (2016-10-15-D-260)
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] [4], in der Dossierbewertung des IQWiG [5] und in den entsprechenden G-BA Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie [6] 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, Systemischer Lupus erythematodes oder Systemische Sklerose / Sklerodermie, die allesamt als häufige Komorbiditäten der pulmonalen arteriellen Hypertonie angeführt werden [3].</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Macitentan zur Langzeitbehandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) bei erwachsenen Patienten mit funktioneller WHO-/NYHA-Klasse II bis III ist eine patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus.</p> <p>Zugelassen im Anwendungsgebiet sind Wirkstoffe folgender Wirkstoffklassen: Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA), u.a. Bosentan oder Ambrisentan, Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitoren (PDE-5-I), u.a. Sildenafil oder Tadalafil, Prostacyclin (IP)-Rezeptors-Agonist (Selexipag), Prostazyklin-Analoga, u.a. Iloprost, Treprostinil, sowie ein Stimulator der löslichen Guanylatcyclase (sGC-S: Riociguat).</p>
<p>2) Gemäß Fachinformation [7] wurde die Wirksamkeit des durch den G-BA bewerteten Wirkstoffs Macitentan (Opsumit®) in den folgenden Patientengruppen nachgewiesen:</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Macitentan zur Langzeitbehandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) bei erwachsenen Patienten mit funktioneller WHO-/NYHA-Klasse II bis III ist eine patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus.</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 Bindegeweberkrankungen 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 Bindegeweberkrankungen (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 im seinem Nutzendossier [3] 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"> • Bindegeweberkrankungen (28,9%), • Sklerodermie (17,0%), • Lupus (6,4%), • Rheumatoide Arthritis (3,5%). <p>„Der Begriff Bindegeweberkrankungen umfasst eine Reihe verschiedener Erkrankungen, deren einendes Merkmal ist, dass sie hauptsächlich</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>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. Wenn diese pathologischen Veränderungen auch die Pulmonalarterien betreffen, kommt es zur PAH“ [3].</p>	
<p>4) Die zugelassene Begleitmedikation in der Zulassungsstudie SERAPHIN [8] 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>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>
<p>5) Der Hersteller Actelion legt eindrücklich dar, dass bei einem deutlichen Anteil der PAH-Patienten Komorbiditäten aus dem rheumatischen Formenkreis „assoziiert“ sind [3].</p> <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 [8], • noch der Assessment Report der Zulassungsbehörde [9], • noch das eingereichte Nutzendossier des Herstellers [1] [2] [3] [4], • noch die Bewertungen und Informationen durch G-BA und IQWiG [5] [6] 	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
die zwingend erforderliche Begleitmedikation für die beschriebenen Komorbiditäten bei der „assozierten PAH“ anführen und untersuchen.	
<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 [10] [11].</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>
<p>7) Das Unternehmen Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH 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), <p>erwartet daher im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens nachdrücklich weiterführende Informationen zur Komedikation oben genannter Wirkstoffe bei der Anwendung des Wirkstoffs Macitentan von Erkrankten mit „PAH in Assoziation mit Bindegewebserkrankungen“.</p>	<p>Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet wurde durch eine Recherche nach systematischen Übersichtsarbeiten und Leitlinien abgebildet.</p> <p>Eine Standardtherapie für die angestrebte Behandlungssituation lässt sich aus der verfügbaren Evidenz nicht ableiten. Vielmehr sollen die Patienten abhängig von den Vor-therapien und dem jeweiligen Gesundheitszustand patientenindividuell optimiert behandelt werden. Die Vergleichstherapie besteht aus einer Therapie nach Maßgabe des Arztes bei gegebener Auswahlmöglichkeit aus verschiedenen medikamentösen Behandlungsoptionen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

- [1] Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Macitentan (Opsumit®). Modul 1, o.O. 2016
- [2] Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Macitentan (Opsumit®). Modul 2, o.O. 2016
- [3] Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Macitentan (Opsumit®). Modul 3A, o.O. 2016
- [4] Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Macitentan (Opsumit®). Modul 4A, o.O. 2016
- [5] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Macitentan (pulmonal arterielle Hypertonie) – Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. Dossierbewertung, Köln 2017 (= IQWiG-Berichte Nr. 476)
- [6] Gemeinsamer Bundesausschuss, Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V. Vorgang: 2015-B-141 Macitentan, o.O. 2015
- [7] Actelion Registration Ltd., Fachinformation Opsumit® 10 mg Filmtabletten, London August 2015
- [8] Pulido T et al. Macitentan and Morbidity and Mortality in Pulmonary Arterial Hypertension. N Engl J Med 2013;369:809-818
- [9] European Medicines Agency, Assessment report EMA/CHMP/457699/2013. Opsumit. International non-proprietary name: MACITENTAN. London Oktober 2013
- [10] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex® 50 mg/ml Injektionslösung, Fertigspritze, Wedel Februar 2016
- [11] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation Leflunomid medac 20 mg Filmtabletten, Wedel November 2015

5.7 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	06.02.2017
Stellungnahme zu	Macitentan (Opsumit®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. Januar 2017 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für das Orphan Drug Macitentan (Opsumit®) von Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH veröffentlicht. Dabei handelt es sich um eine erneute Nutzenbewertung nach Überschreitung der 50 Millionen-Euro-Umsatzgrenze.</p> <p>Macitentan ist als Monotherapie oder in Kombination zugelassen für die Langzeitbehandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) bei erwachsenen Patienten mit funktioneller WHO-/ NYHA-Klasse II bis III.</p> <p>In der ersten Nutzenbewertung für das Orphan Drug im Jahr 2014 sah der G-BA einen geringen Zusatznutzen. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legte der G-BA für die vorliegende Folgebewertung eine patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus fest.</p> <p>Das IQWiG sieht in seiner Nutzenbewertung den Zusatznutzen als nicht belegt an. Insgesamt habe der Hersteller keine geeigneten Studien für einen direkten oder indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. Die vom Hersteller dargelegte Beschreibung zum Zusatznutzen aus qualitativen Vorteilen von Macitentan sei laut IQWiG nicht für die Bewertung geeignet gewesen. Das IQWiG folgte auch nicht der Argumentationen des Herstellers, wonach die Durchführbarkeit eines randomisierten direkten Vergleichs von Macitentan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA nicht gegeben sei.</p>	
<p>Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nicht hinreichend nachvollziehbar</p>	<p>Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet wurde durch</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Generell ist anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar transparente und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die Herleitung der abschließenden Definition der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht hinreichend erklärt bzw. begründet wurde.</p> <p>Dabei geht es insbesondere um die Auslegung des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“</p> <p>Um die Entscheidung des G-BA nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p> <p>Die vom G-BA im vorliegenden Fall festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie lautet: „patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus.“ Im Modul 3 verweist der Hersteller jedoch darauf, dass der G-BA laut dem Beratungsgespräch den Wirkstoff Riociguat „<i>aufgrund der bisher kurzen Marktverfügbarkeit nicht als in der praktischen Anwendung bewährt</i>“ ansieht und von der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausschließt. Dieser Verweis ist jedoch auch nach Auffassung des vfa nicht nachvollziehbar und inkonsistent. In seinem Beschluss vom 15.12.2016 zum Wirkstoff Selexipag in einem vergleichbaren Anwendungsgebiet schränkte der G-BA die zweckmäßige Vergleichstherapie („<i>patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie nach Maß-</i></p>	<p>eine Recherche nach systematischen Übersichtsarbeiten und Leitlinien abgebildet.</p> <p>Eine Standardtherapie für die angestrebte Behandlungssituation lässt sich aus der verfügbaren Evidenz nicht ableiten. Vielmehr sollen die Patienten abhängig von den Vor-therapien und dem jeweiligen Gesundheitszustand patientenindividuell optimiert behandelt werden. Die Vergleichstherapie besteht aus einer Therapie nach Maßgabe des Arztes bei gegebener Auswahlmöglichkeit aus verschiedenen medikamentösen Behandlungsoptionen. Diese Optionen umfassen auch eine Dosisoptimierung der bestehenden Therapie, sofern diese noch angezeigt ist, oder einen Wirkstoffwechsel, sofern sinnvoll oder auch Kombinationstherapien der verschiedenen Wirkstoffe, wenn zugelassen und angezeigt. Die Formulierung „patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie“ bedeutet, dass der Arzt aus einer Reihe von zugelassenen medikamentösen Therapieoptionen die geeignete Therapie für den einzelnen Patienten, unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus, auswählen kann.</p> <p>Die ausschließlich parenteral zu verabreichenden Prostazyklin-Analoga Trepstinil und Epoprostenol sind zwar für die WHO-/NYHA-Klasse III zugelassen, jedoch wird davon ausgegangen, dass die kontinuierliche, subkutane oder intravenöse Anwendung von Prostazyklin-Analoga in der Regel erst bei einer fortgeschrittenen Krankheit eingesetzt wird, so dass diese Option nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen wird.</p> <p>Riociguat ist, anders als Selexipag, inzwischen in der praktischen Anwendung bewährt. Zu Selexipag zeigten sich zudem Sicherheitsbedenken, die noch nicht abschließend geklärt sind und derzeit in einem PRAC Verfahren bei der EMA untersucht werden, so dass Selexipag nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen wird.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<i>gabe des Arztes unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungssta- tus“)</i> abweichend nicht um den Wirkstoff Riociguat ein. Ein abweichendes Vorgehen für Macitentan ist daher nicht nachvollziehbar und inkonsistent.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Macitentan

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 21. Februar 2017
von 10.00 Uhr bis 11.22 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Daskos
Herr Dr. Preiss
Herr Dr. Schneider
Herr Zuther

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

Frau Dr. Irrgang
Herr Jülich

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

Herr Dr. Gerards
Frau Dr. Hiemeyer

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **Medac GmbH:**

Herr Bahr

Angemeldete Teilnehmerin der Firma **MSD SHARP & DOHME GmbH:**

Frau Schmid
Frau Smolka

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK):**

Herr Prof.Dr. Hoeper

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Pneumologie/Beatmungsmedizin (DGP):**

Herr Dr. Klose

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband forschender Arzneimittelhersteller(vfa):**

Herr Levin
Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10.00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen hier beim Gemeinsamen Bundesausschuss im Unterausschuss Arzneimittel. Wir befinden uns im Stimmabgabeverfahren Opsumit. Dieses Verfahren haben wir deshalb, weil wir es hier mit einem Orphan zu tun haben, das die 50-Millionen-Umsatzschwelle überschritten hat und daher einer formalen Nutzenbewertung unterliegt.

Basis des heutigen mündlichen Anhörungsverfahrens ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 9. Januar 2017, die Ihnen hinlänglich bekannt ist. Zu dieser Dossierbewertung haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer Actelion und zum anderen die DGK und die DGP Stellung genommen, dann Bayer Vital, GlaxoSmithKline, Medac und MSD Sharp & Dohme, ferner der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst der guten Ordnung halber für das Protokoll die Anwesenheit hier feststellen: Für den pharmazeutischen Unternehmer müssten hier sein Herr Dr. Daskos – jawohl –, dann Herr Dr. Preiss – ja –, dann Herr Dr. Schneider – ja – und Herr Zuther – ja –, dann für Bayer Vital Frau Dr. Irrgang – ja – und Herr Jülich – ja –, ferner für die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie Herr Professor Dr. Hoepfer – ja –, dann für die DGP Herr Dr. Klose – ja, auch da –, dann für Glaxo Herr Dr. Gerards – ja – sowie Frau Dr. Hiemeyer – ja –, dann für Medac Herr Bahr – ja –, dann für MSD Frau Schmid und Frau Smolka – ja –, und schließlich sind für den vfa Herr Dr. Rasch und Herr Levin anwesend. Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht der Fall. Dann haben wir die Anwesenheit festgestellt.

Hinweis: Wir führen wie üblich Wortprotokoll: Benutzen Sie deshalb bitte jeweils das Mikrofon und nennen Sie Namen und entsendendes Unternehmen oder Fachgesellschaft.

Ich werde zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer Gelegenheit zu einer einleitenden Stellungnahme geben. Mir wäre sehr daran gelegen, wenn Sie dabei vielleicht einige Sätze zu den Hauptknackpunkten sagen könnten. Das sind aus meiner Sicht die Punkte, warum eine aktiv kontrollierte Studie im vorliegenden Anwendungsgebiet trotz Verfügbarkeit von zugelassenen Therapieoptionen nicht möglich ist und inwieweit auch mit Blick auf die laufende Kinderstudie ein Placebovergleich als Vergleich mit einer patientenindividuell optimierten Therapie angesehen werden kann. Außerdem stehen folgende Fragen: Ist eine patientenindividuell optimierte Therapie ohne Endothelin-Rezeptorantagonisten sachgerecht? Wie groß ist die Gruppe derjenigen Patienten, die mit ERAs behandelt werden? Dann erachte ich folgende Fragestellung, die wir sicherlich mit den Klinikern erörtern müssten, als wichtig: Wie ist die initiale Therapie bei PAH? Wird hier vorwiegend Mono- oder Kombitherapie eingesetzt? Wie ist der Stellenwert von Macitentan im Anwendungsgebiet? Weiter interessieren nachstehende Fragen: Welche Studien laufen derzeit im Anwendungsgebiet mit dem Wirkstoff? Wann ist mit Ergebnissen der pädiatrischen Studie TOMORROW, die ich eben ja schon angesprochen hatte, zu rechnen, wann ist sie abgeschlossen? – Das sind ein paar Fragen, über die wir diskutieren müssten.

Aber zunächst einmal würde ich gern dem pharmazeutischen Unternehmer das Wort erteilen. Wer macht das? – Herr Zuther, bitte schön.

Herr Zuther (Actelion): Herr Professor Hecken, liebe Teilnehmer! Danke für die Erteilung des Wortes und noch einmal danke auch für die Auflistung der wichtigen Fragen, die wir im Rahmen unseres Eingangsstatements und im Laufe der folgenden Diskussion zu beantworten versuchen werden. Ich glaube, dafür sind wir sehr gut präpariert.

Lassen Sie mich eingangs nur kurz bemerken: Actelion betreibt seit 20 Jahren Forschung und Entwicklung im Feld der PAH. Unser Ziel ist es, Therapien zu entwickeln, die den Patienten helfen, mit einer sehr schweren Krankheit länger und besser zu leben. Heute sind wir einer der weltweit führenden Player im Feld, und wesentliche Innovationen wurden bei uns in den Labors in Allschwil entwickelt. Wir denken, unsere Medikamente erbringen einen sehr hohen Nutzen bei der Behandlung der Patienten und wir erweitern das Therapiespektrum für Ärzte in hohem Ausmaß. Gemeinsam mit der PAH-Gemeinschaft erweitern wir das Verständnis über diese sehr schwere Erkrankung. Bei der Entwicklung neuer Wirkstoffe stellen wir uns den wachsenden Herausforderungen an immer komplexere, an immer aufwendigere Studiendesigns.

Wir sind die nationale Vertriebs- und Marketinggesellschaft; uns obliegt es, den Dialog mit den verschiedenen Teilnehmern im deutschen Gesundheitsmarkt zu pflegen. Deswegen sind wir auch heute hier. Unser Ziel ist es, Ärzte dabei zu unterstützen, die für den Patienten bestmögliche Therapie zu ermöglichen. Es ist uns eine große Freude, eine Ehre, heute hier im Haus des G-BA vorsprechen zu dürfen und zu dem von uns eingereichten Dossier Stellung zu nehmen, zu der Bewertung des IQWiG hierzu zu sprechen, und auf Ihre Fragen sind wir sehr gespannt.

Bei der Beantwortung werde ich von meinen Kollegen unterstützt: Zu meiner Linken sitzt Dominik Schneider; er ist verantwortlich für die Dossiererstellung und Experte in allen Fragen zum Dossier. Gregory Daskos ist der Medical Director in Actelion Deutschland; er ist Pulmologe und ein Experte im Feld. Dr. Michael Preiss kommt aus dem Head Quarter von Actelion in der Schweiz, Global Medical Leader für das ERA-Programm, und er ist ein Cardiothoracic Surgeon. Ich selber bin Geschäftsführer bei Actelion in Deutschland und seit drei Jahren bei Actelion.

Folgendes ist uns sehr wichtig, und wir wollen es heute besprechen, um Punkte, die uns wichtig sind, herüberzubringen: Opsumit ist indiziert zur Behandlung einer Krankheit mit chronischem, mit progredientem und regelmäßig tödlichem Verlauf. Es ist eine bedeutende Verbesserung und erfüllt viele Anforderungen an einen idealen ERA. Die Zulassung von Macitentan/Opsumit basiert auf der Landmark-Studie SERAPHIN, der ersten Studie mit Outcome-basierten harten Morbiditäts- und Mortalitätsendpunkten im Bereich der PAH, eine ganz wesentliche Verbesserung im Rahmen des Studiendesigns. Die Studie entsprach den gestiegenen Anforderungen der wissenschaftlichen Gemeinschaft sowie den zwingenden Ansprüchen der regulatorischen Behörden. In der Umsetzung war sie anspruchsvoll und durchaus risikoreich für Actelion.

Die Ergebnisse, die in SERAPHIN erbracht worden sind, sind in hohem Maße patientenrelevant. Opsumit verfügt über ein Wirksamkeits- und Anwendungsprofil, das einen hohen Nutzen gegenüber den derzeit verfügbaren Therapiealternativen liefert. Auch wenn wir dies gegenüber der Anforderung des G-BA aus methodischen Gründen nicht zeigen können, sehen wir diesen Nutzen an der Tatsache, dass Opsumit schnell und nachhaltig Einzug in die Versorgungsrealität in Deutschland gefunden hat. Aus diesem Grund sehen wir einen Zusatznutzen, der aus methodischen Gründen als nicht quantifizierbar zu beschreiben sein mag. Dennoch

ist er unbestreitbar; denn wir sehen, dass die klinischen Anwender die Vorzüge des Wirkstoffs Macitentan in der täglichen Praxis validieren können und konnten und diesem gegenüber zahlreichen anderen Alternativen den Vorzug geben. Der therapeutische Zusatznutzen von Opsumit zeigt sich auch bei der Erteilung der Orphan Drug Designation bei der Zulassung, und dies bei Verfügbarkeit mehrerer Therapiealternativen.

Summa summarum sind wir überzeugt, dass Opsumit einen, wenn auch nicht quantifizierbaren, Zusatznutzen erbringt. Erlauben Sie uns an dieser Stelle, zu Protokoll zu geben, dass wir es für wesentlich erachten, dass auch Riociguat in die zweckmäßige Vergleichstherapie Eingang findet. Wir befinden uns derzeit in einer weiteren laufenden Erstattungsbeitragsverhandlung in der gleichen Indikation, bei der Riociguat inkludiert wurde.

Ich möchte nun an meinen Kollegen Daskos übergeben, der Ihnen in wenigen Sätzen die Kernmerkmale der Landmark-Studie SERAPHIN, die wesentlichen therapeutischen Vorteile von Opsumit, darstellen wird. Er wird vortragen, wie sich der Vorteil von Opsumit als Endothelin-Rezeptorantagonist der zweiten Generation im Therapiealltag auswirkt. Weiterhin wird er darauf abheben und Ihre Frage, Herr Professor Hecken, beantworten, welche Herausforderungen bestehen, eine patientenindividuelle Therapie studienmäßig umzusetzen. Als Mediziner kann er das viel besser als ich. – Ich danke für die Aufmerksamkeit und übergebe an Herrn Dr. Daskos.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, danke schön. – Bitte schön, Herr Dr. Daskos.

Herr Dr. Daskos (Actelion): Vielen Dank, Herr Zuther. – Herr Professor Hecken, meine Damen und Herren! Wie Herr Zuther gesagt hat, ist die SERAPHIN-Studie der Höhepunkt einer mehr als 15-jährigen Entwicklung, die zur Marktzulassung des Arzneimittels Macitentan geführt hat, markiert aber gleichzeitig auch einen wesentlichen Wendepunkt in der klinischen Forschung der PAH, nämlich den Wechsel des Fokus von bis dahin auf kurzzeitige funktionelle Kapazität orientierten Studien hin zu der für die Patienten sehr viel relevanteren Krankheitsprogression und zu viel anspruchsvollerem Design, so hinsichtlich Studiendauer und natürlich Patientenzahl. Das ist nicht unwichtig, sondern sehr wesentlich, wie wir sehen werden.

Dies konnte mit der Einführung eines neuartigen und robusten patientenrelevanten Endpunktes aus Mobilitäts- und Mortalitätskomponenten erzielt werden, die von mehreren Experten und Regulatoren gleichzeitig gefordert worden ist und sich als Content Standard in der PAH-Forschung etabliert hat. In der SERAPHIN-Studie konnte erstmalig eine signifikante Wirkung eines PAH-spezifischen Medikaments auf die Krankheitsprogression gezeigt werden. Bis dahin hatten wir keine solche Ergebnisse. Ich erinnere an eine Risikoreduktion um 40 Prozent für alle Patienten und 38 Prozent für vorbehandelte Patienten mit mindestens einer PAH-spezifischen Therapie, sogar in der Kombination, wie ich gesagt habe, mit anderen PAH-Medikamenten. Kein anderer Endothelin-Rezeptorantagonist konnte bis dahin ähnliche Resultate demonstrieren.

Wie ist jedoch das Ganze in der klinischen Praxis umzusetzen, wie ist das zu übertragen? Es gibt relevante Wirksamkeitselemente, und zwar die verbesserten pharmakologischen Eigenschaften von Macitentan, gezeigt in einem sehr umfangreichen präklinischen Programm mit mehr als 15 Studien, das die erhöhte Gewebedurchdringung des Medikaments gezeigt hat, die für die Erreichbarkeit der Rezeptoren wichtig ist, und natürlich die optimierte Rezeptorblockade, die für die Wirkung des Medikaments in diesem Bereich wichtig ist, ebenso eine signi-

fikante Wirksamkeit in Bezug auf die Krankheitsprogression, die wir jetzt, eben mit dem SERAPHIN-Programm, in der ersten wirklichen Langzeitstudie in diesem Bereich belegen konnten. Gleichzeitig konnten konsistente Ergebnisse sowohl in der Monotherapie als auch – für die Therapie und für die spätere Entwicklung der Guideline und für die klinische Praxis viel wichtiger – in Kombination mit PDE-5-Hemmern erreicht werden. Diese Kombination wird heute, 2016, von deutschen Leitlinien für die typischen PAH-Patienten stark empfohlen.

Dies alles ist gekoppelt mit einem guten Sicherheitsprofil, das aus der Studie, aber auch aus den Post-Marketing-Daten gezeigt werden kann, ohne die bedeutsamen Nebenwirkungen wie Ödeme und Leberwerterhöhungen, bekannt von anderen Endothelin-Rezeptorantagonisten, die wesentliche Hürden für die Patienten und Kliniker darstellen, weil Patienten ständig untersucht bzw. regelmäßig kontrolliert werden müssen. Außerordentlich wichtig ist das geringe Potenzial für Interaktionen mit verschiedenen Medikamenten, was für die Langzeittherapie dieser Patienten sehr wichtig ist. Das kann man verstehen: Patienten bekommen nicht nur ein Medikament, sondern mehrere, und dies über längere Jahre, und die Interaktionen zwischen Medikamenten sind enorm wichtig. Nicht zu vergessen ist die einmalige orale Gabe. All dies zusammen stellt ein optimiertes Profil für einen Endothelin-Rezeptorantagonisten dar. Diese Eigenschaften sind für den klinischen Alltag und vor allem für die Langzeittherapie mit diesem Medikament besonders relevant.

Wir wurden gefragt: Warum gibt es trotzdem keine vergleichende Studie? SERAPHIN konnte keine vergleichende Studie mit einem aktiven Komparatorarm sein. Es gibt eine Reihe von Argumenten für die wissenschaftliche Rationale – sie haben wir auch in der mündlichen Anhörung, aber auch im Dossier ausführlich dargestellt und diskutiert –, vor allem jedoch eine klare regulatorische Richtlinie. Ich erinnere an die CHMP-Guideline von 2008, wonach die angestrebte Indikation als Zusatztherapie durch eine doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie gewährleistet werden konnte.

Wir wurden auch gefragt, warum keine vergleichende Studie mit Bosentan Komparatorarm durchgeführt wurde. Wir bei Actelion haben uns natürlich dem Thema zugewendet und uns damit befasst. Solch eine Studie konnte nur ein Open-Label-Design haben; sie konnte keine kontrollierte Studie sein. Die Verzerrungspotenziale und Möglichkeiten für eine Open-Label-Studie sind bekannt; dies will ich jetzt nicht weiter ausführen. BREATHE in diesem Fall würde nicht mehr definiert, sondern anhand jeder anderen Therapie in jedem Zentrum individuell definiert, aus verschiedenen Medikamenten, eventuell mit Kombination der Medikamente oder mit Eskalation und Wechsel von Medikamenten. Basierend auf diesen Erfahrungen und aus den Resultaten aus den vorangegangenen Langzeitstudien mit kombiniertem Endpunkt kann heute eine Differenzialeffektgröße von Macitentan versus Bosentan, so wie wir es definiert haben, ermittelt werden, die zwischen 10 und 15 Prozent liegen könnte. Vorher konnten wir diese Effektgröße nicht so genau bestimmen.

Wir haben auch eine grobe statistische Berechnung. Im Fall einer Differenzialgröße von 15 Prozent würde man wahrscheinlich zwischen 2.000 und 3.000 Patienten benötigen. Wenn die Effektgröße 10 Prozent betragen würde, was auch wahrscheinlich sein kann, dann würden wir wahrscheinlich zwischen 5.000 und 7.000 Patienten brauchen. Da jedoch BREATHE mit den Gegebenheiten des Gesundheitssystems und dem jeweiligen Zulassungsstatus der Medikamente zusammenhängt, wäre eine solche Studie natürlich ausschließlich in Deutschland durchzuführen, gegebenenfalls auch in wenigen anderen Staaten mit ähnlichem Gesundheitssystem.

Dass eine derartige Studie nicht in Deutschland allein möglich ist, ist meines Erachtens aufgrund der Patientenzahl vollkommen klar. Ich muss auch nur daran erinnern, dass wir in den zwei größten im Bereich von PAH durchgeführten Studien, also der SERAPHIN-Studie und der GRIPHON-Studie, insgesamt knapp über 100 Patienten über mehrere Jahre in Deutschland rekrutieren konnten. Das zeigt den Aufwand und die visible Realität der praktischen Durchführbarkeit solch einer Studie. Zusätzlich haben wir eine Recruitment-Kalkulation gemacht. Danach wäre eine Studiendauer von über zehn Jahren notwendig, um weltweit diese Patientenzahl zusammenfinden zu können. Da fragt man sich, was die Relevanz des Ergebnisses nach so langer Zeit sein würde.

Es muss noch einmal betont werden: PAH ist weiterhin – dies wird sich wahrscheinlich auch nicht so leicht ändern – eine fortschreitende letale Krankheit, eine seltene Erkrankung. Abgesehen davon, dass solche Patientenzahlen und eine solche Studiendauer abseits jeder praktischen Durchführbarkeit in Deutschland sind, ist auch die Fragestellung, welche Relevanz dies für die optimale Behandlung einer solchen seltenen und schwerwiegenden Erkrankung hat. Aufwendige und langdauernde Studien in einer seltenen Erkrankung sollten ausschließlich der Erforschung von dringenden medizinischen Bedarfen gewidmet werden, die den Patienten und Ärzten Antworten zu der optimalen Behandlung der Krankheit liefern können.

Ich möchte zusammenfassend abschließen: Differenzierungsmerkmale von Macitentan weisen darauf hin, warum Opsumit als dritter Endothelin-Rezeptorantagonist einen Orphan-Drug-Status von den regulatorischen Behörden in 2011 bekommen hat, mit der Zulassung bestätigt bekommen hat und immer noch besitzt, was einen zusätzlichen Nutzen voraussetzt, warum es in den evidenzbasierten internationalen Leitlinien – ich erinnere an die ESC/ERS-Guidelines von 2015 – eine Empfehlung ersten Grades bekommen hat, und zwar für die Kombinationstherapie, und sich folglich innerhalb kurzer Zeit, wie Herr Zuther schon erwähnt hat, zu einer Präferenzoption im klinischen Alltag entwickelt hat. Somit ist unserer Meinung nach der wesentliche Zusatznutzen dieses Medikaments erwiesen, auch wenn er sich methodologisch unter den gesetzten Kriterien aus praktischen Gründen nicht umsetzen und nicht quantifizieren lässt. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Daskos. – War es das als Einleitung? – Okay, danke schön. – Fragen? – Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: Ich möchte nur ganz kurz auf Ihre Ausführungen zu der Fallzahlschätzung zurückkommen. Sie haben ja mit der Stellungnahme eine Fallzahlschätzung vorgelegt, die Sie jetzt gerade noch einmal adressiert haben, worin Sie beschreiben, dass Sie 3.000 bis 7.000 Patienten rekrutieren müssten, um einen Zusatznutzen zu zeigen. Dieses Ergebnis der Fallzahlschätzung beruht natürlich darauf, dass Sie von einem sehr kleinen Unterschied zwischen Macitentan und der patientenindividuellen Therapie ausgehen. Da ist für mich die Frage: Ist das ein relevanter Unterschied? Sie beschreiben hier, dass Sie für die 3.000 Patienten von 15 Prozent versus 12,9 Prozent mit Ereignis ausgehen. Da ist für mich die Frage: Ist das ein relevanter Unterschied? Dass Sie, wenn Sie von so kleinen Unterschieden zwischen den Therapieoptionen ausgehen, sehr hohe Fallzahlen brauchen, ist nachvollziehbar. Aber ich würde Ihnen zustimmen, dass sich in einem solchen Fall die Frage stellen würde: Lohnt es sich, diese Studie zu machen, in diesem Therapiegebiet, in dem man tatsächlich andere relevante Fragen klären möchte? Wenn Sie von einem derart kleinen Unterschied ausgehen, dann würde ich aber auch keinen Zusatznutzen in Anspruch nehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Preiss, bitte.

Herr Dr. Preiss (Actelion): Vielen Dank; das ist in der Tat eine sehr wesentliche Frage. Wir waren vor Beendigung der COMPASS-2-Studie, der SERAPHIN-Studie und der AMBITION-Studie mit Ambrisentan und Tadalafil nicht in der Lage abzuschätzen, wie groß ein therapeutischer Unterschied zwischen Substanzen einer Klasse sein könnte. Das wissen wir jetzt in Schätzung.

Die zweite Frage, die wir uns gestellt haben, war natürlich: Wie viel Unterschied auf einen Morbiditäts-/Mortalitätsrisikoendpunkt müsste man zeigen, damit ein Arzt seine Behandlungsentscheidung beeinflusst fühlt und sagt, anstelle von Medikament A nehme ich aufgrund dieser Daten Medikament B, weil das für meinen Patienten das bessere ist? In Gesprächen mit zahlreichen Ärzten weltweit haben wir festgestellt: 10 bis 15 Prozent Unterschied ist das, was ein behandelnder Arzt sehen will, damit er seine Meinung ändert und einen Therapiewechsel für möglich hält.

Parallel dazu haben wir, nachdem wir die COMPASS-2-Studie und die AMBITION-Studie gesehen haben, Anlass zu glauben, dass mehr als 15 Prozent als statistische Annahme einer solchen Studie nicht solide wäre. Wir gehen also von 15 Prozent aus, und das würde in diese ungeheuer hohen Fallzahlen münden, wobei die Fallzahlen mit 2.000 Patienten vielleicht noch machbar erscheinen.

Das Problem, das ich sehe, ist folgendes: Wir konnten in der SERAPHIN-Studie pro Jahr 220 Patienten weltweit an 150 Zentren rekrutieren. Viel mehr Rekrutierungspotenzial ist auch in der Zukunft nicht zu erwarten, eher weniger. Das heißt, eine 2.000-Patienten-Studie braucht einen viel längeren Rekrutierungszeitraum, und wir wissen nach der COMPASS-2-Studie: Alles, was über fünf Jahre hinausgeht, führt unausweichlich dazu, dass Patienten das Interesse an der Studie verlieren, ihren Consent zurückziehen und Sie am Ende eine hohe Proportion fehlender Datensätze haben. Das schränkt natürlich die Interpretierbarkeit dieser Studie ein.

Wir gehen davon aus, 15 Prozent sind eine fundierte Annahme, die möglich wäre –darauf basieren diese Fallzahlen –, und wir glauben, dass ein behandelnder Arzt bei einer Risikodifferenz von 10 bis 15 Prozent in der Tat seine Verschreibungsentscheidung entsprechend ändern würde. Wir dürfen Folgendes nicht vergessen: In der PAH ist auch heute nach sechs Jahren Behandlung jeder zweite Patient tot. Es gibt sehr wenig Spielraum für Fehler. Darum ist eine richtige Therapieentscheidung im Zusammenhang mit dem Risiko, das der Patient bietet, von herausragender Bedeutung. Da sind 10 Prozent sehr relevant, wenn Sie daran denken, wie wenig oftmals bei anderen tödlichen Erkrankungen gezeigt wird, beispielsweise bei verschiedenen Krebsarten. Dort sind die Unterschiede teilweise noch kleiner, da reden wir eventuell von Monaten Überlebensvorteil, und diese Therapien werden natürlich eingesetzt, einfach, um den Patienten die Chance für den bestmöglichen Verlauf zu geben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Nachfrage dazu von Frau Wieseler; dann Herr Mayer.

Frau Dr. Wieseler: Wenn Sie hier von 10 bis 15 Prozent sprechen, dann sind das ja relative Unterschiede. Sie beziehen sich auf das Hazard Ratio. Wenn ich in Ihre Fallzahlschätzung schaue, dann errechnen Sie diese relativen Unterschiede aus absoluten Unterschieden von 1,4 bis 2,1 Prozent; das ist natürlich schon eine andere Größenordnung. Wenn Sie auf Todesfälle Bezug nehmen, dann ist es so, dass Sie in der SERAPHIN-Studie in Ihrem kombinierten

Endpunkt für Todesfälle keinen Unterschied gesehen haben. Ich glaube, dass relativiert die Erwartung, die Sie haben können, vielleicht noch einmal. Also, Ihre 10 bis 15 Prozent sind relative Unterschiede; absolut bewegt sich das im unteren einstelligen Prozentbereich, und aus den Daten sind bisher auch in der SERAPHIN-Studie für die Todesfälle keine Unterschiede zu sehen. Ich sage dies nur, weil Sie Bezug auf die Krebserkrankungen genommen haben.

Ich halte es also nach wie vor für fragwürdig, ob die Effekte, die Sie erwarten, uns dazu berechtigen würden, hier wirklich von einem Zusatznutzen zu sprechen, und deshalb würde ich Ihnen in der Frage und in der Diskussion recht geben: Lohnt es sich, in diesem Therapiegebiet die Patienten in eine solche Studie einzuschließen, oder sollten wir nicht andere relevante Fragen klären?

Herr Dr. Preiss (Actelion): Vielen Dank für die Nachfrage. Lassen Sie mich zuerst den Punkt der Mortalität adressieren. In der PAH gehen wir davon aus, dass pro Jahr zwischen 8 und 15 Prozent der Patienten versterben. Tod ist also ein relativ seltenes Ereignis; es wird in der Regel von einer Krankheitsprogression gekennzeichnet, die dann zum Tod führt. In der SERAPHIN-Studie sehen wir keinen direkten signifikanten Überlebensvorteil, und zwar aus folgenden Gründen: Erstens ist die Studie von ihrem Design her darauf ausgelegt, alles Mögliche zu tun, dass der Tod des Patienten abgewendet wird. Nach einem Morbiditätsereignis wird der Patient den maximalen Therapiestandard des Studienzentrums bekommen, um zu vermeiden, dass er stirbt.

Das Zweite ist: In der SERAPHIN-Studie sind 742 Patienten eingeschlossen. Um einen 20-prozentigen Überlebensvorteil zu zeigen – unter der Annahme, dass Sie pro Jahr 8 bis 15 Prozent der Patienten verlieren –, brauchen Sie eine Studie von viereinhalb Tausend Patienten und insgesamt 844 Todesfällen. Die SERAPHIN-Studie hat gesamthaft 54 Todesfälle als Erstereignis und 126 Todesfälle über vier Jahre als Gesamtereignis gehabt. Sie ist also vom Design und von der statistischen Power her nicht in der Lage, einen Vorteil des Überlebens zu zeigen.

Ein weiterer Punkt betrifft die Relativität und die absoluten Einwirkungen auf das Überleben oder auf den primären Endpunkt. Wir haben ganz bewusst im Design den primären Endpunkt mit einem Hazard Ratio beschrieben. Dieses Hazard Ratio beziffert das Risiko, ein Morbiditäts-/Mortalitätsereignis zu jedem Zeitpunkt der Studie, von Tag eins nach Randomisation bis zum Ende der Behandlungsperiode, abzubilden. Zu jedem Zeitpunkt in dieser Studie war das Risiko 45 Prozent niedriger als im Vergleichsrahmen. Das entspricht einer absoluten Reduktion von lediglich 16 Prozent. Wenn Sie aber davon ausgehen, dass wir ohne Therapie nach 2,8 Jahren eine 50-prozentige Mortalität hatten und nun nach sechs Jahren eine 50-prozentige Mortalität haben, kann man sicherlich nicht verleugnen, dass therapeutische Interventionen das Überleben verbessert haben.

Wir wissen neuerdings auch, dass der Patient, bevor er stirbt, Zeichen der Krankheitsprogression zeigt. Die Krankheitsprogression ist, wenn sie korrekt definiert ist, ein sehr harter prognostischer Marker für die Todeswahrscheinlichkeit. Wenn Sie Morbidität signifikant reduzieren, und sei es auch nur bei 16 Prozent absolut, wird das definitiv einen Einfluss auf das Langzeitüberleben des Patienten haben. Wie ich eingangs schon bemerkt habe: Bei einer Erkrankung, bei der auch heute noch nach sechs Jahren 50 Prozent der Patienten nicht überlebt haben, ist jeder auch noch so geringe Zugewinn an Überlebenszeit äußerst relevant und für den Patienten sicherlich von größtem Nutzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Mayer.

Herr Dr. Mayer: Ich habe nur einmal eine Nachfrage zu ein paar Schlagworten, die Sie gerade geliefert haben. Sie sprachen davon, dass Sie Ihren Patienten die bestmögliche Chance bieten wollen. Wir sind uns einig, dass es wirksame Therapien in der PAH gibt und auch vor Macitentan gab. Es kam jetzt auch heraus – ich bin kein Biometriker –, dass es hauptsächlich daran lag, dass Sie den Effektunterschied als relativ zu gering erachten, um eine aktive Kontrolle als Komparator zu wählen, und so der Placebo-Unterschied größer und reiner, wie Sie es, glaube ich, sagen, herauskommt. Wie würden Sie denn im Lichte dieser tödlichen Erkrankung, wie Sie auch mehrfach sagten, gegenüber den Patienten der Kontrollgruppe, wenn diese Sie im Nachhinein fragten, rechtfertigen, warum Sie ihnen die aktive Therapie vorenthalten haben – nur, damit die Effektgrößen größer sind, die Patientenzahlen geringer sind, um den Effekt am Ende zu zeigen?

Herr Dr. Preiss (Actelion): Wir haben selbstverständlich keinem Patienten irgendetwas vorenthalten – das ist so nicht korrekt –, sondern das Studiendesign von SERAPHIN als Phase-III-Zulassungsstudie wurde mit der EMA und mit der FDA in speziellen Abkommen bestimmt und vereinbart. Natürlich müssen solche Studien in tödlichen Erkrankungen höchsten ethischen Ansprüchen gerecht werden. Daher kann in keinem Fall davon die Rede sein, dass Patienten irgendetwas vorenthalten wird.

In SERAPHIN sind über 60 Prozent der Patienten mit einem PDE-5-Hemmer vorbehandelt worden. Das heißt, die Mehrzahl der Daten, die diese Studie generiert hat, bezieht sich auf den Vergleich Macitentan plus Sildenafil, verglichen mit Macitentan als Monotherapie. Lediglich 30 Prozent der Patienten sind in die Studie ohne jegliche PAH-spezifische Therapie eingeschlossen worden und hatten dann ein 30-prozentiges Risiko für Macitentan 3 Milligramm, Placebo oder 10 Milligramm. Es hätte also ein Drittel der Patienten, die unbehandelt waren, tatsächlich für einen gewissen Zeitraum ohne jegliche Therapie in SERAPHIN beobachtet werden können. Das ist in der Tat passiert.

Die Studie ist aber so designt – das beschreibt die ethische Grundhaltung dieser Studie –, dass der Patient beim ersten Anzeichen einer genau definierten Krankheitsprogression aktive Behandlung mit Macitentan 10 Milligramm im Rahmen der Open-Label-Studie erhalten hat sowie zusätzlich jegliche vom Arzt als nutzenswert empfundene Therapie hätte bekommen können. Daher wurde keinem Patienten etwas vorenthalten. Wir sehen auch, dass 67 Prozent aller Patienten, die ein Ereignis hatten – ein Ereignis ist in dieser Studie nicht notwendigerweise Tod –, Macitentan 10 Milligramm im Rahmen der Open-Label-Studie erhalten haben. Das heißt, diese sogenannte eingebaute Rettungsoption hat zeitnah gegriffen, und, wie gesagt, keinem Patienten wurde irgendetwas vorenthalten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage dazu, Herr Mayer?

Herr Dr. Mayer: Noch einmal eine Nachfrage: Sie haben die Zahl von einem Drittel der Patienten, die potenziell für eine gewisse Zeit untertherapiert waren, genannt. Aber was ist mit denjenigen Patienten, die auch eine Kombitherapie hätten bekommen können, bei denen Sie also sagen, der Hauptvergleich bei den meisten sei Macitentan plus Sildenafil versus Sildenafil gewesen? Auch diejenigen hätten ja möglicherweise zu Sildenafil etwas hinzubekommen können; bei einer patientenindividuellen Therapie in der Realität gibt es ja eine Eskalationsmöglichkeit. – Das ist meine erste Frage.

Aber trotzdem verstehe ich die Grundargumentation noch nicht: Wenn Sie sagen, die Effektgrößen, die Effekte – das ist dann so abstrakt; Effekte sind Morbiditätsendpunkte, Krankheitsparameter, Tod – werden unter Placebo größer, dann ist doch eigentlich einfach designbedingt, systembedingt mit diesem Design mit einem größeren Effektunterschied zu rechnen. Also, Effekte sind meines Erachtens kränkere Patienten in der Kontrollgruppe. Damit verstehe ich dann doch nicht, warum Sie sagen, sie seien adäquat therapiert worden. Wenn man weiß, dass der Effekt kleiner geworden wäre, weil die Kontrollgruppe gesünder geblieben wäre oder nicht so schnell krank geworden wäre, dann muss man sagen, dass Patienten in der Kontrollgruppe hätten besser therapiert werden können. Anderenfalls ist für mich die Argumentation anhand der Fallzahlschätzung nicht richtig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Preiss.

Herr Dr. Preiss (Actelion): Danke der Nachfrage, Herr Mayer. – Die Studie hat zur Zulassung von Macitentan weltweit geführt, und sie hat sämtliche Auflagen der Behörden erfüllt, die die Zulassung überhaupt möglich gemacht haben. Das betrifft das Design, das betrifft die Durchführung und natürlich auch die Ergebnisse der Studie.

Wir haben bei der Studienplanung die Annahme getroffen, dass wir in der Lage sein werden, eine 40- bis 45-prozentige Reduktion des Risikos für diesen zusammengesetzten Endpunkt zu zeigen, in der Annahme, dass wir 742 Patienten und 265 Ereignisse brauchen. Die Studie hat weltweit stattgefunden, und dementsprechend spiegelt die Studie auch tatsächlich den Versorgungsstandard weltweit wieder. Er stellt sich ebenso dar, dass zwei Drittel der Patienten schon eine Art Therapie hatten, in der Regel Sildenafil; sehr wenige Patienten hatten orale oder inhalierbare Prostanoiden, und ungefähr 30 Prozent hatten keinerlei Therapie, die speziell in der PAH für wirksam erachtet wurde.

Jeder dieser Patienten hat unabhängig von seiner Hintergrundmedikation nach Einschluss in der Studie einen großen Benefit von der sehr zeitnahen, engen Überwachung durch die Prüfärzte gehabt. Dementsprechend wurde jegliches Zeichen einer Krankheitsprogression entsprechend erkannt und vom Beurteilungskomitee hinsichtlich der Eignung als Endpunkt geprüft, und dann wurden weitere Therapieentscheidungen möglich gemacht.

Wir konnten bei Beginn der Studie nicht wissen, wie viele Patienten Hintergrundtherapie haben können oder nicht. Wir gingen davon aus, dass wir einfach mit 45 Prozent sehr ambitioniert möglicherweise einen Therapieeffekt sehen oder auch nicht. SERAPHIN war die erste Studie mit diesem neuen Endpunkt; es gab keine Vergleichsbeispiele. Es hätte auch schiefgehen können.

Keiner der Patienten hat in dieser Studie einen Nachteil gehabt. Vielmehr sind die Prüfärzte davon ausgegangen, dass ein Patient, der Sildenafil über Jahre erhält, möglicherweise ausreichend gut behandelt ist. Jetzt sehen wir aber, dass auch Sildenafil-Patienten, die augenscheinlich stabil sind, weil sie über Jahre hinweg denselben Wirkstoff in gleicher Dosierung erhalten haben, dann, wenn sie Macitentan bekommen haben, dennoch einen Benefit der weiteren 38-prozentigen Reduktion ihres Risikos für diesen Endpunkt hatten. Das war unerwartet, spiegelt aber wider, dass die 55 Prozent Risikoreduktion gegenüber reinem Placebo und 38 Prozent unter Vorbehandlung sehr deutlich das Potenzial des Medikaments darstellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ergänzend dazu Herr Professor Hoepfer, dann Herr Müller und Frau Wieseler.

Herr Prof. Dr. Hoeper (DGK): Vielen Dank. Ich spreche als Vertreter von DGK und DGP. Ich würde gern noch einmal zu dem Punkt von Herrn Mayer Stellung nehmen; er ist ausgesprochen wichtig. – Aber eigentlich, Herr Mayer, nehmen Sie mit Ihrer Stellungnahme die Daten der Studie vorweg. Wir müssten das Ganze historisch betrachten.

Wir hatten bis zu diesen letzten großen Studien nur Sechs-Minuten-Gehstrecke-Studien, also primärer Endpunkt Verringerung der Sechs-Minuten-Gehstrecke nach zwölf bis 16 Wochen Therapie, und keine Studien, die das Patienten-Outcome gemessen haben, wie wir es jetzt messen. Die erste Langzeitstudie, die begonnen wurde, war ja COMPASS 2, und da ist genau das untersucht worden, was Sie gerade sagten. Da waren Patienten, die stabil Sildenafil bekommen haben, und das war und ist immer noch der Standard der Erstlinientherapie für Patienten mit PAH. Die alten Leitlinien haben gesagt: Leute, wenn die Patienten damit stabil sind, machen wir erst einmal so weiter; bei Verschlechterung mehr. Die COMPASS-2-Studie hat ja mit Bosentan zusätzlich ein negatives Ergebnis gehabt, zumindest keine Verbesserung des primären Endpunktes zeigen können.

Jetzt bei SERAPHIN haben wir eine ganz andere Situation. Wir sehen jetzt plötzlich zum ersten Mal, dass Patienten sich mit dieser Therapie tatsächlich zusätzlich verbessern. Die mit Sildenafil behandelten Patienten – das hat die Studie gezeigt, auch erstmalig mit Langzeitdaten –, die nur Sildenafil und Placebo bekamen, hatten hier innerhalb von drei Jahren 50-prozentige Wahrscheinlichkeit, ein Verschlechterungsereignis zu haben. Da hatte das SERAPHIN-Programm ja zusätzlich einen signifikanten Effekt, fast 40 Prozent Risikoreduktion. Das war aber vorher nicht bekannt. Wenn man jetzt eine solche Studie aufsetzte – da haben Sie völlig recht –, dann wäre das schwierig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Müller, dann Frau Wieseler, dann Frau Bickel und Frau Müller.

Herr Müller: Wir sind ja jetzt hier in der zweiten Bewertung, weil das Produkt die 50-Millionen-Grenze überschritten hat, und wir diskutieren jetzt über den Zusatznutzen im Vergleich zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie. In diesem Zusammenhang würde mich interessieren, wie Sie es kommentieren, dass Sie die Wirkstoffklasse der ERAs, die ja breiter ist als nur Macitentan, komplett aus der Studie ausgeschlossen haben. Waren sie ausgeschlossen, können Sie bestätigen, dass Patienten in der Vergleichsgruppe keinen Zugang zu Bosentan und Ambrisentan hatten, dass es auch nicht Teil der Hintergrundtherapie war? Wie würden Sie das jetzt einschätzen, wenn Sie sich mit dieser Wirkstoffgruppe vergleichen? – Das ist eine Frage, die sich auch an die Kliniker wendet, weil wir dies ja als individuelle Therapie unter Berücksichtigung der verfügbaren Alternativen bestimmt haben. Das ist das, was jetzt die Situation in der GKV ist. Können Sie das noch einmal kommentieren?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte schön, Herr Daskos.

Herr Dr. Daskos (Actelion): Vielen Dank für die Frage. – Es ist richtig, dass die anderen ERA-Therapien nicht im Studiendesign enthalten waren, und es ist auch verständlich, warum. Die SERAPHIN-Studie hat zum ersten Mal einen kombinierten Endpunkt. Es gab in der damaligen Zeit absolut keine Effektgröße, [kein] Verständnis für die Auswirkungen dieser Medikamente auf einen kombinierten Endpunkt, auf die Langzeittherapie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend Herr Hoeper.

Herr Prof. Dr. Hoeper (DGK): Ich glaube, zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie – –Da ist ja auch ein IQWiG-Gutachten, das ganz entscheidend ist. Das IQWiG sagt ja ziemlich eindeutig: Hier gab es nur Placebo-Kontrolle, keine aktive Kontrolle, und deswegen sind unsere Kriterien nicht erfüllt. Dazu haben wir in unserer Stellungnahme klar gesagt, dass wir das methodisch tatsächlich als ein wenig fragwürdig und wissenschaftlich enttäuschend empfinden, weil wir die Möglichkeit nicht sehen. Das IQWiG verlangt hier ein Studiendesign, das es bisher weltweit auf diesem Feld noch nie gegeben hat, und die Fallzahlen wurden eben diskutiert. Wir haben eine eigene Fallzahlenberechnung bekommen. Wir haben einfach die Studiendaten, die es mit SERAPHIN gibt, mit COMPASS 2 verglichen. Wir kommen auf knapp 2.000 Patienten für einen signifikanten Unterschied, und da ist dann noch nicht über die klinische Relevanz des Unterschiedes gesprochen, und dies ist doppelt so groß wie die größte Studie bisher. Das heißt, wenn man sich darauf beschränkt und sagt, es gibt diese Studien nicht, dann brauchen wir eigentlich auch nicht weiter zu reden. Aber aus Sicht der Kliniker haben wir natürlich relevante und wesentliche Gründe anzunehmen, dass es tatsächlich große Unterschiede zwischen den einzelnen ERAs gibt.

Dieses Studiendesign kann ja nicht so sein, dass andere ERAs als Hintergrundtherapie zugelassen werden. Wir machen hier eine verblindete Studie, und wir können ja nicht zwei ERAs miteinander kombinieren. Das ist nicht möglich. Es ging hier tatsächlich darum, die Wirksamkeit dieses ERAs nachzuweisen, aber eben die Langzeitwirksamkeit. Wenn es eine gute Alternative gegeben hätte, dann hätte man sie sicherlich gewählt. Aber das sehen wir nach wie vor nicht.

Abschließend vielleicht noch dazu: Der Verweis des IQWiG im Gutachten auf die pädiatrische Studie ist höchst problematisch. Eine offene Studie, knapp 300 Patienten, die noch nicht einmal angefangen hat, bei der der Endpunkt immer noch Verhandlungsgegenstand ist, kann nicht als Argument gelten, um zu sagen, eine solche Studie sei doch aber möglich. Sie hätte niemals die Anforderungen für die Zulassung der Substanz in der Erwachsenenmedizin erfüllt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. –Frau Dr. Wieseler, dann Frau Dr. Bickel und Frau Dr. Müller.

Frau Dr. Wieseler: Das war jetzt eine ganze Reihe von Punkten. Ich würde gern zunächst noch einmal auf die Ausführungen von Herrn Preiss zurückkommen, einfach, um noch einmal klarzustellen, wie die Zahlen einzuordnen sind, die jetzt hier genannt werden.

Herr Preiss, Sie haben zunächst einmal in Ihrer Fallzahlschätzung über relative Effekte von 10 bis 15 Prozent geredet. Wir haben dann gesehen, dass diese 10 bis 15 Prozent relativ auf einen absoluten Gruppenunterschied von 1 bis 2 Prozent zurückzuführen sind, und sollten meines Erachtens in diesem Kontext die Frage diskutieren: Ist das klinisch relevant, und lohnt es sich, eine solche Studie zu machen?

Sie haben dann weiter zu der SERAPHIN-Studie ausgeführt, dass es 16 Prozent absoluten Effektunterschied gibt. Da möchte ich einfach darauf hinweisen, dass dies der Vergleich zu Placebo ist. Es stellt ja auch niemand infrage, dass Sie im Vergleich zu Placebo diesen Effektunterschied haben. Das ist aber nicht unsere Fragestellung. Herr Hoeper, wenn Sie sagen, für die Zulassung sei diese Placebo-kontrollierte Studie notwendig gewesen und in dem historischen Kontext der Entwicklung sei diese Studie auch erst einmal wichtig, dann kann ich das alles nachvollziehen. Das beantwortet aber nicht unsere Fragestellung. Sie lautet: Wie verhält

sich das Präparat im Vergleich zu der im Behandlungsalltag einzusetzenden Therapie? Das sehen wir einfach in dieser Studie nicht.

Sie nehmen, der Hersteller nimmt ja selbst in seiner Stellungnahme in dieser Fallzahlschätzung an, dass es nur einen sehr kleinen Unterschied zwischen der patientenindividuell optimierten Therapie und der Therapie mit Macitentan gibt. Das ist ein gewisser Widerspruch zu der Annahme sehr großer Effekte, die jetzt – ich weiß nicht mehr, von wem – in den Raum gestellt wurden. Wenn wir diskutieren, müssen wir ganz klar dazwischen unterscheiden, welche Studien notwendig waren, um eine Zulassung zu erreichen, welche Fragestellungen wir jetzt aktuell in dem Nutzenbewertungsverfahren haben und was wir von dem Präparat erwarten. Was Sie erwarten, haben Sie in Ihrer Fallzahlschätzung niedergelegt: Sie erwarten 1 bis 2 Prozent Unterschied. Da ist dann die Frage: Wie relevant ist das tatsächlich?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Hoeper, bitte.

Herr Prof. Dr. Hoeper (DGK): Danke, dass ich noch einmal direkt dazu ausführen darf. – Ich empfinde Ihre Punkte als sehr gut; aber was ich jetzt nicht verstehe, ist Folgendes: Haben wir jetzt Substanzen, die wir als Vergleichstherapie für die heutige Diskussion nehmen können? Wenn dem so ist, dann sind das aus meiner Sicht ganz eindeutig Bosentan, aber auch Sildenafil, weil das die beiden Substanzen sind, die die Standardtherapie, die mit Abstand am häufigsten eingesetzte Therapie zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie waren und auch jetzt noch sind. Ich glaube, dann können wir uns tatsächlich über die Unterschiede gut unterhalten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: Ja, das sind genau einige der Alternativen. Das Papier der Kölner Konsensus-Konferenz ist in der Selexipag-Anhörung schon kurz diskutiert worden; es ist mittlerweile erschienen. Darin beschreiben Sie ja die Therapiealgorithmen. Sie beschreiben, dass Sie eigentlich in die Erstlinie schon mit einer Kombinationstherapie hineingehen. Sie beschreiben, dass Sie, wenn Sie ein inadäquates klinisches Ansprechen haben, die Therapie erweitern, sogar auf Tripeltherapien gehen. Das ist die zweckmäßige Vergleichstherapie, und so hat der G-BA das mit der patientenindividuellen Therapie ja auch festgelegt, weil wir sicherlich nicht alle Patienten über einen Kamm scheren und sagen können, der muss diese Dualtherapie bekommen und jener muss jene Tripeltherapie bekommen. Deshalb muss in der Vergleichsgruppe eine patientenindividuelle Therapie möglich sein. Das wäre die Vergleichstherapie in einer Studie, die die Fragestellung der Nutzenbewertung beantworten kann, und wir halten diese Studie in der Tat für machbar, als offene Studie natürlich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Hoeper noch einmal.

Herr Prof. Dr. Hoeper (DGK): Da sind wir auf der gleichen Ebene. Aber dann würde ich auch sagen: Somit haben wir doch den Großteil der Daten, die Sie fordern.

In dem Dokument zur Kölner Konsensus-Konferenz schreiben wir zum Ersten ganz klar, dass Bosentan aus unserer Sicht aufgrund der vorhandenen Daten in der Erstlinientherapie als ERA nicht mehr infrage kommt, sondern nur noch die beiden anderen, also Macitentan und Ambri-sentan.

Zum Zweiten glaube ich, dass im indirekten Vergleich eine haushohe Überlegenheit von Macitentan in der Effektivität, aber auch in der Sicherheit gegenüber Bosentan deutlich wird; das

ist ja auch ein wichtiger Punkt. Das ist aus meiner Sicht ja nicht in dem Stadium, dass hierzu noch Fragen kommen. Deswegen war das auch eine ganz eindeutige Stellungnahme.

Aber dann haben wir die andere Vergleichstherapie, das Sildenafil; sie haben wir ja in SERAPHIN direkt getestet. Noch einmal: Die Studie hat ganz überwiegend Patienten genommen, die stabil auf Sildenafil eingestellt waren, NYHA-Klasse II und III, jeweils genau zur Hälfte. Das ist, wie gesagt, Standardtherapie, und zu diesem Zeitpunkt hätte jeder gesagt, wir machen diese Therapie unter diesen Bedingungen genauso weiter. Jetzt zeigt die Studie plötzlich, dass tatsächlich das Langzeit-Outcome bei denjenigen Patienten, die zusätzlich mit Macitentan behandelt werden, besser wird. Genau dies ist ja der Grund, warum jetzt sowohl in den europäischen Leitlinien als auch in den Kölner Empfehlungen das Ganze so anders formuliert ist: Das ist ganz wesentlich die SERAPHIN-Studie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dazu Herr Mayer, dann Frau Wieseler. Anschließend gehen wir weiter mit Frau Bickel und Frau Müller.

Herr Dr. Mayer: Herr Hoeper, ich möchte noch einmal kurz nachfragen. Sie waren aber doch selber Autor der 2009er-Leitlinie, die nach Dana Point publiziert worden ist, und darinsteht doch eine Level-1a-Empfehlung: Sildenafil, Bosentan, Ambrisentan in der Klasse II und III. Das war zum Zeitpunkt der Macitentan-Studienplanung bzw. Durchführung. Also, das war damals schon 1a-Empfehlung. Deswegen verstehe ich nicht, warum ein aktiv kontrolliertes Design nicht möglich war. Sie hätten doch im Endeffekt einen der beiden ERAs in der Kontrollgruppe laufen lassen können; die hätten beide Sildenafil oder nicht Sildenafil bekommen können, das heißt, Mono- oder Kombitherapie. Dann hätte man die Überlegenheit gegenüber Bosentan oder Ambrisentan doch nachweisen können.

Herr Prof. Dr. Hoeper (DGK): Idealerweise ja, in der Realität zu diesem Zeitpunkt nein. Die Studie ist ja so als weltweite Studie ausgelegt worden, damit auch alle Länder der Welt Patienten einschließen konnten, und Sie wissen ja, dass in vielen Ländern der Welt bis jetzt keine der Substanzen rückvergütet wird. Das heißt, es musste auch die Möglichkeit geben, therapienaive Patienten einzuschleusen. Aber Sie sehen, in der Studie war es die Minderheit. Also, der Großteil der Patienten in den anderen Ländern war vorbehandelt, mit der Substanz, die – ich sage es noch einmal – tatsächlich als Standardtherapie gegolten hat. Es gab zu diesem Zeitpunkt nicht den geringsten Beweis, dass die Kombinationstherapie das Outcome dieser Patienten verbessert; Monotherapie war der Standard. Wir haben zwar 2009 schon von Kombinationstherapie als Möglichkeit gesprochen, aber auch mit niedrigem Empfehlungsgrad, mit praktisch keiner Evidenz. Das hat sich über die Jahre erst entwickelt. Also, zu dem in Rede stehenden Zeitpunkt war es absolut richtig, die Studie so aufzulegen, wie sie aufgelegt wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Müller.

Herr Müller: Ich habe eine Frage. – Die Studie wurde multizentrisch durchgeführt. Können Sie dann für diejenigen Länder, in denen diese beiden Substanzen, über die wir hier sprechen – Ambrisentan, Bosentan –, auch vergütet wurden und in der Versorgung waren, folgende Frage beantworten? – War es nach dem Studienprotokoll in diesen Ländern erlaubt, dass die Vergleichsgruppe diese Substanzen bekommen hat, oder war es nicht erlaubt?

Herr Prof. Dr. Hoeper (DGK): Nein, initial war das nicht erlaubt. Wie gesagt, das konnte nicht erlaubt gewesen sein, weil die Patienten ja auf diese Therapie verblindet randomisiert werden

mussten, und das geht bei Patienten, die schon einen ERA haben, natürlich nicht mehr. Das ist rein studientechnisch nicht möglich. Nach dem Verschlechterungsereignis hätten die Patienten auch jeden anderen ERA bekommen können, inklusive aktiv Macitentan. Aber man kann ja nicht einen ERA zusätzlich zu einem anderen ERA untersuchen. Das wäre nun tatsächlich falsch.

Herr Müller: Aber in der Vergleichsgruppe hatten Sie doch verblindet.

Herr Prof. Dr. Hoeper (DGK): Verblindet geht das nicht. Dann müssen Sie eine offene Studie machen, oder Sie müssen alles doppelblind machen, aber dann gegen aktive Therapie. Aber dann sind wir wieder bei den Fallzahlen, über die wir eben gesprochen haben. Also, rein vom Studiendesign wäre das – – Es wäre ausgesprochen wünschenswert, wir alle würden uns diese direkten Vergleichsstudien wünschen, weil wir auch wissen wollen, welche dieser Substanzen im Langzeitverlauf tatsächlich die besten sind. Aber das werden wir nicht hinbekommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Zunächst Frau Bickel und dann Frau Müller. Herr Klose hatte sich auch gemeldet; das machen wir gleich. – Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Meines Erachtens geht es bei uns um die Frage des Zusatznutzens gegenüber dieser zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sie beschreiben natürlich immer den Stellenwert gegenüber Placebo. Ich glaube, er ist unbenommen; das streitet hier niemand ab. Aber was wir die ganze Zeit nicht sehen, ist, was eigentlich der Stellenwert gegenüber Ambrisentan oder Bosentan ist. Diese Frage wird nicht beantwortet. Das ist aber das, was wir hier eigentlich beantwortet haben müssen.

Ich habe aber noch eine ganz andere Frage: Wieso hat Macitentan einen Orphan-Drug-Status und Selexipag nicht? Das verstehe ich nicht. Nach meiner Lesart hat es den gleichen Zulassungsstatus; das eine hat einen Orphan-Drug-Status, das andere nicht. Das eine, das Selexipag, hat ganz normal die Nutzenbewertung durchlaufen, wie das IQWiG das bewertet hat, auch Zusatznutzen nicht belegt, während das hier in Rede stehende Präparat einen Orphan-Drug-Status hatte. Vielleicht können Sie mir diese Frage beantworten; vielleicht habe ich es aber auch im Zulassungstext überlesen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Zuther und dann noch Herr Klose zu den Fragen.

Herr Zuther (Actelion): Eine Anmerkung zum Thema Orphan Drug: Ich glaube, das ist ein guter Punkt, weil wir hier feststellen können, dass Macitentan bei der Zulassung den Orphan-Drug-Status erhalten hat, in Anwesenheit von weiteren Molekülen der zweiten Generation. Ich halte das für ganz wesentlich, weil wir feststellen können, dass Macitentan bei der Zulassung einen besonderen Nutzen anerkannt bekommen hat. Das möchte ich hier einfach erwähnen. Ich glaube, wir diskutieren heute Macitentan und nicht Selexipag, und für uns ist es ein wichtiger Punkt für die Argumentation.

Weiterhin, um auf eine der Fragen von Herrn Müller zurückzukommen, bevor sie ganz verloren geht, und damit wir das noch kurz festhalten: Ich habe es so verstanden, dass ERAs nicht Teil der zVT sein sollen, und natürlich sind sie drin. – So viel dazu.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Entschuldigung, das habe ich jetzt nicht so richtig verstanden. Wir diskutieren natürlich heute den in Rede stehenden Wirkstoff, aber im Verhältnis zu anderen ERAs. Das war ja das, was Frau Bickel gesagt hat.

(Zuruf von Frau Bickel)

– Na ja, gut.

Frau Bickel: Ergänzend dazu: Das Selexipag ist kein ERA. Aber nach wie vor verstehe ich das nicht. Die Zusatznutzen-Behörde entscheidet nicht nach Nutzen – deswegen gibt es einen Orphan-Drug-Status –, sondern es geht natürlich um die Seltenheit der Erkrankung und die Verfügbarkeit von anderen Arzneimitteln. Das spielt bei der Orphan-Drug-Bewertung nach meinem Verständnis eine Rolle und nicht der Nutzen, und deswegen verstehe ich es nicht: Selexipag hat keinen Orphan-Drug-Status bekommen – es ist natürlich ein Prostanoid, also ein anderer Wirkstoff –, aber die Zulassung ist identisch beschrieben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Klose.

Herr Dr. Daskos (Actelion): Kann ich? – Danke. Ich möchte dazu ausführen: Macitentan, über das wir hier diskutieren, hat den Orphan-Drug-Status erstmalig im Jahre 2011 bekommen, und zwar aufgrund der von uns dargestellten Benefits, die das Medikament gegenüber anderen Medikamenten in diesem Signalweg hat. Aufgrund seiner physikochemischen und pharmakologischen Eigenschaften haben die Regulators EMA und FDA entschieden, dass das Medikament tatsächlich einen Zusatznutzen gegenüber vorhandenen Medikamenten im selben Signalweg hat.

Wenn man den Bericht zum Orphan-Drug-Status liest, sollte durch die Zulassungsstudie tatsächlich dieser zusätzliche Nutzen bestätigt werden, was auch gemacht worden ist: Nachdem die Ergebnisse der SERAPHIN-Studie vorhanden waren, wurde dann mit der Zulassung der Orphan-Drug-Status noch einmal erstellt. Er besteht immer noch; dies ist nie aufgehoben worden. Das heißt, von der Regulatorseite gibt es einen ganz klaren und eindeutigen Hinweis, dass es einen Zusatznutzen gibt.

Was das Selexipag anbetrifft, so haben wir Folgendes auch in der letzten Anhörung angesprochen: Wir haben das aufgrund der Diskussionen mit der EMA freiwillig zurückgezogen. Diese zusätzlichen Daten und die Diskussion darüber hätte die Zulassung des Präparats noch sehr lange verzögern können; so haben wir uns entschlossen, den Antrag auf den Orphan-Drug-Status freiwillig zurückzunehmen, um den Zulassungsprozess des Medikaments zu beschleunigen. Das hat mit den eigentlichen Studienresultaten und dem Zusatznutzen von Selexipag unserer Meinung nach relativ wenig zu tun, sondern ist eher auf den Prozess mit den regulatorischen Behörden zurückzuführen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Klose, Herr Hoeper, Frau Müller, Frau Wieseler, Herr Mayer. – Herr Klose, bitte.

Herr Dr. Klose (DGP): Vielen Dank. – Ich wollte noch ein wenig ergänzend auch aus Anwendersicht und Patientensicht Zusatznutzen diskutieren. Wir diskutieren hier die ganze Zeit Zusatznutzen, Zeit bis zur klinischen Verschlechterung, und ich glaube, wir sind hier auf den Punkt gekommen, dass wir als zweckmäßige Vergleichstherapie Bosentan und auch Sildenafil, wie in unserem Statement geschrieben, akzeptieren würden.

Wenn ich mir jetzt als Anwender die Datenlage, die wir bis jetzt haben, anschauere, dann sehe ich noch andere Punkte, die für mich als Anwender und für den Patienten einen klaren Zusatznutzen bringen. Punkt eins: Wenn wir uns die Abbruchrate in der COMPASS-2-Studie angucken – eigentlich durchweg eine Bosentan-Studie –, lag sie dort bei 25 Prozent. Die Erhöhung der Transaminasen, der Leberwerte, über das Dreifache der Norm lag bei 21 Prozent. Das alles lag bei Macitentan im Bereich von Placebo. Da stellt sich im Sinne der Patienten für den Anwender die Frage: Welches Mittel setze ich ein, wobei habe ich einen Zusatznutzen für meinen Patienten?

Ich will gar nicht darüber sprechen, dass wir auf der einen Seite ein Medikament haben, das man einmal täglich gibt, auf der anderen Seite ein Medikament, das wir zweimal täglich mit einer Aufdosierung geben. Auch da wissen wir aus vielerlei gut recherchierten Daten, dass sich die Compliance und damit die Einnahmeregelmäßigkeit natürlich dramatisch ändern, wenn man Medikamente mehrfach nehmen muss, bei Sildenafil sogar dreimal täglich.

Noch einmal: Wir haben die Vergleichsdaten. Wenn wir sagen, Bosentan und Sildenafil sind eine zu akzeptierende zweckmäßige Vergleichstherapie, dann sehen wir sowohl in SERAPHIN, dass Sildenafil, allein gegeben, plus Placebo einen schlechteren Effekt hat – Klammer auf, 38 Prozent, Klammer zu – als Macitentan plus Sildenafil. Da habe ich also einen Zusatzeffekt für meine Patienten.

Ich sehe in der COMPASS-2-Studie relativ eindeutig – ähnliches Studiendesign, ähnlicher Endpunkt; ich gebe Bosentan und Sildenafil –, dass ich keine Verbesserung des primären Endpunktes, also der Stabilisierung meiner Patienten, erziele. Woran mag das liegen? Das ist dann mein letzter Punkt, den ich anführen will. Das kann in sogenannten Drug-to-Drug-Interactions begründet sein, also den Medikamenteninteraktionen; auch das dürfen wir nicht vergessen. Auch sie werden selbst in der Laienpresse häufig diskutiert. Wie viele unserer Patienten kommen aufgrund von Arzneimittelnebenwirkungen oder Interaktionen ins Krankenhaus! Wir wissen, dass Sildenafil zusammen mit Bosentan sich negativ beeinflusst. Das heißt, der Bosentan-Spiegel steigt an, mit der Gefahr einer höheren Lebertoxizität, der Sildenafil-Spiegel fällt ab, mit der Gefahr einer schlechteren Effektivität. Auch das haben wir gut belegt in unserem Statement aufgeschrieben.

Ich denke, wir müssen die Diskussion um Zusatznutzen jetzt hier nicht nur auf dem Boden bringen, wie lange wir unsere Patienten stabilisieren können, sondern sollten auch einbeziehen, was sie an weiteren Add-on-Effekten haben. Ich glaube, wir haben genug Daten, die zeigen, dass wir da einen Zusatznutzen für unsere Patienten und auch den Anwender sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Hoeper, dann Frau Müller, Frau Wieseler, Herr Mayer.

Herr Prof. Dr. Hoeper (DGK): Meine Äußerung geht in die gleiche Richtung. Das, was Sie gerade angesprochen haben, ist ja nach wie vor der zentrale Punkt: Haben wir für Bosentan tatsächlich im Vergleich zu irgendetwas, insbesondere einem anderen ERA, einen Zusatznutzen gezeigt? Im direkten Vergleich – da sind wir uns alle einig – auf gar keinen Fall.

Aber für mich ist einer der zentralen Begriffe der IQWiG-Begutachtung diese patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie. Herr Klose hat es eben schon gesagt: Das ist und war in der Vergangenheit der PDE-5-Hemmer, das ist lange, lange Jahre, bis zum letzten oder vorletzten Jahr, Bosentan gewesen. Für Patienten, die stabil mit Sildenafil behandelt sind, haben wir aus der SERAPHIN-Studie direkt den Nachweis, dass die Zusatztherapie hier auch

einen Zusatznutzen bringt; das ist unbestritten. Wie gesagt, das hat es noch nie gegeben, und COMPASS 2 mit Bosentan ist daran gescheitert, das zu zeigen.

Damit kommen wir wieder auf die seltene Erkrankung zurück: Wir müssen bei diesen Erkrankungen aber auch solide Daten im indirekten Vergleich nutzen, und da kommt all das, was Herr Kloese gerade gesagt hat, zum Tragen. Da bleibt für Bosentan eigentlich heutzutage kein Spielraum mehr.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. –Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Meine Frage geht auch noch einmal an die Fachgesellschaften – Sie müssen heute ziemlich viel beantworten – und bezieht sich auf die Rolle von Mono- oder Kombitherapie. – Sie hatten in Ihrer Stellungnahme darauf hingewiesen, dass in der SERAPHIN-Studie durch Vergleich der Kombi Sildenafil und Macitentan mit Sildenafil mono ein aktiver Vergleich vorhanden gewesen wäre, wenn ich Sie richtig verstanden habe, haben dann aber eben ausgeführt, dass zum Zeitpunkt der Studienplanung die Monotherapie noch der Standard gewesen wäre; dies habe sich inzwischen geändert – Sie nicken, okay – zur Kombinationstherapie. Meine Frage ist: Inwiefern sehen Sie einen Vergleich einer Kombinationstherapie, also Macitentan add-on, zu einer Sildenafil-Monotherapie dann als relevant an? Sie haben ja eben selbst gesagt, Kombitherapie ist eigentlich nach heutigem Standard besser wirksam als eine Monotherapie. Sehen Sie das also als einen Vergleich, aus dem man irgendetwas ablesen kann, eine Mono- gegen eine Kombitherapie, natürlich vor dem Hintergrund dessen, was wir heute wissen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Hoeper, bitte.

Herr Prof. Dr. Hoeper (DGK): Ich muss gestehen, ich bin nicht ganz sicher, ob ich die Frage ganz richtig verstanden habe. Ging es Ihnen darum, noch einmal zu zeigen, wo die SERAPHIN-Studie den klaren Nutzen bei den mit PDE-5-Hemmern vorbehandelten Patienten gezeigt hat, oder was war der Hintergrund?

Frau Dr. Müller: Der Hintergrund war, ob sozusagen ein Vergleich einer Kombinationstherapie, wie hier in der Studie geschehen – im Vergleichsarm konnte dann eine Monotherapie gegeben werden –, ein adäquater Vergleich ist, vor dem Hintergrund, dass Sie inzwischen, wie Sie eben selber gerade argumentiert haben, eine Kombinationstherapie für eine wirksamere Therapie halten.

Herr Prof. Dr. Hoeper (DGK): Doch, absolut, ja. Die Tatsache, dass wir das dafür halten, kommt ja im Wesentlichen aus dieser Studie. Das ist ja die Frage, die wir gestellt haben: Warum hat Actelion zwei Kombinationsstudien gemacht? Warum haben sie vor vielen Jahren COMPASS 2 abgesetzt? Weil die Firma natürlich auch gesehen hat, dass weltweit die Leute erst einmal PDE-5-Hemmer nehmen. Man wollte zeigen, dass die Patienten im Langzeitverlauf tatsächlich einen besseren Krankheitsverlauf haben, wenn sie eben gleich oder aus dem stabilen Zustand heraus eine Kombinationstherapie bekommen und eben nicht erst bei einer Verschlechterung. COMPASS 2 ist gescheitert, das mit Bosentan zu zeigen, während SERAPHIN es sehr deutlich gezeigt hat. Wie gesagt, das ist dann der Game Changer für die Empfehlung in den Leitlinien gewesen, jetzt eben auch eine frühe sequenzielle Kombinationstherapie mit zu empfehlen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Nach heutigem Standard wäre es sozusagen nicht mehr ein geeigneter Vergleich, weil man jetzt weiß, die Kombinationstherapie ist besser, und Sie sie deshalb auch empfehlen?

Herr Prof. Dr. Hoeper (DGK): Wir würden auf jeden Fall heute in Studien zumindest ermöglichen, dass die Patienten eine ERA- und PDE-5-Hemmer-Kombination als Hintergrundtherapie haben, sofern denn toleriert und sofern rückvergütet in den einzelnen teilnehmenden Ländern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Wieseler, dann Herr Mayer.

Frau Dr. Wieseler: Wir sind uns wohl relativ einig, welche Daten wir gerne sehen möchten, die uns tatsächlich unter dem heutigen Kenntnisstand und unter der Empfehlung von Kombinationstherapien bis hin zur Tripeltherapie eine Aussage zum Zusatznutzen erlauben würden.

Sie haben gesagt, wir haben ja die Daten, und wir müssen auf indirekte Vergleiche zurückgreifen. – Wir würden auch auf indirekte Vergleiche zurückgreifen – das sieht das Verfahren vor –, wenn der Hersteller denn indirekte Vergleiche vorgelegt hätte, adäquate indirekte Vergleiche. Das hat er nicht getan. Er legt keine systematische Aufarbeitung der Daten für indirekte Vergleiche vor, sondern beschreibt verbal in seinem Dossier in einem Abschnitt, dass man diese oder jene indirekten Vergleiche vornehmen könnte, beschreibt dann, dass die Studien dafür aber eigentlich nicht geeignet sind, leitet aber aus dem indirekten Vergleich wie auch in seiner Stellungnahme dann trotzdem einen Zusatznutzen ab.

Das heißt aber, wir haben keine adäquate Aufarbeitung dieser indirekten Vergleiche. Weil das eben vom Hersteller im Dossier nicht vorgelegt wurde, haben wir auch nicht geprüft – das sieht das Verfahren so vor –, ob diese indirekten Vergleiche rein theoretisch aussagekräftig wären oder nicht. Das heißt, das, was wir hier vorgelegt bekommen haben, ist die SERAPHIN-Studie, und auf Basis der SERAPHIN-Studie ist aus heutiger Sicht keine Aussage zum Zusatznutzen von Macitentan möglich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schneider, bitte.

Herr Dr. Schneider (Actelion): Wir würden die Antwort auf diese Frage gerne zweiteilen, weil sie zwei Aspekte hat, einerseits einen medizinischen und andererseits einen methodischen; das entspricht dem, wie wir im Dossier vorgegangen sind.

Zunächst einmal zu der Frage, ob wir adäquate indirekte Vergleiche vorgelegt haben: Nein, das haben wir natürlich nicht, was aber im Endeffekt daran liegt, dass es gegenüber der zVT – vielleicht sei an dieser Stelle noch einmal betont, dass die zVT ja zunächst einmal die patientenindividuelle Therapie ist – tatsächlich auch keine Studien gibt. Wir haben ja auch eine Informationssuche, eine systematische Literaturrecherche, eine Studienregistersuche danach durchgeführt. Es gab einzelne Kritikpunkte, die wir aber, denke ich, in der Stellungnahme zu dieser Suche ausgeräumt haben. Wir sind zu dem Schluss gekommen – ich denke, die anwesenden klinischen Experten können das im Zweifelsfall auch bestätigen –, dass es zum jetzigen Zeitpunkt keine randomisierte kontrollierte Studie gibt, die die patientenindividuelle Therapie vollständig oder auch nur annäherungsweise abbildet. Insofern kann man natürlich dann auch keinen indirekten Vergleich dagegen durchführen.

Wir haben dann zusätzlich noch einmal, auch wenn es nicht in dem Sinne die zVT ist, überprüft, ob adjustierte indirekte Vergleiche gegenüber einzelnen Komponenten der zVT möglich sind. Wir hatten das zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung auf Basis der aktuellen Leitlinien getan, die Vollständigkeit der Studien dafür zu überprüfen. Wir haben das aber auch separat jetzt bis zur Anhörung anhand der Literaturrecherche, die wir auch für das Dossier durchgeführt haben, noch einmal überprüft und sind ebenfalls zu dem Schluss gekommen: Die Studien, die wir dort genannt haben, sind auch diejenigen, die letztendlich zur Verfügung stehen; dies nur der Vollständigkeit halber.

Uns stehen also insgesamt vier Studien zur Verfügung: Das ist einmal SERAPHIN, die Zulassungsstudie für Macitentan. Sie wäre natürlich für einen indirekten Vergleich unter Umständen geeignet oder auch nötig für die Seite von Macitentan. Dann haben wir die Studie GRIPHON, die Zulassungsstudie von Selexipag. Selexipag ist kein Teil der zVT; insofern wäre da ein indirekter Vergleich auch nicht sinnvoll. Wir haben als Nächstes AMBITION, eine Studie, die initiale Kombinationstherapie von Ambrisentan und Tadalafil gegenüber Ambrisentan alleine oder Tadalafil alleine überprüft. Aber es ist eben initiale Kombinationstherapie, und da gibt es ja auch den Hinweis des G-BA zur zVT, dass initiale Kombinationstherapie ebenfalls nicht relevant ist. Also können wir auch da keinen indirekten Vergleich machen.

Letztendlich verbleibt dann noch COMPASS 2. Diese Studie erfüllt die Einschlusskriterien für einen indirekten Vergleich schon, und das ist dann der Punkt, an dem ich gerne zu Herrn Preiss oder Herrn Daskos überleiten würde. Ich weiß jetzt nicht, wer von beiden sprechen wird. – Herr Preiss wird das gleich beantworten. Er wird dann erklären, warum es da nicht möglich ist, einen adjustierten indirekten Vergleich durchzuführen.

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

Herr Dr. Preiss (Actelion): Wir würden natürlich sehr gern einen solchen indirekten Vergleich zwischen COMPASS 2 und SERAPHIN machen, wenn er denn möglich und sinnvoll wäre. Das Problem mit der COMPASS-2-Studie ist Folgendes: Die Studie hat die Annahme getroffen, dass man einen Unterschied zwischen den Vergleichsarmen von 40 Prozent in der Risikoreduktion für den primären Endpunkt zeigen könnte, wenn er denn existiert. Die Studie hat 17 Prozent gezeigt, nicht signifikant, weil die Studie mit ihren 334 Patienten für 40-prozentige Unterschiede wesentlich mehr einzuschließende Patienten benötigt hätte. Sie war also hoffnungslos auf der Underpowered-Seite, wie man sagen würde. Die Studie hat sieben Jahre gedauert, mit dem Resultat, dass ein substantieller Anteil der Patienten im Studienverlauf die Einwilligung zur Studie zurückgezogen hat.

Neben diesen Punkten gilt es zu berücksichtigen, dass in der COMPASS-2-Studie eine andere geografische Ausdehnung des Rekrutierungsgebietes mit daraus resultierendem anderem Pflegestandard vorgelegen hat. In COMPASS 2 sind über 40 Prozent der Patienten aus den USA, in SERAPHIN sind es noch nicht einmal 60 Patienten, gesamthaft gesehen. COMPASS 2 hat ein deutlich älteres und in deutlich stärkerem Maße mit Begleitkrankheiten versehenes Patientenkollektiv, verglichen mit SERAPHIN.

Neben all diesen Aspekten ist aber der wesentliche Grund für die Nichtvergleichbarkeit die unterschiedliche Definition der Komponente „Verschlechterung der PAH“ im primären Endpunkt. Diese Komponente ist der dynamische Teil in diesen Endpunkten, und er wurde in COMPASS 2 in Ermangelung des Wissens in damaliger Zeit ungenügend definiert. Heute weiß man, dass Krankheitsprogression zwei Dinge sind: Verlust an Gehstrecke von 15 Prozent

vom Ausgangszeitpunkt und zeitgleich eine Verschlechterung der Funktionsklasse. Wenn der Patient das zeigt, weiß man, dass die Krankheitsprogression eingetreten ist und das Risiko für Sterblichkeit massiv erhöht ist; es gibt Daten aus den USA, die zeigen, dass nahezu alle Todesfälle innerhalb von acht bis zehn Monaten nach einem solchen Ereignis eintreten.

In COMPASS 2 wurde diese Komponente – dies reflektiert den Lernprozess in der Gemeinschaft – hauptsächlich über eine vom Patienten vorzunehmende Einschätzung, eine sogenannte Global Self-assessment Scale, definiert. Der Patient wurde also einfach gefragt: Fühlst du deine Situation als unverändert oder als leicht, moderat oder deutlich besser oder schlechter? Wenn der Patient dort sagte, ich fühle mich eigentlich unverändert oder sogar ein bisschen besser, konnte der Patient per Definition kein Krankheitsprogressionsereignis im Sinne dieser Studie haben. Wir wissen aber heutzutage, dass die Erkrankung deutlich voranschreiten kann – mit eingeschränkter Rechtsherzfunktion, deutlich schlechterer Hämodynamik, deutlich erhöhten Biomarkern –, ohne dass der Patient dies klinisch in seinem Erscheinungsbild präsentiert oder bereits präsentierte oder wahrnimmt. Aufgrund dieser großen Unterschiede in der Definition der wesentlichsten Anteile des Endpunktes kann man COMPASS 2 und SERAPHIN leider zwischen den Studien nicht vergleichen.

Was ist der Wert von COMPASS 2? Dies ist die längste jemals durchgeführte Studie in der PAH, die uns eines erlaubt: Innerhalb dieser Studie bekommen wir ein Gefühl dafür, wie viel Potenz, wie viel Mehrwert Bosentan bieten kann, wenn man es zusätzlich zu einem PDE-5-Hemmer gibt. Wenn man diesen Zugewinn, diese 17 Prozent, zu den Ergebnissen aus der Phase-II-Studie mit Bosentan ins Verhältnis setzt, die mit Patienten stattgefunden hat, die nur normalen systemischen Hochdruck haben, und diese Dosierungen mit der Potenz dort im Vergleich zu dem beobachtet, was Macitentan in der Phase II in hypertensiven Patienten gezeigt hat, dann kann man einen Schluss ziehen, dass Bosentan mit sehr großzügiger Schätzung die maximale Potenz von Macitentan 2 Milligramm haben könnte.

2 Milligramm ist keine zugelassene Formulierung; wir haben 3 Milligramm getestet. Auch sie hat die Zulassung nicht geschafft. Wenn man davon ausgeht, dass Bosentan, maximal dosiert wie im klinischen Alltag, höchstens so gut ist wie Macitentan 3 Milligramm, dann kann man sich Folgendes überlegen: Okay, schauen wir einmal, was Macitentan 3 Milligramm zusätzlich zu PDE-5-Hemmern an Benefit geboten hat. Da sehen wir in der SERAPHIN-Studie wieder 17 Prozent, zufällig genau dieselbe Zahl. Wir haben keine Vergleichbarkeit über die Studien hinweg; aber wir haben eine Idee innerhalb der Studie über die Potenz der Medikamente, und daher sehen wir auch dort den Zusatznutzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend dazu?

Herr Dr. Preiss (Actelion): Nur noch eine ganz kurze Bemerkung: Frau Wieseler hatte vor einigen Fragen die Hazard Ratios, die relativen Risikoreduktionen und die absoluten Risikoreduktionen, dargestellt und dann aus meiner Sicht ein bisschen den Eindruck hinterlassen, wir redeten über ein, zwei Prozent absoluten Unterschied, das könne doch nicht bedeutsam sein. – Dies halte ich für eine nicht angebrachte Vorgehensweise. Die Studien, die wir durchgeführt haben, insbesondere SERAPHIN, hatten einen Endpunkt, der statistisch ausgewertet wird mit der Zeit bis zum Eintreten dieses Ereignisses, und das kann man als Hazard Ratio ausdrücken. Wenn man Studien designt, muss man sich nicht die Frage stellen, wie groß der Unterschied absolut ist, sondern die Frage, wie hoch das Risiko für das Eintreten eines Events ist. Nur so kann man eine Studie designen.

Als Beispiel: Wenn die Sterblichkeit absolut in einer Studie bei 4 Prozent liegt – vier Patienten von 100 sterben pro Jahr – und Sie in einer Studie sehen, dass nach demselben Jahr mit einem anderen Medikament 2 Prozent der Patienten sterben, dann beträgt natürlich der absolute Unterschied 2 Prozent; relativ sind es jedoch 50 Prozent. Sind die 2 Prozent deshalb lächerlich und zu vernachlässigen? – Ich denke nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. So hat es Frau Wieseler sicherlich auch nicht adressieren wollen. Aber sie hatte jetzt eine Nachfrage; dann folgen Herr Hoeper und Herr Mayer.

Frau Dr. Wieseler: Es ist vielleicht eher ein Kommentar als eine Nachfrage. Ich halte die Aussagen, die Sie vergleichend zwischen Bosentan und Macitentan gemacht haben, für relativ mutig. Ausgehend davon, dass Sie beschrieben haben, wie sich die Populationen in den Studien unterscheiden und wie sich auch die Endpunktoperationalisierung und deren Erhebung unterscheiden, empfinde ich es als relativ mutig, da 17 und 17 Prozent zu vergleichen. Es gibt ja eine Methodik für den indirekten Vergleich, die da eigentlich anders vorgeht. Ich glaube nicht, dass dieser naive, also nicht adjustierte indirekte Vergleich genügend aussagekräftig ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Hoeper, dann Herr Mayer, und dann würde ich auch gerne Schluss machen. Wir müssen uns noch über die Kosten unterhalten. Da haben Sie ja noch die Verwurfsproblematik angesprochen. Ich glaube, die Frage, ob wir Evidenz haben oder nicht, haben wir jetzt von allen Seiten hinreichend gegrillt und beleuchtet. – Bitte schön, Herr Hoeper.

Herr Prof. Dr. Hoeper (DGK): Ich bin tatsächlich ein Stück weit bei Ihnen, und spätestens jetzt wird wahrscheinlich deutlich, dass die Firma ihr Dossier komplett ohne unsere Mitwirkung gemacht hat, wir unsere Stellungnahme aber auch komplett ohne Einflussnahme der Firma geschrieben haben. Wir als Fachgesellschaft, die wir das gemeinsam geschrieben haben, haben eine ganz andere Einschätzung zu der Bewertung der COMPASS-2-Studie.

Natürlich – darin stimme ich Herrn Preiss völlig zu – hinken indirekte Vergleiche immer; das ist gar keine Frage. Aber aus Sicht des Klinikers sage ich: Es gibt jetzt zwei duale Endothelin-Rezeptorantagonisten, die wir vergleichen und zur Verfügung haben. Das ist das Bosentan, und das ist das Macitentan. Welchen nehmen wir? Nehmen wir denjenigen, der in der Langzeitstudie die Verbesserung des Outcomes gezeigt hat, sowohl bei therapienaiven Patienten als auch bei vorbehandelten Patienten, oder nehmen wir den, der das eben in einer gleich oder ähnlich designten Studie nicht gezeigt hat, Details des Endpunktes hin oder her? Nehmen wir die Studie, die bezüglich Abbruchrate durch unerwünschte Ereignisse auf Placeboniveau lag, oder nehmen wir die Studie, bei der die Abbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse auf dem Doppelten des Placeboniveaus lag, und nehmen wir das Medikament, bei dessen Einnahme die Transaminasenerhöhung ebenfalls auf Placeboniveau lag versus 20 Prozent versus 6 Prozent bei Bosentan in der COMPASS-2-Studie? Wie gesagt, für den Kliniker ist das überhaupt keine Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Mayer.

Herr Dr. Mayer: Zu Ihren letzten Worten noch abschließend: Es ist trotzdem ein freihändiger, nicht adjustierter indirekter Vergleich, den Sie gerade vorgenommen haben, ein Mangel, der

meines Erachtens hätte geheilt werden können, denn wir haben jetzt über Kombinationstherapien, ja oder nein, zu dem damaligen Zeitpunkt gesprochen.

Aber noch einmal: In der Leitlinie, bei der Sie federführend waren, standen schon 2009 Bosentan, Ambrisentan und Sildenafil als gleichwertige 1a-Empfehlung. Deshalb verstehe ich nicht, warum ein neuer ERA, wie es Macitentan ist, sich nicht gegen einen anderen ERA verglichen hat, als Monotherapie und dann möglicherweise als Add-on-Therapie in beiden Armen, einfach die Kombitherapie, die damals zwar schon am Horizont aufschien. Sie haben geschrieben, möglicherweise, oder man würde Patienten, die nicht ausreichend mit einer Monotherapie therapiert sind, Kombitherapien anbieten, die Evidenz ist noch nicht sehr deutlich; aber es wurde in den Leitlinien schon empfohlen. Das heißt, es war damals schon empfohlen worden, mit einer 2a- oder einer 2b-Empfehlung, glaube ich, aber es wurde empfohlen, wenn auch mit wenig Evidenz. Also, nur so viel dazu: Man müsste nicht den freihändigen indirekten Vergleich machen, wenn man damals einfach den zu diesem Zeitpunkt vorliegenden Standard in der Gruppe benutzt hätte.

Abschließend ganz kurz, anschließend an die Kommentierung und zur Richtigstellung von Herrn Zuther, als er die Aussage traf, ERAs seien erlaubt gewesen: Sie waren es aber erst nach der Studie, sprich nach Entblindung und nach Ende der doppelblinden Phase. – Damit waren sie faktisch nicht erlaubt.

Herr Prof. Dr. Hoeper (DGK): Darf ich noch ganz kurz?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, klar.

Herr Prof. Dr. Hoeper (DGK): Erstens. Zu dem Zeitpunkt, auch bis 2014 – wir sehen das in den Registerdaten – erhielten 80 Prozent, 90 Prozent der Patienten Monotherapie. Daran hat sich bis vor kurzer Zeit überhaupt nichts geändert.

Zweitens schlagen Sie, wie gesagt, das optimale Studiendesign vor; da stimme ich Ihnen zu. Aber 2.000 Patienten oder mehr halten wir alle nicht für realistisch. Das ist der Grund.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Bitte schön, Herr Daskos.

Herr Dr. Daskos (Actelion): Ein ganz kurzer Kommentar: Das Studiendesign der SERAPHIN-Studie war weit vor der Veröffentlichung der Guidelines in 2009. Das hätte wahrscheinlich zeitlich nicht gepasst und gestimmt. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann stelle ich der guten Ordnung halber noch einmal fest, dass Sie, bezogen auf die Kostendarstellung zu Trepstinil, wegen der Verwurfsproblematik erheblich höhere Jahrestherapiekosten sehen. Das müssen wir dann eben noch einmal überprüfen. – Ich sage dies nur, damit es hier auch angesprochen worden ist. Sie halten hier 229.358,98 Euro statt 151.914,18 Euro im ersten Jahr und entsprechend erhöhte Sätze im zweiten Jahr für angemessen. Das werden wir uns dann eben noch einmal anschauen. – So viel dazu, damit das eben hier auch Gegenstand der Erörterung war.

Dann würde ich Ihnen jetzt noch einmal die Möglichkeit geben, wenn Sie es wünschen, die letzten eine Stunde und 20 Minuten zusammenzufassen und Ihre Sicht der Dinge darzustellen. Wer möchte das machen? – Herr Zuther, bitte.

Herr Zuther (Actelion): Professor Hecken, danke für die Erteilung des Wortes zum Abschluss der Anhörung. – Ich danke allen Teilnehmern für eine gute Diskussion, eine interaktive Diskussion mit vielen guten Fragen zur Anwendung des Produkts in der Praxis. Ich glaube, das hat uns alle sehr weit gebracht.

Wir möchten festhalten: Für uns steht außer Zweifel, dass Opsumit in der täglichen Praxis einen Zusatznutzen erbringt. Der Zusatznutzen ergibt sich nicht nur aus den Daten aus SERAPHIN, sondern aus dem günstigen klinischen und pharmakologischen Profil des Produktes und der praktischen Anwendung. Weiterhin sehen wir auch nach dieser sehr guten Diskussion, dass die Anforderung, diese Vorzüge gegenüber der zVT patientenindividuelle Therapie dann auch statistisch nachzuweisen, unter realistischen Bedingungen nicht erfüllbar ist, sie aus methodischen Gründen nicht realisierbar ist.

Wir haben diskutiert, dass Macitentan/Opsumit einen Orphan-Drug-Status hat, was eine Sonderstellung nachweist, ein ganz wesentlicher Punkt. Aus diesem Grund möchten wir noch einmal festhalten: Aus Sicht von Actelion sehen wir einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Opsumit/Macitentan. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, ganz herzlichen Dank an alle, die hier waren, für die Diskussion. Wir werden die Ergebnisse bei unserer Entscheidung natürlich zu wägen haben. – Damit ist diese Anhörung beendet. Herzlichen Dank, dass Sie da waren.

Ende der Anhörung: 11.22 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2015-B-141 Macitentan

Stand: Oktober 2015

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien der Verfo

Macitentan zur Behandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Satz 2 Verfo/AM-NutzenV

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Als nicht-medikamentöse Behandlungen kommen grundsätzlich infrage:

- Lungen- oder Herz-Lungen-Transplantation.

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

- Regelung der Verordnung besonderer Arzneimittel in Anlage XI zum Abschnitt N der Arzneimittel-Richtlinie (Verfahren zur Verordnung besonderer Arzneimittel nach § 73d SGB V). Die letzte Änderung der Anlage XI trat am 20. Mai 2010 in Kraft. *Mit Wirkung vom 1. Januar 2011 ist Anlage XI außer Kraft getreten.*
 - Aufnahme von Bosentan, Iloprost zur Inhalation, Sildenafil und Sitaxentan in Anlage XI mit Beschluss vom 16. Oktober 2008 / 22. Januar 2009.
 - Aufnahme von Ambrisentan und Treprostinil in Anlage XI mit Beschluss vom Beschluss vom 19. Februar 2009.

Macitentan (Orphan Drug < 50 Mio. Euro Umsatz mit der GKV in letzten 12 Kalendermonaten) Beschluss des G-BA vom 17. Juli 2014 über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage XII:

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.

Riociguat (Orphan Drug < 50 Mio. Euro Umsatz mit der GKV in letzten 12 Kalendermonaten) Beschluss des G-BA vom 16. Oktober 2014 über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage XII:

Für erwachsene Patienten der WHO Funktionsklassen II bis III mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit liegt für Riociguat ein geringer Zusatznutzen vor.

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu prüfendes Arzneimittel:	
Macitentan C02KX04 Opsumit®	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 Bindegewebserkrankungen sowie PAH in Assoziation mit korrigierten einfachen angeborenen Herzfehlern. (FI Opsumit® 2013-12)
Weitere Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA):	
Bosentan C02KX01 Tracleer®	Behandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) zur Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und Symptomen bei Patienten mit der funktionellen WHO-/NYHA-Klasse III. Die Wirksamkeit wurde nachgewiesen bei: <ul style="list-style-type: none"> – Primärer (idiopathischer und erblicher) pulmonal arterieller Hypertonie – Sekundärer pulmonal arterieller Hypertonie in Assoziation mit Sklerodermie ohne signifikante interstitielle Lungenerkrankung – Pulmonal arterieller Hypertonie in Assoziation mit kongenitalen Herzfehlern und Eisenmenger-Physiologie. Verbesserungen des Krankheitsbildes wurden ebenso bei Patienten mit PAH der funktionellen WHO-/NYHA-Klasse II gezeigt. (FI Tracleer® 2013-12)
Ambrisentan C02KX02 Volibris®	Volibris® ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklassen II und III indiziert, zur Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit. Die Wirksamkeit wurde bei idiopathischer PAH (IPAH) und PAH assoziiert mit einer Bindegewebserkrankung nachgewiesen. (FI Volibris® 2014-09)

Phosphodiesterase Typ 5 (PDE5)-Hemmer:

Sildenafil C02KX04 Revatio®	Behandlung von erwachsenen Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklassen II und III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Die Wirksamkeit konnte nachgewiesen werden bei primärer PAH und bei pulmonaler Hypertonie in Verbindung mit einer Bindegewebskrankheit. (FI Revatio® 2014-05)
Tadalafil C02KX05 Adcirca®	Adcirca® ist angezeigt zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklasse II und III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei Erwachsenen. Die Wirksamkeit wurde gezeigt bei idiopathischer PAH (IPAH) und bei PAH aufgrund einer Kollagenose. (FI Adcirca® 2013-03)

Lösliche Guanylatcyclase-Stimulatoren

Riociguat C02KX05 Adempas®	Adempas, als Monotherapie oder in Kombination mit Endothelin-Rezeptorantagonisten, ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklassen (FK) II bis III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Die Wirksamkeit wurde in einer PAH-Population einschließlich Ätiologien einer idiopathischen oder hereditären PAH oder einer mit einer Bindegewebserkrankung assoziierten PAH nachgewiesen. (FI Adempas® 2014-03)
----------------------------------	---

Prostazyklin-Analoga:

Iloprost B01AC11 Ventavis®	Behandlung erwachsener Patienten mit primärer pulmonaler Hypertonie im funktionellen Schweregrad NYHA III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit und der Symptomatik. (FI Ventavis® 2014-10)
Treprostinil B01AC21 Remodulin®	Behandlung von idiopathischer oder familiärer pulmonal-arterieller Hypertonie (PAH) zur Verbesserung der Belastbarkeit und zur Milderung der Krankheitssymptome bei Patienten mit New York Heart Association(NYHA)-Funktionsklasse III. (FI Remodulin® 2012-01)
Epoprostenol B01AC09 generisch	Primäre und sekundäre pulmonale Hypertonie EPOPROSTENOL-ROTEXMEDICA ist außerdem indiziert zur intravenösen Langzeitbehandlung von primärer pulmonaler Hypertonie (PPH) bei Patienten der Stadien III und IV gemäß der Klassifikation der New York Heart Association (NYHA), die nicht ausreichend auf eine konventionelle Therapie ansprechen, sowie von sekundärer pulmonaler Hypertonie (SPH) im Rahmen von Erkrankungen aus dem Formenkreis der Sklerodermie (SDD) aufgrund intrinsischer präkapillarer Lungengefäßkrankheiten bei Patienten in den NYHA-Stadien III und IV. Zur Langzeitanwendung stehen nur begrenzte Daten zur Verfügung. (FI Epoprostenol-Rotexmedica® 2011-03)

Quelle: Fachinformation; Lauer Fischer-Taxe

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT):

Inhalt

Indikation für die Recherche bei Macitentan.....	5
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien	6
Systematische Recherche	6
IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse.....	7
Cochrane Reviews	13
Systematische Reviews.....	16
Leitlinien.....	45
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	53
Literatur	54

Indikation für die Recherche bei Macitentan

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 Bindegewebserkrankungen sowie PAH in Assoziation mit korrigierten einfachen angeborenen Herzfehlern

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien

siehe Übersicht zVT, Tabellen „I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien der Verfo“ und „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet.“

Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „Pulmonale arterielle Hypertonie“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 13.10.2015 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, AKdÄ, Clinical Evidence, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP.

Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Bei der Recherche wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab **557** Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Davon wurden **111** Quellen eingeschlossen. Insgesamt ergab dies 25 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Abkürzungen

6MWD	6-Minuten-Gehstrecke
AM	Arzneimittel
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
CT	Kombinationstherapie
ERA	Endothelin-Rezeptor-Antagonist
FDA	(US) Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
MD	Mean difference
MT	Monotherapie
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHS CRD	National Health Services Center for Reviews and Dissemination
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds ratio

OS	Gesamtüberleben
PAH	pulmonal arterielle Hypertonie
PAP	Pulmonararterieller Druck
PDE-5	Phosphodiesterase Typ 5
PVR	Pulmonal vaskulärer Widerstand
RR	Risk Ratio
TRIP	Turn Research into Practice Database
UE	Unerwünschtes Ereignis
WHO	World Health Organization

IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse

G-BA, 2008 [5]	<p>Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Verordnung besonderer Arzneimittel</p> <p>In Anlage 13 werden folgende Wirkstoffe aufgenommen: Bosentan Iloprost zur Inhalation Sildenafil (zur Anwendung bei PAH) Sitaxentan</p> <p>1) Bosentan: Das Anwendungsgebiet bosentanhaltiger Arzneimittel ist die Behandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) zur Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und Symptome bei Patienten mit der funktionellen WHO-/NYHA-Klasse III bei primärer (idiopathischer und familiärer) PAH, sekundärer PAH in Assoziation mit Sklerodermie ohne signifikante interstitielle Lungenerkrankung und bei PAH in Assoziation mit kongenitalen Herzfehlern und Eisenmenger-Physiologie.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die „Anforderungen an den Arzt für besondere Arzneimitteltherapie“ ergeben sich aus dem Krankheitsbild der PAH und den Anforderungen gemäß der arzneimittel-rechtlichen Zulassung für die Anwendung von Bosentan. Mit den genannten Facharztqualifikationen werden grundsätzliche Qualifikationen für den Arzt für besondere Arzneimitteltherapie festgelegt. Für die Beurteilung und Verordnung von bosentan-haltigen Arzneimitteln ist es erforderlich, dass der Arzt für besondere Arzneimitteltherapie in der Behandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie erfahren ist. Dafür muss er mindestens 10 Patienten pro Jahr (im Vorjahr der Benennung) behandelt haben und jährlich mindestens 10 Zertifizierungspunkte an krankheitsspezifischen Fortbildungen dokumentieren. Die geforderte Anzahl an behandelten Patienten soll gewährleisten, dass der Arzt für besondere Arzneimitteltherapie über praktische Kenntnisse in der komplexen Diagnostik und Behandlung verfügt. Diesen praktischen Kenntnissen soll eine hochqualitative theoretische Ausbildung zugrunde liegen, die der Arzt im Rahmen von spezifischen Fortbildungen vertieft. <p>2) Iloprost: Das Anwendungsgebiet ist die Behandlung von Patienten mit primärer pulmonaler Hypertonie im funktionellen Schweregrad NYHA III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit und der Symptomatik.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Zulassung von Iloprost zur Inhalation wurde von der EMEA unter „exceptional circumstances“ (außergewöhnlichen Umständen) erteilt. Dies ist der Fall, wenn ein Antragsteller nachweisen kann, dass er aus
---------------------------	---

bestimmten Gründen in Bezug auf bestimmte Heilanzeigen keine vollständigen Auskünfte über die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit bei bestimmungsgemäßem Gebrauch erteilen kann (vgl. Richtlinie 2001/83/EG Anhang I Teil 4 Abschnitt G). In diesen Fällen muss der Antragsteller insbesondere bezüglich der Sicherheit des Arzneimittels Auflagen erfüllen. Die Aufrechterhaltung der Zulassung ist von der jährlichen Neubeurteilung dieser Auflagen abhängig. Daraus wird deutlich, dass dem Zulassungsstatus von Ventavis „allein aus statistischen Gründen [...] die Gefahr der nachträglichen Entdeckung seltener, schwerwiegender Nebenwirkungen“ (BT-Drucks. 16/3100, Seite 115) innewohnt. Mithin ist die Einstufung von iloprosthaltigen Arzneimitteln als besondere Arzneimittel im Sinne des § 73d Abs. 1 SGB V sachgerecht. Laut Fachinformation sollte die Anwendung von Ventavis nur von einem in der Behandlung der pulmonalen Hypertonie erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden. Zur Verbesserung der Qualität der Anwendung von iloprosthaltigen Arzneimitteln zur Inhalation sind demnach besondere Fachkenntnisse erforderlich, die über das Übliche hinausgehen.

- Für die Beurteilung und Verordnung von iloprosthaltigen Arzneimitteln ist es erforderlich, dass der Arzt für besondere Arzneimitteltherapie in der Behandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie erfahren ist. Dafür muss er mindestens 10 Patienten pro Jahr (im Vorjahr der Benennung) behandelt haben und jährlich mindestens 10 Zertifizierungspunkte an krankheitsspezifischen Fortbildungen dokumentieren. Die geforderte Anzahl an behandelten Patienten soll gewährleisten, dass der Arzt für besondere Arzneimitteltherapie über praktische Kenntnisse in der komplexen Diagnostik und Behandlung verfügt. Diesen praktischen Kenntnissen soll eine hochqualitative theoretische Ausbildung zugrunde liegen, die der Arzt im Rahmen von spezifischen Fortbildungen vertieft.

3) **Sildenafil:**

Arzneimittel mit dem Wirkstoff Sildenafil werden zur Behandlung von Patienten mit PAH der WHO-Funktionsklasse III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit (bei primärer PAH und pulmonaler Hypertonie in Verbindung mit einer Bindegewebskrankheit) als besondere Arzneimittel nach § 73d SGB V in Anlage 13 aufgenommen.

- Die Zulassung von Revatio® wurde von der EMEA unter „exceptional circumstances“ (außergewöhnlichen Umständen) erteilt. Dies ist der Fall, wenn ein Antragsteller nachweisen kann, dass er aus bestimmten Gründen in Bezug auf bestimmte Heilanzeigen keine vollständigen Auskünfte über die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit bei bestimmungsgemäßem Gebrauch erteilen kann (vgl. Richtlinie 2001/83/EG Anhang I Teil 4 Abschnitt G). In diesen Fällen muss der Antragsteller insbesondere bezüglich der Sicherheit des Arzneimittels Auflagen erfüllen. Die Aufrechterhaltung der Zulassung ist von der jährlichen Neubeurteilung dieser Auflagen abhängig. Daraus wird deutlich, dass dem Zulassungsstatus von Sildenafil „allein aus statistischen

	<p>Gründen [...] die Gefahr der nachträglichen Entdeckung seltener, schwerwiegender Nebenwirkungen“ (BT-Drucks. 16/3100, Seite 115) innewohnt. Mithin ist die Einstufung von sildenafilhaltigen Arzneimitteln als besondere Arzneimittel in der o.g. Indikation im Sinne des § 73d Abs. 1 SGB V sachgerecht. Laut Fachinformation sollte die Anwendung von Sildenafil nur von einem in der Behandlung der pulmonalen Hypertonie erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden. Zur Verbesserung der Qualität der Anwendung von sildenafilhaltigen Arzneimitteln sind demnach besondere Fachkenntnisse erforderlich, die über das Übliche hinausgehen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für die Beurteilung und Verordnung von sildenafilhaltigen Arzneimitteln ist es erforderlich, dass der Arzt für besondere Arzneimitteltherapie in der Behandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie erfahren ist. Dafür muss er mindestens 10 Patienten pro Jahr (im Vorjahr der Benennung) behandelt haben und jährlich mindestens 10 Zertifizierungspunkte an krankheitsspezifischen Fortbildungen dokumentieren. Die geforderte Anzahl an behandelten Patienten soll gewährleisten, dass der Arzt für besondere Arzneimitteltherapie über praktische Kenntnisse in der komplexen Diagnostik und Behandlung verfügt. Diesen praktischen Kenntnissen soll eine hochqualitative theoretische Ausbildung zugrunde liegen, die der Arzt im Rahmen von spezifischen Fortbildungen vertieft.
<p>G-BA, 2009 [6].</p>	<p>Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 13: Verordnung besonderer Arzneimittel</p> <p>1) Arzneimittel mit dem Wirkstoff Ambrisentan (z. B. Volibris®) werden als besondere Arzneimittel nach § 73d SGB V in Anlage 13 aufgenommen. Das Anwendungsgebiet ist die Behandlung von Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklassen II und III zur Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit bei idiopathischer PAH (IPAH) und PAH assoziiert mit einer Bindegewebserkrankung.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die „Anforderungen an den Arzt für besondere Arzneimitteltherapie“ ergeben sich aus dem Krankheitsbild der PAH und den Anforderungen gemäß der arzneimittel-rechtlichen Zulassung für die Anwendung Ambrisentan-haltigen Arzneimittel. Mit den genannten Facharztqualifikationen werden grundsätzliche Qualifikationen für den Arzt für besondere Arzneimitteltherapie festgelegt. Für die Beurteilung und Verordnung von Ambrisentan-haltigen Arzneimitteln ist es erforderlich, dass der Arzt für besondere Arzneimitteltherapie in der Behandlung der PAH erfahren ist. Dafür muss er mindestens 10 Patienten pro Jahr behandelt haben und jährlich mindestens 10 Zertifizierungspunkte an krankheitsspezifischen Fortbildungen dokumentieren. Die geforderte Anzahl an behandelten Patienten soll gewährleisten, dass der Arzt für besondere Arzneimitteltherapie über praktische Kenntnisse in der komplexen Diagnostik und Behandlung verfügt. Diesen praktischen Kenntnissen soll eine hochqualitative theoretische Ausbildung zugrunde

	<p>liegen, die der Arzt im Rahmen von spezifischen Fortbildungen vertieft.</p> <p>2) Arzneimittel mit dem Wirkstoff Treprostinil (z. B. Remodulin) werden als besondere Arzneimittel nach § 73d SGB V in Anlage 13 aufgenommen. Das Anwendungsgebiet ist die Behandlung von Patienten mit primärer pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) zur Verbesserung der Belastbarkeit und zur Milderung der Krankheitssymptome bei Patienten mit NYHA-Klasse III.</p> <ul style="list-style-type: none"> Die „Anforderungen an den Arzt für besondere Arzneimitteltherapie“ ergeben sich aus dem Krankheitsbild der PAH und den Anforderungen gemäß der arzneimittel-rechtlichen Zulassung für die Anwendung von Remodulin. Mit den genannten Facharztqualifikationen werden grundsätzliche Qualifikationen für den Arzt für besondere Arzneimitteltherapie festgelegt. Für die Beurteilung und Verordnung von Treprostinil-haltigen Arzneimitteln ist es erforderlich, dass der Arzt für besondere Arzneimitteltherapie in der Behandlung der PAH erfahren ist. Dafür muss er mindestens 10 Patienten pro Jahr behandelt haben und jährlich mindestens 10 Zertifizierungspunkte an krankheitsspezifischen Fortbildungen dokumentieren. Die geforderte Anzahl an behandelten Patienten soll gewährleisten, dass der Arzt für besondere Arzneimitteltherapie über praktische Kenntnisse in der komplexen Diagnostik und Behandlung verfügt. Diesen praktischen Kenntnissen soll eine hochqualitative theoretische Ausbildung zugrunde liegen, die der Arzt im Rahmen von spezifischen Fortbildungen vertieft.
<p>G-BA, 2010 [7].</p>	<p>Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XI – Besondere Arzneimittel nach § 73d SGB V Sildenafil bei der pulmonal arteriellen Hypertonie</p> <p>Der Unterausschuss hat die Unterlagen gemäß § 7 Abs. 5 (Kapitel 4 der Verfahrensordnung) geprüft, bewertet und ist zu der Entscheidung gekommen, in Anlage XI den Text zu Sildenafil als besonderem Arzneimittel nach § 73d SGB V bei der Behandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie zu ändern. Die einzelnen Änderungen finden sich im Beschlussentwurf. An dieser Stelle sind die Änderungen sowie die Literaturverweise zur Klarstellung in den Text eingearbeitet.</p> <p>Hinweise zu Patientengruppen und zur qualitätsgesicherten Anwendung</p> <p>Der Einfluss von Sildenafil auf die Mortalität ist nicht bekannt.</p> <p>Ursprünglich wurde Sildenafil nur für die Behandlung von Patienten der WHO-Funktionsklasse III zugelassen. Im Rahmen einer Neubewertung der Daten der beiden Studien, die zur Zulassung geführt haben, wurde die Zulassung für WHO-Funktionsklasse II beantragt und anschließend durch die EMEA genehmigt.</p> <p>Der Zulassung zugrunde lag eine Studie (randomisiert, doppelblind, placebo-kontrolliert) bei 278 Patienten mit primärer PAH, PAH in Verbindung mit einer Bindegewebskrankheit und PAH nach chirurgischer Korrektur eines angeborenen Herzfehlers. Die Studienpopulation umfasste 68 (25 %) Männer</p>

und 209 (75 %) Frauen mit einem mittleren Alter von 49 Jahren (Altersbereich: 18 bis 81 Jahre) und einer 6-Minuten-Gehstrecke (6-MWD) zwischen 100 und 450 m (Mittelwert 344 m) bei Studienbeginn. 175 Patienten (63 %) hatten eine Diagnose mit primärer pulmonaler Hypertonie, 84 (30 %) eine Diagnose mit PAH in Verbindung mit einer Bindegewebskrankheit und 18 (7 %) eine Diagnose mit PAH nach einer chirurgischen Korrektur eines angeborenen Herzfehlers. Die meisten Patienten gehörten bei Studienbeginn in die WHO-Funktionsklasse II (107/277; 39 %) oder III (160/277; 58 %) und wiesen eine durchschnittliche 6-MWD von 378 m bzw. 326 m auf, weniger Patienten in die Funktionsklasse I (1/277; 0,4 %) oder IV (9/277; 3 %). Patienten mit einer linksventrikulären Auswurf-fraktion < 45 % oder mit linksventrikulärer Verkürzungsfraction < 0,2 waren von einer Teilnahme ausgeschlossen.

Der primäre Endpunkt für die Wirksamkeit war die Veränderung der 6-MWD in Woche 12 gegenüber dem Ausgangswert. Die relative Erhöhung der Gehstrecke gegenüber Placebo betrug 45 m ($p < 0,0001$), 46 m ($p < 0,0001$) bzw. 50 m ($p < 0,001$) für Sildenafil 20 mg, 40 mg und 80 mg. Es gab keinen signifikanten Unterschied in der Wirkung zwischen den einzelnen Dosen von Sildenafil. Die Verbesserung der Gehstrecke war bereits nach 4 Wochen Behandlung eindeutig feststellbar und konnte auch über 8 und 12 Wochen aufrechterhalten werden.

Bei allen Dosierungen von Sildenafil zeigten die Patienten eine statistisch signifikante Reduktion des mittleren Pulmonalarteriendrucks (mPAP) im Vergleich zu denen mit Placebo. Die für Placebo berichtigten Behandlungseffekte betrugen $-2,7$ mmHg ($p = 0,04$) für dreimal täglich 20 mg Sildenafil. Es gab keinen Nachweis für einen Unterschied in der Wirkung zwischen Sildenafil 20 mg und den höheren geprüften Dosierungen. Die mittlere Veränderung für den pulmonalen Gefäßwiderstand (PVR) gegenüber dem Ausgangswert betrug -122 dyn \cdot s 2 \cdot cm $^{-5}$ mit dreimal täglich 20 mg Sildenafil. Nach 12 Wochen mit 20 mg Sildenafil war die prozentuale Senkung des PVR proportional größer (11,2 %) als die Reduktion für den systemischen Gefäßwiderstand (7,2 %).

Zusätzlich wurde eine Studie (randomisiert, placebokontrolliert, doppelblind) durchgeführt, in der 212 Patienten mit primärer PAH sowie 55 Patienten mit einer PAH in Verbindung mit einer Bindegewebskrankheit behandelt wurden. Die Patienten waren auf intravenös verabreichtes Epoprostenol (welches in Deutschland nicht zugelassen ist) eingestellt. Die meisten Patienten entfielen zu Studienbeginn auf die WHO-Funktionsklassen II (68/267; 26 %) und III (175/267; 66 %), weniger Patienten waren der Funktionsklasse I (3/267; 1 %) oder IV (16/267; 6 %) zugeordnet und bei einigen Patienten (5/267; 2 %) war die WHO-Funktionsklasse unbekannt.

Der primäre Endpunkt für die Wirksamkeit war die Veränderung der 6-MWD in Woche 16 gegenüber dem Ausgangswert. Mit Sildenafil zeigte sich im Vergleich zu Placebo eine statistisch signifikante Erhöhung der 6-MWD. Die mittlere placebokorrigierte Verlängerung der Gehstrecke unter Sildenafil

	<p>betrug 26 m (95 % KI 10,8 bis 41,2; p = 0,0009). Bei Patienten mit einer Gehstrecke von ≥ 325 m zu Studienbeginn war der Behandlungseffekt 38,4 m zugunsten von Sildenafil; bei Patienten mit einer Gehstrecke von < 325 m zu Studienbeginn war der Behandlungseffekt 2,3 m zugunsten von Placebo. Bei Patienten mit Primärer PAH war der Behandlungseffekt 31,1 m im Vergleich zu 7,7 m bei Patienten mit PAH in Verbindung mit einer Bindegewebskrankheit.</p> <p>Im Vergleich zu Placebo wurde bei den Patienten unter Sildenafil eine statistisch signifikante Senkung des mittleren Pulmonalarteriendrucks (mPAP) erreicht. Dabei war Sildenafil überlegen mit einer mittleren placebokorrigierten Senkung von $-3,9$ mmHg (95 % KI $-5,7$ bis $-2,1$; p = 0,0003).</p>
<p>G-BA, 2014 [8]</p>	<p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Riociguat</p> <p><u>Zugelassene Anwendungsgebiete:</u></p> <p>1) Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH)</p> <p>Riociguat (Adempas®) ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten der WHO Funktionsklassen (FK) II bis III mit</p> <ul style="list-style-type: none"> – inoperabler CTEPH, – persistierender oder rezidivierender CTEPH nach chirurgischer Behandlung, zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit. <p><u>Pulmonal arterielle Hypertonie (PAH)</u></p> <p>Riociguat (Adempas®) als Monotherapie oder in Kombination mit Endothelin-Rezeptorantagonisten, ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit pul-monal arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklassen (FK) II bis III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit.</p> <p>Die Wirksamkeit wurde in einer PAH-Population einschließlich Ätiologien einer idiopathischen oder hereditären PAH oder einer mit einer Bindegewebserkrankung assoziierten PAH nachgewiesen.</p> <p>Ausmaß des Zusatznutzens:</p> <p>a) Erwachsene Patienten mit CTEPH: gering</p> <p>b) Erwachsene Patienten mit PAH: gering</p>
<p>G-BA, 2014 [9].</p>	<p>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</p> <p><u>Zugelassenes Anwendungsgebiet:</u></p> <p>Opsumit®, als Monotherapie oder in Kombination, ist indiziert für die Langzeitbehandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) bei</p>

	<p>erwachsenen Patienten mit funktioneller WHO-/ NYHA-Klasse II bis III.</p> <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.</p> <p>Ausmaß des Zusatznutzens: gering</p>
--	---

Cochrane Reviews

<p>Liu, 2013 [15].</p> <p>Endothelin receptor antagonists for pulmonary arterial hypertension</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To evaluate the efficacy of endothelin receptor antagonists (ERAs) in the treatment of patients with PAH</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: Adults and children (≥ 12 years) with PAH who required medical treatment for their condition and who were anticoagulated.</p> <p>Intervention: ERA alone or in combination</p> <p>Komparator: Any comparator</p> <p>Endpunkt:</p> <p><i>Primary outcomes</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Exercise capacity (as measured by a six-minute walk test (6MWD)). 2. World Health Organization (WHO) functional class or New York Heart Association (NYHA) functional class (WHO/ NYHA). 3. Borg dyspnoea scores and dyspnoea-fatigue ratings. 4. Mortality. <p><i>Secondary outcomes</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Cardiopulmonary haemodynamics including mean pulmonary artery pressure (PAP); pulmonary vascular resistance (PVR), cardiac index (CI), cardiac output (CO), systemic arterial oxygen saturation and systemic oxygen transport. 2. Pulmonary function tests. 3. Adverse events (for example, hepatic toxicity). <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis Januar 2012</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 12 (n=1471)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Risk of Bias Tool</p>

3. Ergebnisdarstellung

Risk of Bias:

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding (performance bias and detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
ARIES-1	+	+	?	+	+	?
ARIES-2	+	+	?	+	+	?
ASSET-1	+	+	?	-	-	?
BREATHE-1	+	+	?	+	?	?
BREATHE-2	+	+	?	+	?	?
BREATHE-5	+	+	?	+	?	?
Channick 2001	+	+	?	+	?	?
EARLY	+	+	?	+	+	?
Oaliè 2003	+	+	?	+	?	?
SERAPH	+	+	?	+	?	?
STRIDE-1	+	+	?	+	?	?
STRIDE-1 (100mg)	+	+	?	+	?	?
STRIDE-1 (300mg)	+	+	?	+	?	?
STRIDE-2	+	+	?	+	?	?
STRIDE-2 (100mg)	+	+	?	+	?	?
STRIDE-2 (50mg)	+	+	?	+	?	?
STRIDE-4	+	+	?	+	?	?
STRIDE-4 (100mg)	+	+	?	+	?	?
STRIDE-4 (50mg)	+	+	?	+	?	?

1) ERA vs placebo

6MWD (10 Studien; n=1356) (siehe Abbildung): statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von ERA im Vgl. zu Placebo; $I^2=0\%$

Analysis 1.1. Comparison 1 Endothelin receptor antagonists versus placebo, Outcome 1 Change from baseline in six-minute walk.

Review: Endothelin receptor antagonists for pulmonary arterial hypertension

Comparison: 1 Endothelin receptor antagonists versus placebo

Outcome: 1 Change from baseline in six-minute walk

Study or subgroup	ERAs		Placebo		Mean Difference IV,Fixed,95% CI	Weight	Mean Difference IV,Fixed,95% CI
	N	Mean(SD)	N	Mean(SD)			
1 Non-selective ERA							
BREATHE-1	144	36.4 (69.5)	69	-7.8 (96.1)		12.1 %	44.20 [18.84, 69.56]
BREATHE-5	37	43.4 (49.3)	17	-9.7 (91.9)		3.6 %	53.10 [6.62, 99.58]
Channick 2001	21	70.1 (56.2)	11	-5.8 (120.5)		1.4 %	75.90 [0.74, 151.06]
EARLY	86	11.2 (74.76)	91	-7.9 (79.82)		15.0 %	19.10 [-3.67, 41.87]
Subtotal (95% CI)	288		188			32.0 %	34.82 [19.25, 50.40]
Heterogeneity: $Chi^2 = 4.10$, $df = 3$ ($P = 0.25$); $I^2 = 27\%$ Test for overall effect: $Z = 4.38$ ($P = 0.000012$)							
2 Selective ERA							
ARIES-1	134	33.2 (75.37)	67	-7.8 (78.88)		14.9 %	41.00 [18.21, 63.79]
ARIES-2	127	35.7 (79.99)	65	-10.1 (93.79)		10.9 %	45.80 [19.09, 72.51]
STRIDE-1	115	20.7 (59)	60	-13.44 (62.76)		21.0 %	34.14 [14.94, 53.34]
STRIDE-2 (100mg)	60	24.91 (57.5)	31	-6.49 (84.37)		7.1 %	31.40 [-1.67, 64.47]
STRIDE-2 (50mg)	60	17.76 (58.27)	30	-6.49 (84.37)		6.9 %	24.25 [-9.35, 57.85]

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Endothelin receptor antagonists can increase exercise capacity, improve WHO/NYHA functional class, prevent WHO/NYHA functional class deterioration, reduce dyspnoea and improve cardiopulmonary haemodynamic variables in patients with pulmonary arterial hypertension with WHO/NYHA functional class II and III. However, there was only a trend towards endothelin receptor antagonists reducing mortality in patients with pulmonary arterial hypertension.

The head-to-head study conducted by SERAPH did not show that there was a significant difference between bosentan and sildenafil but because of the small sample size in this study, the results should be interpreted with caution.

1. Hinweise durch FB Med

- Einschluss einer kleinen Studie (n=33) in die Analysen zu Bosentan vs placebo, welche die Effekte von Bosentan in Kombination mit IV Prostacyclin vs Placebo + IV Prostacyclin untersuchte (keine sign. Unterschiede gezeigt)
- Es ist unklar, warum im Review angegeben wird, dass kein statistisch signifikanter Vorteil von Sildenafil vs. ERA in Bezug auf 6MWD gefunden wurde. Die Ergebnisse der Studie (MD -55.00; 95% CI -109.92 to -0.08) sprechen für einen statistisch signifikanten Vorteil von Sildenafil

Systematische Reviews

Fox et al., 2011 [4].

Meta-analysis of monotherapy versus combination therapy for pulmonary arterial hypertension

Siehe auch: Bai et al., 2011 [1] und Zhu et al., 2012 [25].

1. Fragestellung

Effekt der Kombinationstherapie gegenüber der Monotherapie bei Patienten mit PAH

2. Methodik

Population: Patienten mit PAH

Intervention: Kombinationstherapie

Komparator: Monotherapie plus Placebo

Endpunkte: 6MWD, OS, klinische Verschlechterung (bestehend aus Tod, Hospitalisierung aufgrund von PAH, Lungentransplantation, Ausweitung des Therapieregimes mit einem weiteren PAH spezifischen Arzneimittel).

Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): 1980-2011

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 6 Studien, 729 Patienten

Qualitätsbewertung der Studien: Jadad Score

3. Ergebnisdarstellung

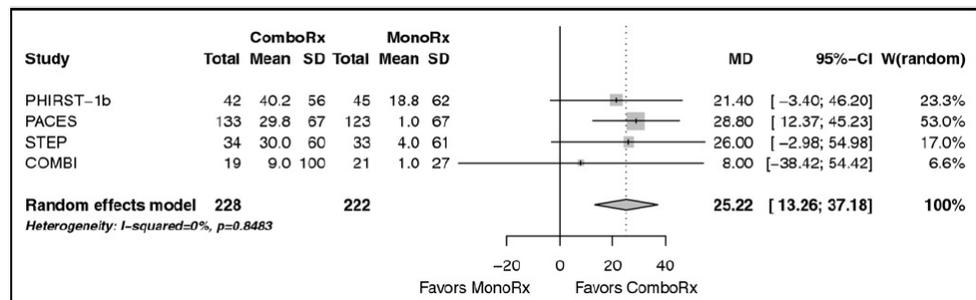
Jadad Score aller Studien ≥ 3 , alles RCTs, bis auf eine Studie alle doppelblind

Study-level characteristics of randomized controlled trials comparing dual combination therapy to monotherapy/placebo

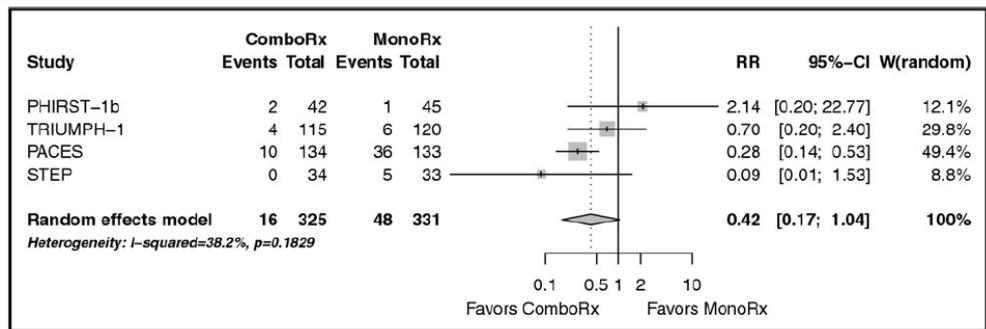
Study	Year	Follow-up (weeks)	Baseline Therapy	Active Therapy Arm	Jadad Score
PHIRST-1b ¹⁶	2011	16	Bosentan PO	Tadalafil 40 mg/day PO	5 (excellent)
TRIUMPH-1 ⁸	2010	12	Bosentan (70%) or sildenafil (30%) PO	INH treprostinil 18–54 μg 4 \times /day	3 (good)
PACES ⁷	2008	16	Epoprostenol IV	Sildenafil 20–80 mg 3 \times /day PO	5 (excellent)
STEP ¹⁷	2006	12	Bosentan PO	INH iloprost 5 μg 6–9 \times /day	4 (very good)
COMBI ¹⁸	2006	12	Bosentan PO	INH iloprost 5 μg 6 \times /day	3 (good)
BREATHE-2 ¹⁹	2004	16	Epoprostenol IV	Bosentan 125 mg 2 \times /day PO	3 (good)

INH = inhaled; IV = intravenously; PO = orally.

- **6MWD (4 Studien):** statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Kombinationstherapie im Vergleich zur Monotherapie



- **Mortalität (4 Studien):** kein statistisch signifikanter Unterschied (RR 0,42; 95 % KI 0,08-2,26; I²=21%)
- **Klinische Verschlechterung (4 Studien):** kein statistisch signifikanter Unterschied (RR 0,42; 95 % KI 0,17-1,04; I²=38%)



4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Our meta-analysis shows only modest advantages of CT over MT. More studies are required to define the efficacy of CT in this population. Investigators and industry should publish all data on CT in PAH irrespective of study results to enable a future meta-analysis to reach firmer conclusions and help finalize guidelines.

5. Hinweise durch FB Med

Zhu schloss eine weitere kleine Studie mit 39 Teilnehmern in die Auswertung ein, ansonsten wurden in den Reviews von Zhu und Bai die gleichen Studien eingeschlossen wie bei Fox. Es ergaben sich für 6MWD und Mortalität vergleichbare Ergebnisse. Bei Zhu und Bai war der Endpunkt klinische Verschlechterung statistisch signifikant Unterschied (Zhu: RR 0,43; 95 % KI 0,26-0,72; I²=0%; Bai: RR 0,48; 95 % KI 0,26-0,91; I²=10%) zugunsten der Kombinationstherapie. Eine Definition der klinischen Verschlechterung ist beiden Reviews nicht zu entnehmen, so dass der Grund für die leichte Abweichung zum Review von Fox nicht nachvollzogen werden kann.

Zheng et al., 2014 [24].

Oral targeted therapies in the treatment of pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis of clinical

1. Fragestellung

Wirksamkeit und Sicherheit oraler PAH-zielgerichteter Therapien

2. Methodik

Population: erwachsene Patienten mit PAH

Intervention: any study on oral targeted therapies including oral prostanoids, endothelin receptor antagonists, phosphodiesterase type 5 inhibitors, prostacyclin receptor agonists, and soluble guanylate cyclase stimulators (sGCS)

Komparator: Placebo

Endpunkt: Mortalität, klinische Verschlechterung (death, lung transplantation, interatrial fistulization, hospitalization due to decompensated PAH, the initiation of a new therapy, or worsening WHO functional class)

Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis 2013

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 18 Studien

trials
 Siehe auch
 Kuwana et
 al., 2013
 [12].

(RCTs), 4363 Patienten
Qualitätsbewertung der Studien: Jadad

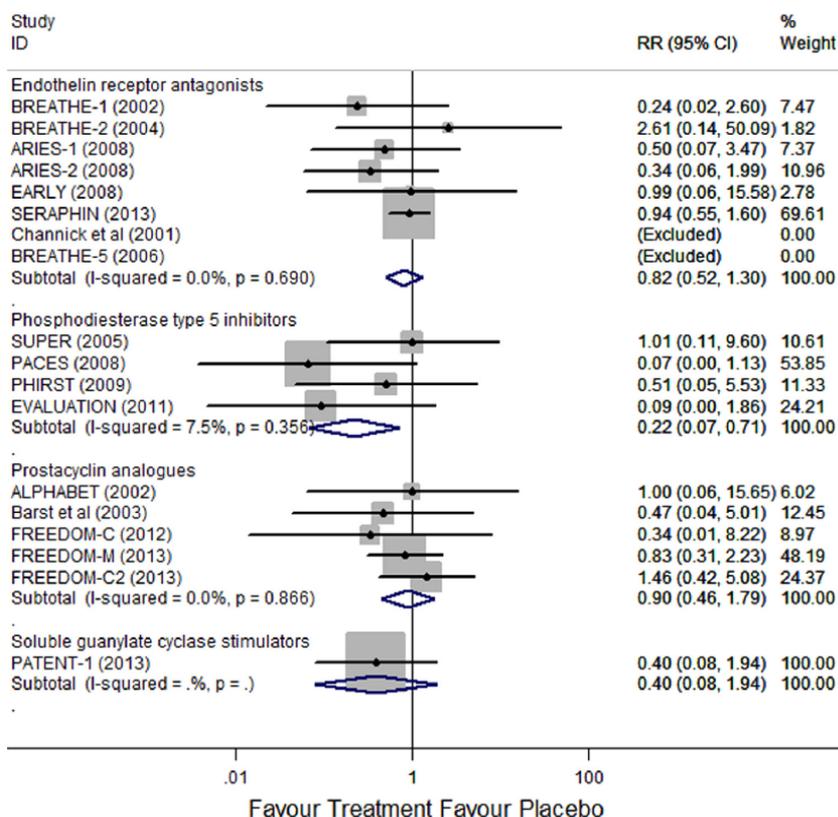
3. Ergebnisdarstellung

18 RCTs were included. Among them, eight RCTs assessed the effects of endothelin receptor antagonists (bosentan, ambrisentan and Macitentan), four RCTs assessed the effects of phosphodiesterase type 5 inhibitors (sildenafil, tadalafil and vardenafil), five RCTs assessed the effects of prostacyclin analogs (beraprost and treprostinil), and one RCT assessed the effects of soluble guanylate cyclase stimulators (riociguat).

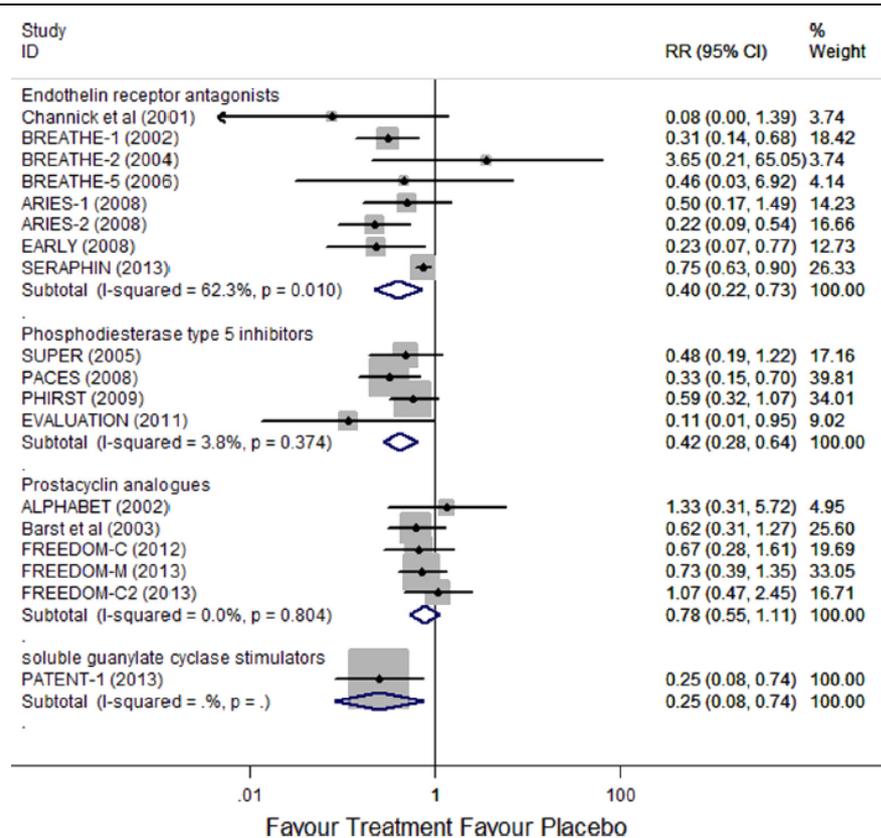
Jadad Score aller Studien zwischen 3 und 4, eine Studie (Bosentan vs. Placebo) erreichte 5.

Mortalität (siehe Abbildung):

- Statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von PDE-5 Hemmern im Vergleich zu Placebo
- Kein statistisch signifikanter Unterschied von ERA oder Prostanoiden
- Keine der 18 Einzelstudien zeigte signifikanten Unterschied

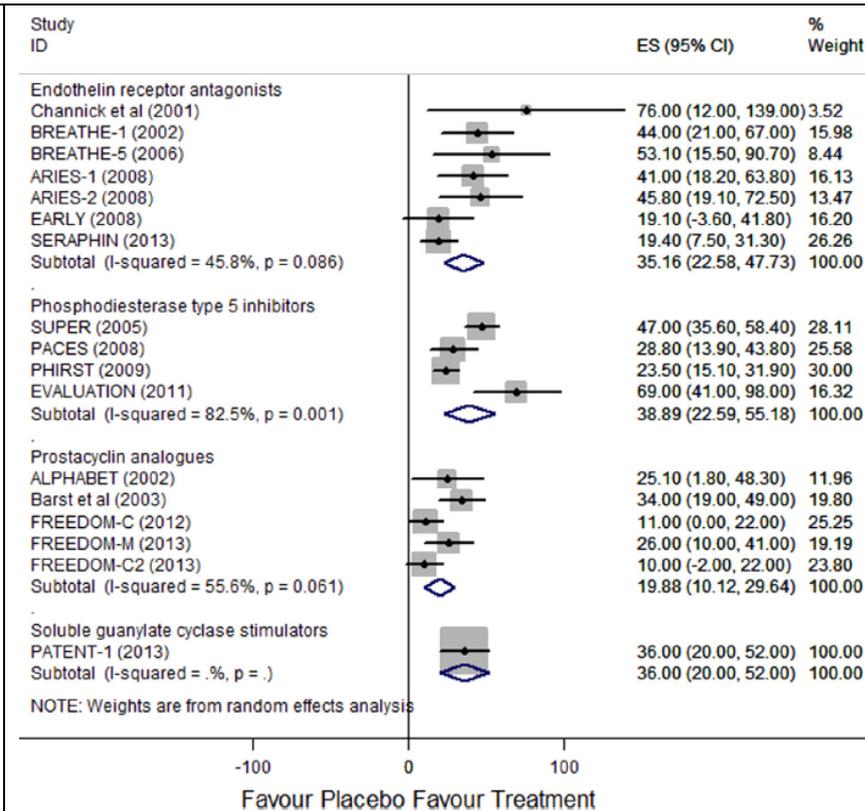


Klinische Verschlechterung: siehe Abbildung



- Statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von ERA und PDE-5 Hemmern im Vergleich zu Placebo
- Kein statistisch signifikanter Unterschied von Prostanoiden

6MWD (siehe Abbildung): Statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von PDE-5 Hemmern, ERA und Prostanoiden im Vergleich zu Placebo



4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

In this meta-analysis, we included three new oral agents available for PAH treatment in recent years. Our study suggested that phosphodiesterase type 5 inhibitors significantly improved mortality in patients with PAH. Endothelin receptor antagonists, phosphodiesterase type 5 inhibitors and riociguat significantly reduced clinical worsening, ameliorated WHO function class, and increased the 6-min walk distance. However, oral prostanoids only showed a mild effect on 6-min walk distance, and significantly increased the incidence of withdrawal due to adverse effects.

In this study, we found that PDE-5Is were associated with a statically significant reduction in mortality. However, in a previous meta-analysis, [Ryerson et al.](#) did not find any favorable effects of PDE-5Is on survival. This difference may be explained by a larger sample size in our study. We included a new RCT and had a larger number of studies and patients. However, in [Coeytaux et al.](#)'s meta-analysis, they analyzed the same data, but got different results. This discrepancy was caused by different model which was adopted in the meta-analysis. In Coeytaux et al.'s study, they used random-effects model to calculate summary estimates. However, we chose the fixed-effect model according to the heterogeneity test ($I^2=3.8\%$; $p=0.374$). Random-effect model was more inclined to give less significant p values than fixed-effect model and draw a conservative conclusion. Therefore, we got a statistically significant result, while they got a non-significant result. The discrepancy also reflected that the mortality reduction of PDE-5I in this metaanalysis was unstable. This could be explained by small sample size, short duration and few end-point events in the four trials

	<p>of PDE-5I. We also found that ERAs and oral prostanoids were not associated with a change in mortality. The results are in accordance with previous studies.</p> <p>Notably, this study suggested that oral prostanoids only showed a mild effect on 6 MWD, and did not have any effect on mortality, clinical worsening, and WHO functional class amelioration. Moreover, they obviously increased the incidence of withdrawal. These results suggested that among the three classes of oral drugs, oral prostanoids might have the weakest therapeutic effects and most adverse effects. Therefore, although FDA has approved beraprost and treprostinil for the treatment of PAH, we think they should be less recommended in clinical practice.</p> <p>In conclusion, our meta-analysis suggests that all oral agents confer a therapeutic benefit. Of these, only PDE-5Is has a proven survival benefit. ERAs and riociguat are efficient in reducing clinical worsening, and ameliorating exercise capacity. These observations support the use of oral targeted therapies in the treatment of PAH. However, among the four classes of drugs, oral prostanoids should be less recommended as the adverse effects and weak therapeutic effects.</p> <p>5. Hinweise durch FB Med</p> <p>Kuwana et al. (2013) untersuchten nur Auswirkungen auf 6MWD und fanden vergleichbare Ergebnisse. Für alle Substanzklassen wurde ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Placebo aufgezeigt und auch für alle Wirkstoffe innerhalb dieser Substanzklassen, bis auf inhaliertes Iloprost.</p> <p>Zusätzlich wurde in dieser Studie die Subgruppe der Patienten mit PAH, die mit Bindegewebserkrankungen assoziiert ist, untersucht. Hier zeigte sich für Sildenafil, Tadalafil, Ambrisentan, Epoprostenol und Beraprost ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Placebo aber nicht für Bosentan und Treprostinil.</p>
<p>He CJ et al., 2015 [11].</p> <p>Efficacy and safety of phosphodiesterase type-5 inhibitors for pulmonary arterial</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>Wirksamkeit und Sicherheit von PDE-5 Hemmern bei PAH mit Fokus auf 6MWD</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Patienten mit PAH Intervention: PDE-5 Hemmer Komparator: k.A. Endpunkte: 6MWD, NYHA Funktionsklasse, klinische Verschlechterung, Mortalität Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Bis 08/2014 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 6 RCTs, 1056 Patienten Qualitätsbewertung der Studien: We used the Jadad scale modified by Gummesson for assessment of the study quality. The quality scale</p>

hypertension: A meta-analysis focusing on 6MWD

ranges from 0 to 5 points with a report of score <3 as low quality and report of score ≥4 as high quality.

Erfassung der Heterogenität: A fixed-effect model was used for consistent studies, whereas a random-effect model was used for heterogeneous studies. Statistic value I² was used to quantify the degree of inconsistency with a score of 25, 50, and 75% representing low, moderate, and high levels of inconsistency. P < 0.05 was regarded as statistically significant.

3. Ergebnisdarstellung

729 patients in the PDE-5 inhibitors treatment group and 327 patients in the placebo group. The mean follow-up duration ranged from 6 weeks to 16 weeks. The majority etiology was idiopathic PAH or associated PAH. Iversen's study only enrolled Eisenmenger syndrome (ES) patients, and half participants in Singh's studies were ES patients, others were idiopathic PAH. All six studies predominantly included NYHA class II or III patients.

Table 1
The baseline characteristics and Jadad score of six studies included in meta-analysis.

Study/publish year	Sample size (n)	Etiology (%)	Mean age (y)	Female (%)	NYHA II/III/IV (%)	Treatment group	Control group	Follow-up duration (weeks)	Jadad score
Singh 2006	20	IPAH(50) PAH-ES(50)	25	75	40/55/5	Sildenafil 100 mg tid	placebo	6	4
Iversen 2010	21	PAH-ES(100)	42	67	43/48/5	Sildenafil 50 mg tid	placebo + bosentan	12	4
Galiè 2005	278	IPAH(63), APAH(37)	49	75	27/58/3	Sildenafil 20 mg, 40 mg, 80 mg tid	placebo	12	5
Simonneau 2008	267	IPAH(79), APAH(21)	48	80	25/66/6	Sildenafil 80 mg tid	placebo + epoprostenol	16	5
Galiè 2009	405	IPAH(61), APAH(39)	54	78	32/65/3	Tadalafil 2.5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg qd	Placebo + bosentan	16	5
Jing 2011	66	IPAH(59), APAH(29)	31	80	45/54/0	Vardenafil 5 mg bid	placebo	12	4

6MWD (6 RCTs)

Statistisch signifikante Verbesserung gegenüber Placebo in 5 von 6 Studien. Mittlere Verbesserung von 40,17 Metern (95% KI: 22,56 bis 57,78; p<0,0001, I²=74%)

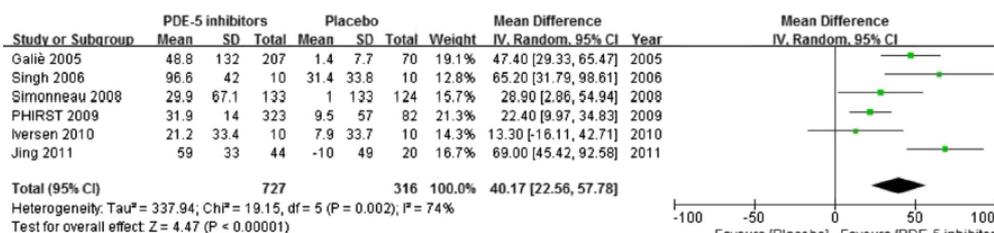


Fig. 2. Mean change from baseline in 6MWD for PDE-5 inhibitors versus placebo.

Subgruppenanalyse bezüglich Monotherapie und Kombinationstherapie zeigte bessere Ergebnisse für Patienten mit Monotherapie (Verbesserung um 49 Meter) im Vergleich zu Patienten, die zusätzlich Bosentan oder Epoprostenol erhielten (Verbesserung um 22 Meter).

Gesamtmortalität (4 RCTs, 1016 Patienten): kein stat. signifikanter Unterschied.

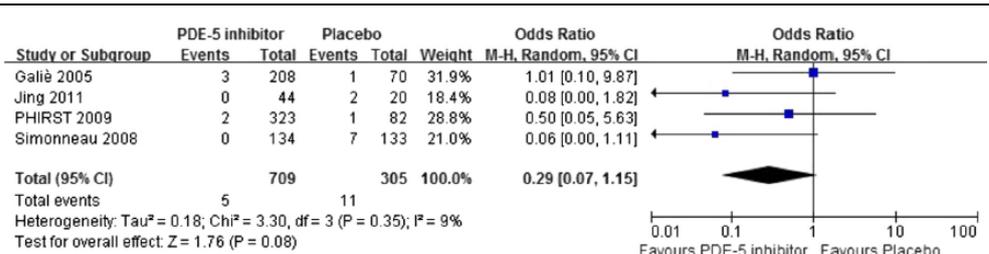


Fig. 5. All-cause mortality for PDE-5 inhibitor versus placebo.

Klinische Verschlechterung (4 RCTs, 853 Patienten): stat. signifikanter Unterschied zugunsten PDE-5 Hemmern (OR=0,34, 95% KI: 0,21 bis 0,56; p<0,0001; I²=0%)

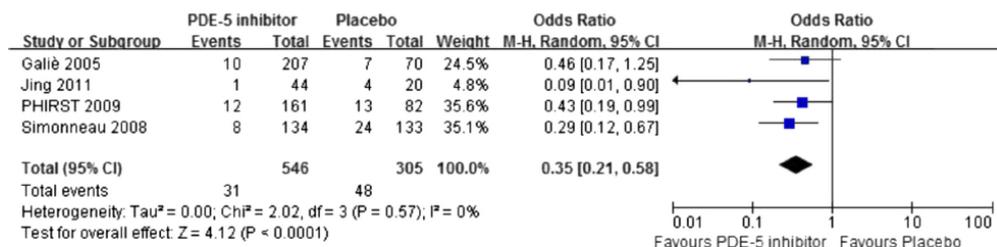


Fig. 6. Incidence of clinical worsening for PDE-5 inhibitor versus placebo.

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

In conclusion, PDE-5 inhibitors improve 6MWD, clinical symptoms, hemodynamic parameters and have a tendency of survival benefits of patients with PAH. As for monotherapy, it can substantially increase 6MWD compared with combination therapy. Further large, well-designed randomized controlled trials focusing on long-term efficacy is necessary.

Coeytaux et al., 2014 [3].

Comparative effectiveness and safety of drug therapy for pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis

1. Fragestellung

Effekt einzelner Arzneimittelgruppen gegenüber Placebo bei Patienten mit PAH

2. Methodik

Population: Patienten mit PAH

Intervention: pharmacotherapy with calcium channel blockers, prostanoids (epoprostenol, treprostinil, iloprost), endothelin antagonists (bosentan, ambrisentan), or phosphodiesterase inhibitors (sildenafil, tadalafil)

Komparator: comparison of one pharmacotherapy vs another (or vs placebo or standard therapy) or monotherapy vs combination therapy
Endpunkte: Kurz- oder Langzeiteffekte, UE

Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): 1995-2012

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 37 Studien, davon 28 RCTs.

Qualitätsbewertung der Studien: We evaluated the quality of individual studies using the general approach described in the US Agency for Healthcare Research and Quality's "Methods Guide for Effectiveness and Comparative Effectiveness Reviews."

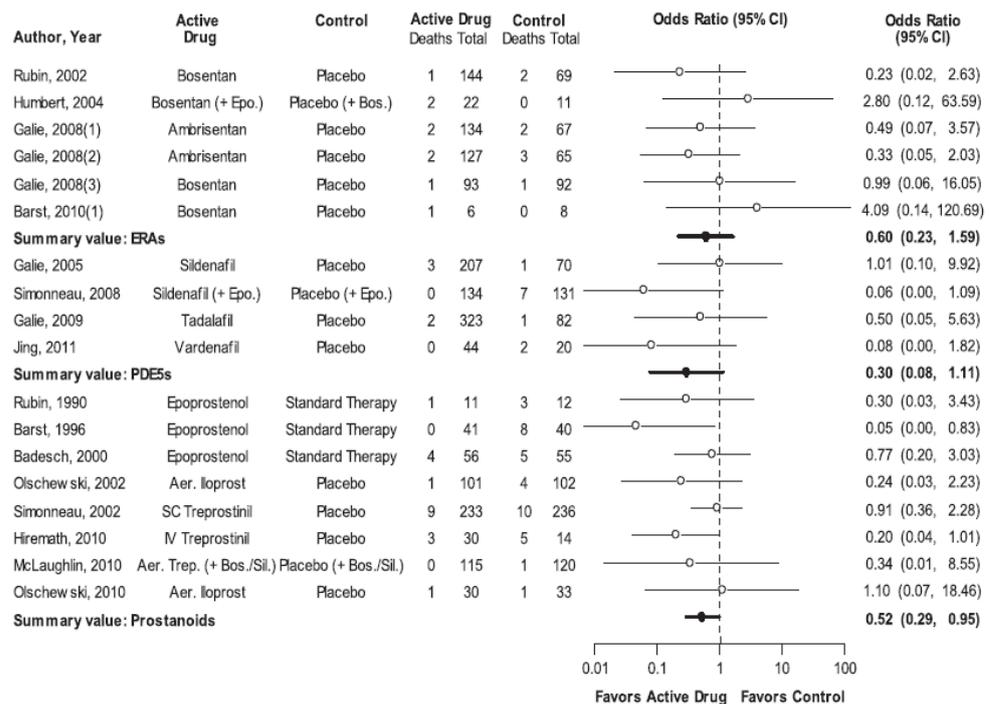
Siehe auch: McCrory et al., 2013 [16].

3. Ergebnisdarstellung

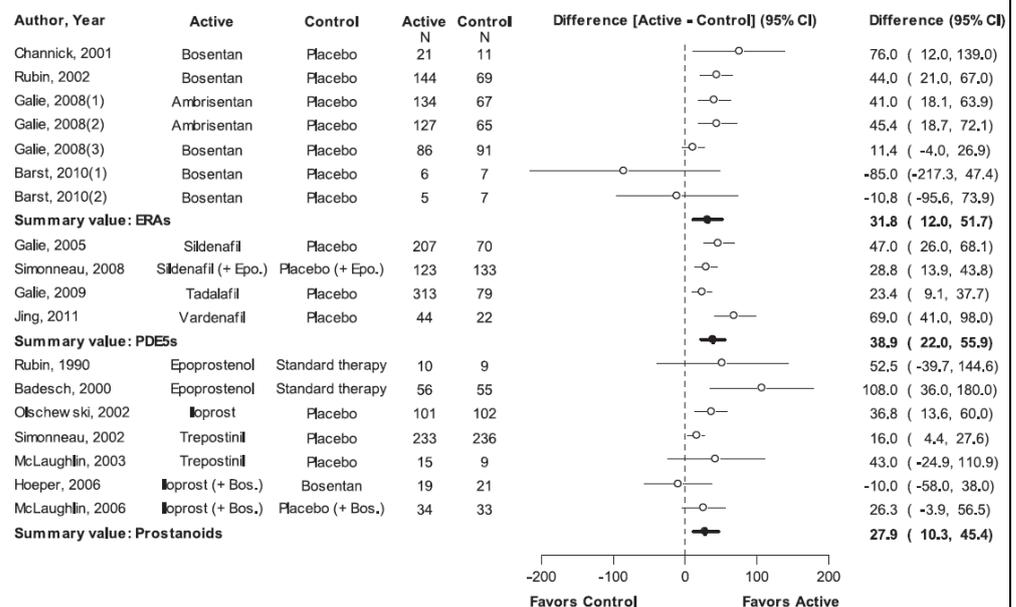
Es werden nur die Ergebnisse aus den 28 RCTs dargestellt.

Of the 28 included RCTs, 18 (64%) were rated good quality, nine (32%) fair quality, and one (4%) was poor quality

- **Mortalität (18 Studien):** kein statistisch signifikanter Unterschied der aktiven Substanzen vs. Placebo bzw. zwischen Kombinations- und Monotherapie

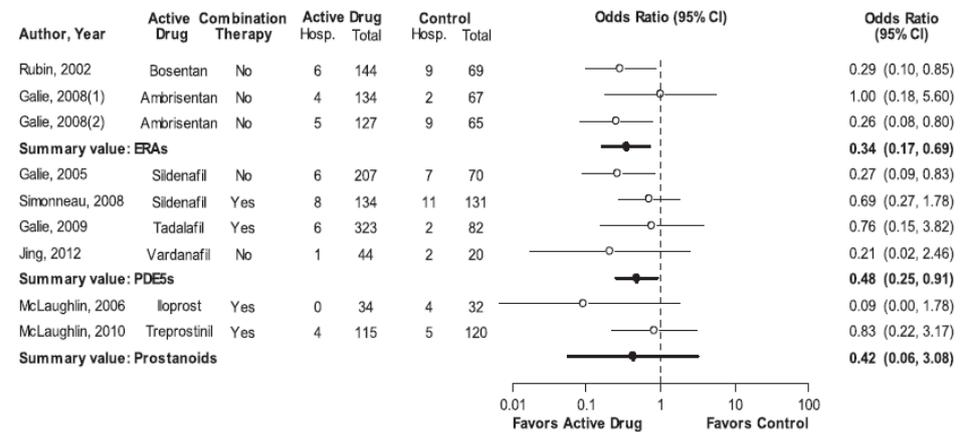


- **6MWD (18 Studien):** statistisch signifikanter Vorteil zugunsten aller aktiver Therapien vs. Placebo (siehe Abbildung) und zugunsten der Kombinationstherapie (3 Studien, Differenz 23,9 m (95 % KI 8,0-39,9).



Hospitalisierung (9 Studien, 1918 Patienten):

- statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der aktiven Therapien ERA und PDE5 vs. Placebo (siehe Abbildung),
- kein statistisch signifikanter Unterschied für Prostanoides vs. Placebo



4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Our findings also suggest an improvement in 6MWD when a second drug is added to monotherapy. These findings are generally consistent with current guideline recommendations for monotherapy as initial treatment, with combination treatment reserved for patients who have an inadequate clinical response to monotherapy.

5. Hinweise durch FB Med

Keine Berechnung von Heterogenität.

Die Ergebnisse von Coeytaux (2013) fassen die Ergebnisse der Studie von McCrory et al. (2013) zur Wirksamkeit von PAH-spezifischer Therapien zusammen.

Ryerson et al., 2010 [18].

Pharmacotherapy in pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis

1. Fragestellung

Einfluss unterschiedlicher PAH-zielgerichteter Therapien auf Mortalität

2. Methodik

Population: Patienten mit PAH

Intervention: PAH-zielgerichtete Therapien

Komparator: nicht präspezifiziert

Endpunkte: Mortalität

Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis 2009

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 24 RCTs

Qualitätsbewertung der Studien: We used the Jadad score and the Cochrane Collaboration's tool for assessing methodologic quality and risk of bias, and accepted only those trials with a score of three or greater (two or greater for trials of intravenous agents) using these scales.

3. Ergebnisdarstellung

Prostanoide (siehe Abbildung):

- Statistisch signifikante Verbesserung zugunsten von Epoprostenol und i.v. Trepostinil
- Kein statistisch signifikanter Unterschied für Iloprost und Trepostinil (subkutan)

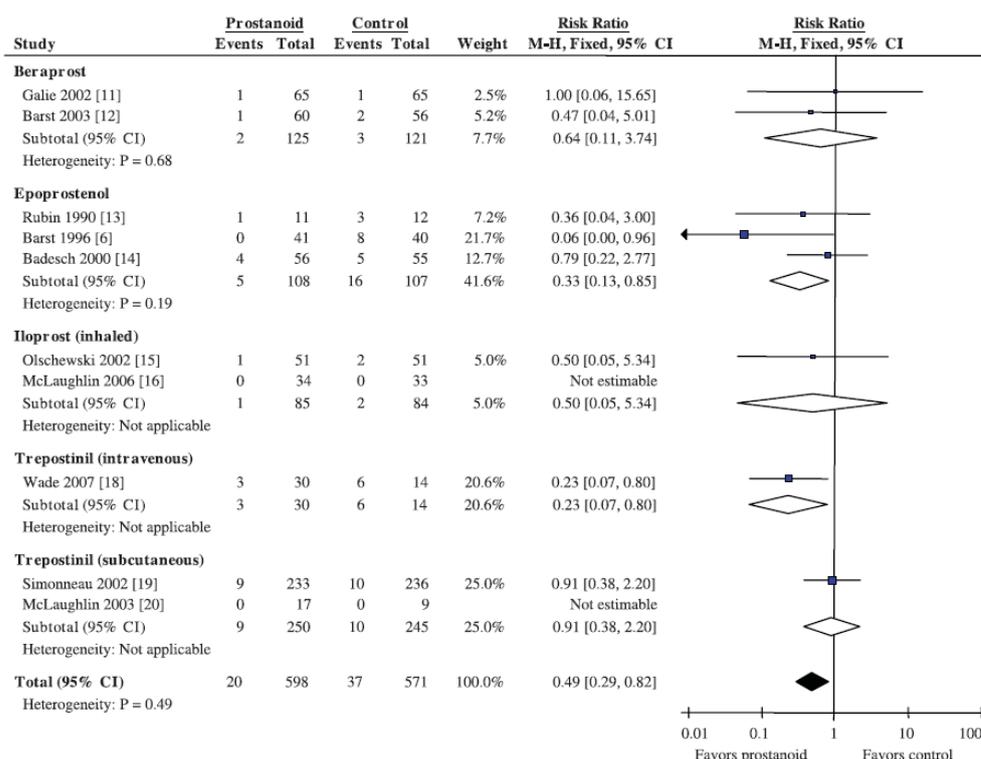


Figure 2 Effects of prostanoids on mortality during treatment of PAH. CI, confidence interval; M-H, Mantel-Haenszel method.

ERA (8 Studien, 1273 Patienten): Kein statistisch signifikanter Unterschied insgesamt und für keine der jeweiligen Substanzen (Ambrisentan, Bosentan, Sitaxsentan)

PDE-5 Hemmer (3 Studien, 950 Patienten): Kein statistisch signifikanter Unterschied insgesamt und für keine der jeweiligen Substanzen (Sildenafil, Tadalafil)

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

The present robust meta-analysis suggests that prostanoids, ERAs, and PDE5 inhibitors all confer a therapeutic benefit. Of these, only intravenous prostacyclins has a proven survival benefit, particularly in patients with severe disease. Non-intravenous prostanoids, ERAs, and PDE5 inhibitors have not been shown to improve mortality, however these agents have not been adequately studied in patients with the most severe disease.

Additional studies will be required to determine the optimal dose and duration of these therapies in exacting the best possible outcomes at the lowest cost and risk of adverse events for patients.

Lee et al., 2013 [13].

Meta-analysis of randomized controlled trials of bosentan for treatment of pulmonary arterial hypertension.

Siehe auch Ergebnisse zu Bosentan He et al., 2010 [10].

1. Fragestellung

Wirksamkeit und Sicherheit von Bosentan bei Patienten mit PAH

2. Methodik

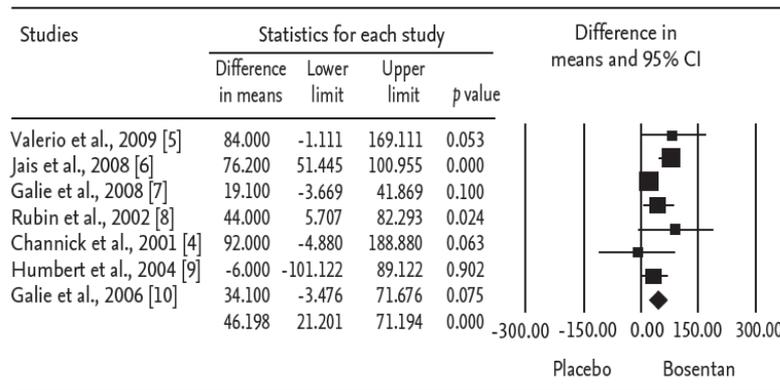
Population: Patienten mit PAH
Intervention: orales Bosentan
Komparator: Placebo
Endpunkte: 6MWD, klinische Verschlechterung (Hospitalisierung aufgrund von PAH, Notwendigkeit des Abbruchs der Studie weil Therapieregime gewechselt werden muss, interatriale Fisteln, Lungentransplantation, Tod), WHO-Funktionsklasse, UE, Mortalität
Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis 2012
Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 7 Studien (RCTs), 706 Patienten
Qualitätsbewertung der Studien: Jadad Score, Funnel plot

3. Ergebnisdarstellung

Eine Studie hatte einen Jadad Score von 1, alle anderen lagen zwischen 3 und 5. Kein Hinweis auf Publikationsbias

Heterogenität für 6MWD gefunden, aber nicht für die anderen Wirksamkeitsendpunkte

- **6MWD (7 Studien):** statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Bosentan vs. Placebo (siehe Abbildung und Tabelle).



- **Funktionsklasse:** statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Bosentan vs. Placebo (siehe Tabelle).
- **Klinische Verschlechterung (7 Studien):** statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Bosentan vs. Placebo (siehe Tabelle).

Table 2. Meta-analysis of randomized controlled trials of bosentan in pulmonary hypertension								
Study type	Outcome	No. of studies	Test of association			Test of heterogeneity		
			WMD or OR	95% CI	p value	Model	p value	I ²
Efficacy	6-MWD	7	46.19	21.20–71.19	2.9 × 10 ⁻⁵	R	0.027	57.7
	mPAP	5	-6.026	-8.785– -3.268	1.8 × 10 ⁻⁶	F	0.995	0
	Clinical worsening	6	0.252	0.140–0.454	4.6 × 10 ⁻⁷	F	0.252	24.2
	Functional class amelioration	5	1.650	1.047–2.601	0.031	F	0.489	0
Safety	SAE	5	0.948	0.556–1.614	0.843	F	0.806	6
	Abnormal LFT	5	2.312	1.020–5.241	0.045	F	0.470	0
All-cause mortality	Death	4	0.842	0.215–3.300	0.805	F	0.541	0

WMD, weighted mean difference; OR, odds ratio; CI, confidence interval; 6-MWD, 6-minute work distance; R, random effects model; mPAP, mean pulmonary arterial hypertension; F, fixed effects model; SAE, serious adverse events; LFT, liver function test.

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

This meta-analysis showed that bosentan therapy efficiently improved symptoms and hemodynamics in patients with PAH. In addition, bosentan therapy was safe and well tolerated. Although the long-term efficacy and safety of the medication must be more fully established, bosentan confers therapeutic benefits in patients with PAH. Further long-term studies are needed to adequately assess its efficacy and safety.

5. Hinweise durch FB Med

Im Review von He et al. waren 2 Studien weniger eingeschlossen, die noch nicht zur Verfügung standen. Die Ergebnisse von He et al. sind mit den Ergebnissen von Lee et al. vergleichbar.

Li et al., 2013 [14].

Prostacyclin and its analogues in pulmonary artery hypertension: a meta-analysis.

Siehe auch Zheng et al., 2014 [23] und Xing et al., 2011 [21]

1. Fragestellung

Wirksamkeit und Sicherheit von Prostazyklin und Prostazyklin-Analoga in der Therapie der PAH

2. Methodik

Population: Patienten mit PAH

Intervention: Prostazyklin, Iloprost, Treprostinil, Beraprost. Als Monotherapie oder in Kombination

Komparator: Placebo als Monotherapie oder in Kombination oder konventionelle Therapie

Endpunkte: 6MWD, NYHA-Funktionsklasse, Mortalität

Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis 2012

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 14 Studien (RCTs), 1606 Patienten. 5 RCTs mit Iloprost, 3 RCTs mit Treprostinil

Qualitätsbewertung der Studien: Jadad Scale

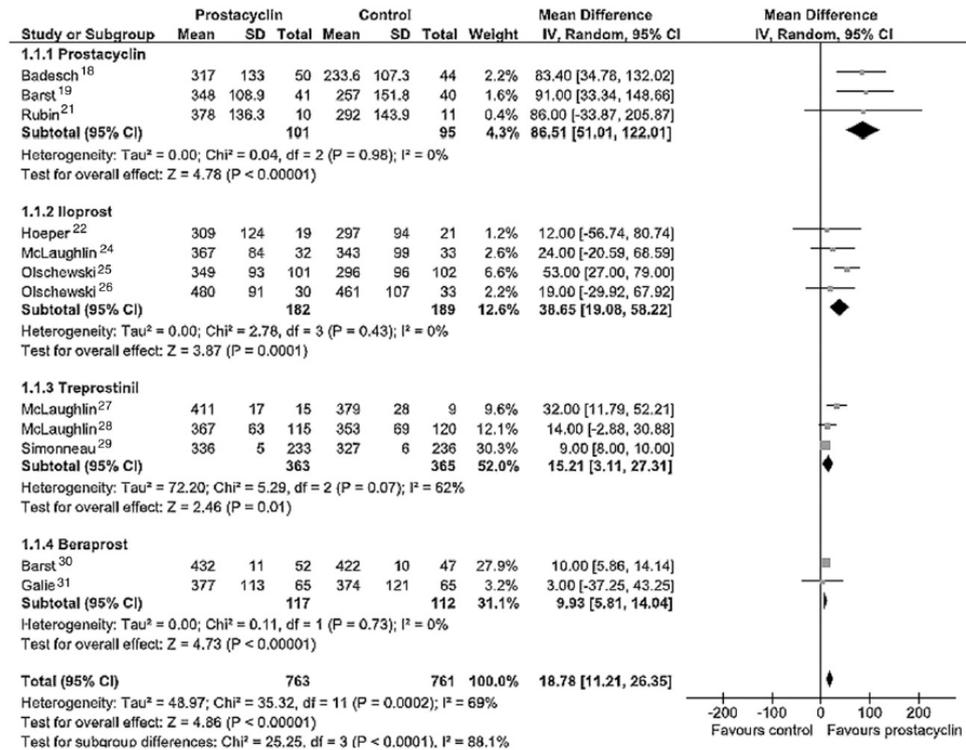
3. Ergebnisdarstellung

Beraprost ist nicht zugelassen.

Es waren 5 RCTs mit Iloprost eingeschlossen. Davon 2 mit Placebo-Vergleich, 1 mit konventioneller Therapie (nicht näher erläutert) und 2 mit Bosentan in der Kontrollgruppe

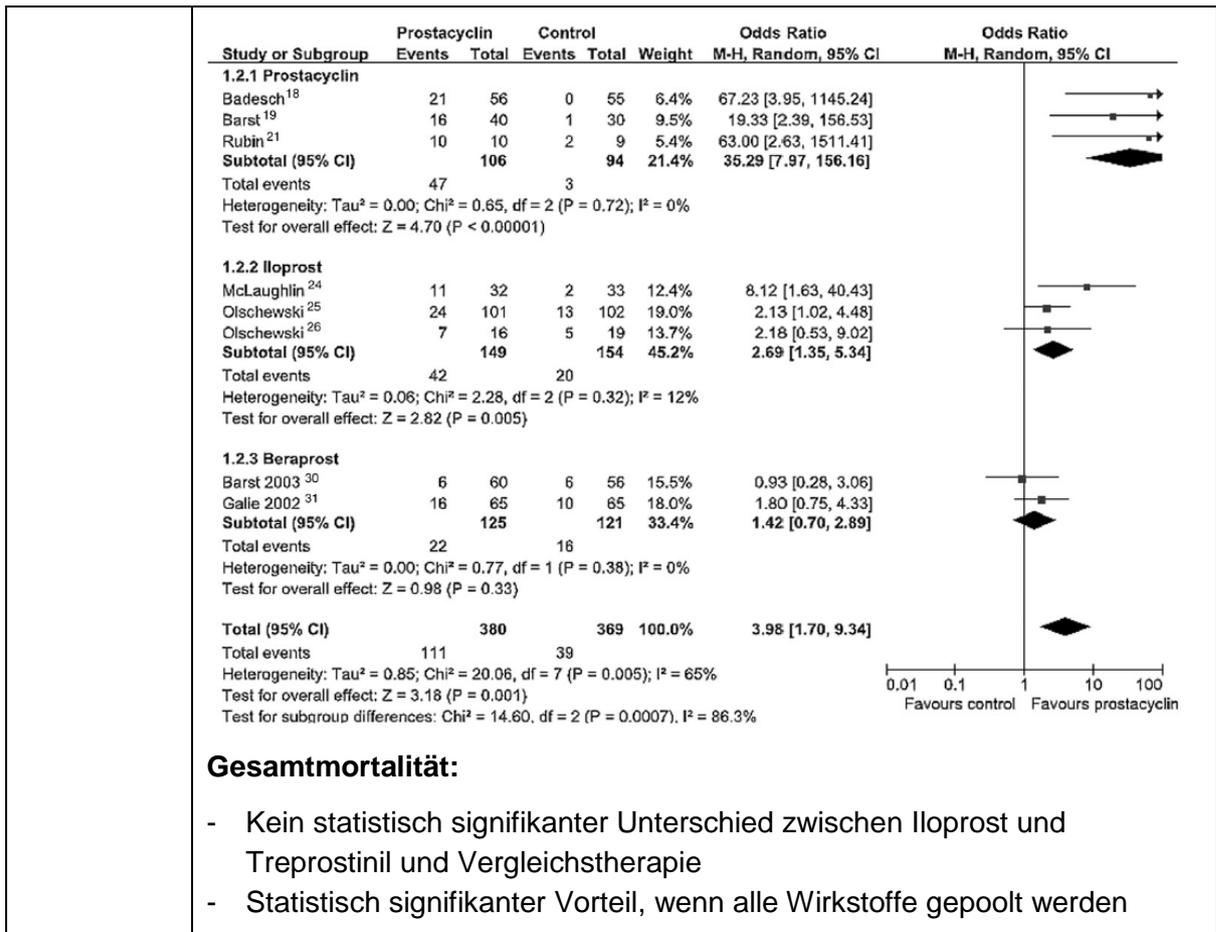
Es waren 3 RCTs mit Treprostinil eingeschlossen. Davon 2 mit Placebo-Vergleich und 1 mit Bosentan oder Sildenafil in der Kontrollgruppe

- **6MWD:** statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Iloprost und Treprostinil (siehe Abbildung).



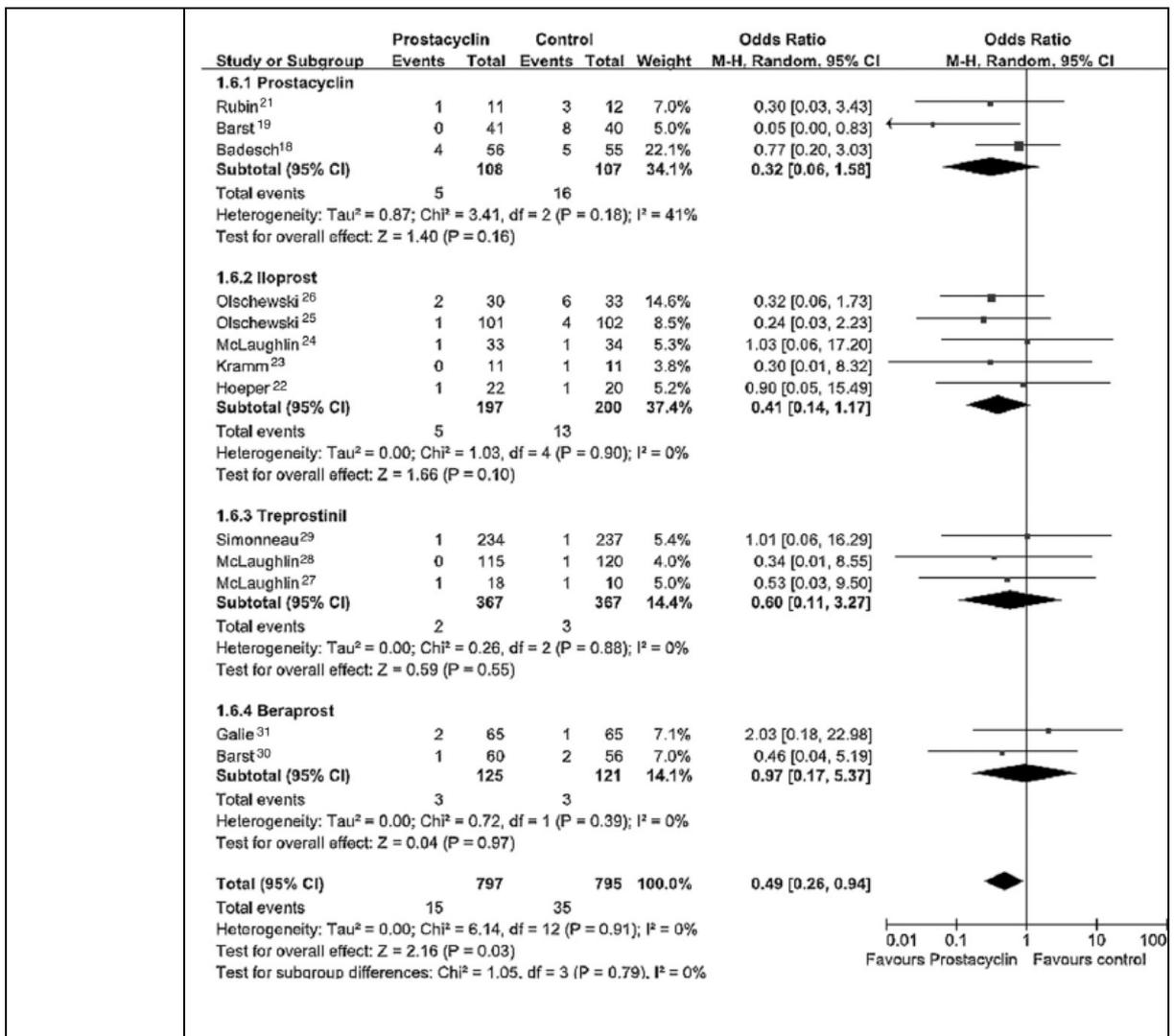
NYHA-Funktionsklasse:

- statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Iloprost (siehe Abbildung).
- Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Treprostinil und Vergleichstherapie



Gesamtmortalität:

- Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Iloprost und Treprostinil und Vergleichstherapie
- Statistisch signifikanter Vorteil, wenn alle Wirkstoffe gepoolt werden



4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Based on the available data from RCTs, our meta-analysis demonstrated substantial benefits from prostacyclin and its analogs, indicating that these agents significantly improved exercise capacity, cardiopulmonary hemodynamics, and lowered all-cause mortality in patients with PAH regardless of cause. The distinct agents and different delivery access might have the different effect on improving efficacy endpoints of PAH subjects. These observations supported the concept of therapies for PAH targeting the prostacyclin pathway as a promising treatment option for PAH.

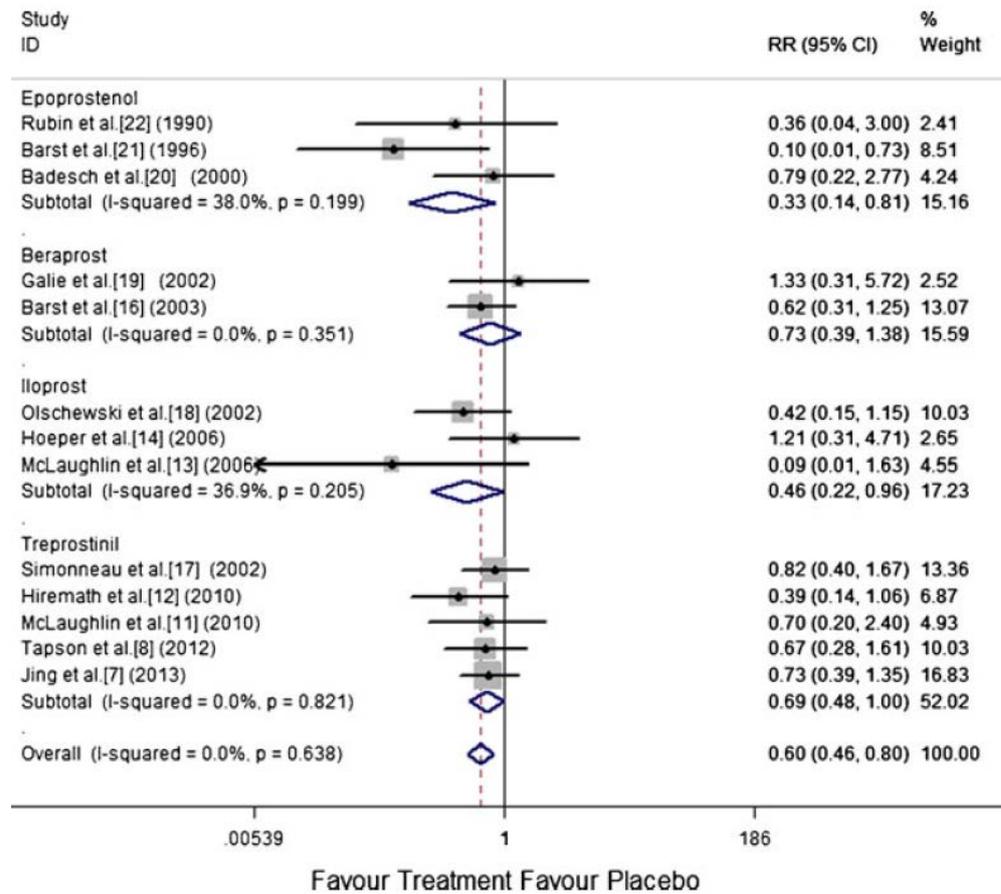
5. Hinweise durch FB Med

Die beiden Reviews von Zheng et al. (2013) und Xing et al. (2011) schlossen im Wesentlichen die gleichen Studien ein. Da der Review von Xing et al. zwei Jahre vor dem Review von Li et al. veröffentlicht wurde, standen hier noch weniger Studien zur Verfügung. Die Ergebnisse sind jedoch vergleichbar.

Sowohl Zheng et al. als auch Xing et al. untersuchten zusätzlich die **klinische Verschlechterung**. Hier zeigte sich ein statistisch signifikanter

Vorteil zugunsten von Treprostinil und Iloprost gegenüber Placebo im Review von Xing und von Iloprost gegenüber Placebo aber nicht von Treprostinil gegenüber Placebo im Review von Zheng.

Ergebnisse zu klinischer Verschlechterung aus Zheng et al. (2013)



Biondi-Zoccai et al., 2013 [2].

Choosing the best first line oral drug agent in patients with pulmonary hypertension: Evidence from a

1. Fragestellung

Netzwerk Meta-Analyse mit ERA und PDE-5 Hemmern

2. Methodik

Population: Patienten mit PAH

Intervention: first line orale AM Therapie (ERA oder PDE-5)

Komparator: Placebo oder aktiver Vergleichsarm

Endpunkte: klinische Verbesserung (Clinical improvement was defined as a combined end point, that is a better performance in 6 min walking test which was reported in 7 (100%) of the studies, and an enhancement if Borg dyspnea index in 7 (100%) and in WHO in 6 (85%) of them); klinische Verschlechterung (Clinical worsening was appraised as a combined end point including the occurrence of death, transplantation, initiation of chronic intravenous epoprostenol or other chronic prostacyclin analog therapies (reported in 7 (100%) of them) and atrial septostomies

network meta-analysis	<p>(5 (65%) of the selected randomized clinical trial). Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): k.A. Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 6 Studien, Patientenzahl nicht angegeben Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Risk of Bias Tool. Ergebnisse nicht berichtet.</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Mortalität: Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen aktiven Substanzen und Placebo. <i>After a follow up of 3.5 months (3–5.5) death was not reduced in patients assuming drugs (OR 0.51 [0.22, 1.21]).</i> Kein Hinweis auf Heterogenität.</p> <p>Klinische Verschlechterung: statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der aktiven Substanzen. <i>Clinical worsening decreased in active arm (OR 0.37 [0.24, 0.57]).</i> Kein Hinweis auf Heterogenität.</p> <p>Klinische Verbesserung: Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen aktiven Substanzen und Placebo aber Trend zugunsten der aktiven Therapien: <i>clinical improvement showed a positive trend (1.80 [0.92, 3.52] all CI 95%). There is evidence of heterogeneity for the clinical improvement outcome (p= 0.006, I2 =69%)</i></p> <p>Head to head Vergleich: <i>sildenafil enhanced clinical improvement compared to bosentan, (OR 4.44 (1.44, 11.36)), while beraprost performed inferior to sildenafil about clinical improvement (0.19 (0.05, 0.48)).</i></p> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>The main results of the present work are: a) all drugs, except for beraprost, improved clinical outcomes; b) sildenafil offered higher rates of clinical improvement when compared to bosentan; and c) beraprost was inferior to sildenafil.</p> <p>5. Hinweise durch FB Med</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Ergebnisse der Analyse der Studienqualität wurden nicht berichtet. • Der Suchzeitraum wurde nicht angegeben. • Die Endpunkte wurden nicht a priori definiert. • Insgesamt erhebliche Mängel in der Studienqualität.
Rival et al., 2014 [17]	<p>1. Fragestellung</p> <p>Auswirkungen verschiedener PAH-spezifischer Therapien auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: erwachsene Patienten mit PAH Intervention: PAH-spezifische Therapie Komparator: Placebo Endpunkt: gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): 1990-2013</p>

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 17 Studien (RCTs)
Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Risk of Bias Tool.

3. Ergebnisdarstellung

Alle Studien hatten ein geringes Bias Risiko

The generic Medical Outcomes Study 36-item Short Form (SF-36) questionnaire was most commonly used either alone (n=7) or in combination with the EuroQol 5D (EQ-5D) (n=2). Other instruments included the Medical Outcomes Study 12-item Short Form (SF-12) (n=1), the Nottingham Health Profile 35 (NHP) (n=1), the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ) (n=4), the Living with Pulmonary Hypertension Questionnaire (LPHQ) (n=1), and the Chronic Heart Failure Questionnaire (CHFQ) (n=2).

ERAs

HRQoL assessed using the SF-36 questionnaire was a secondary end point in five RCTs evaluating endothelin receptor antagonists. Significant improvements in the physical functioning scale were observed at 12 weeks for combined ambrisentan doses (2.5 and 5 mg) in the Ambrisentan in Pulmonary Arterial Hypertension, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Efficacy Study (ARIES)-2. In ARIES-1, similar trends were reported without statistical significance. Conversely, none of the eight domains of SF-36 was significantly improved in patients with World Health Organization functional class II PAH treated with bosentan in the Endothelin Antagonist Trial in Mildly Symptomatic Pulmonary Arterial Hypertension Patients (EARLY). Nonetheless, 57% of patients treated with bosentan improved their SF-36 health transition index at 24 weeks compared with 38% of patients on placebo (P=.02). In the Study With and Endothelin Receptor Antagonist in Pulmonary Hypertension to Improve Clinical Outcome (SERAPHIN), both doses of macitentan (3 mg and 10 mg) improved the physical and mental component scores at 6 months, as well as seven out of eight domains of the SF-36 questionnaires. 28 Macitentan also significantly delayed time to first occurrence of a five point or more decrease in the physical score component (hazard ratio [HR], 0.70; 95% CI, 0.54-0.92; P 5 .008; and HR, 0.65; 95% CI, 0.50-0.85; P 5 .001 for the 3-mg and 10-mg doses, respectively), whereas it tended to delay the occurrence of a ≥ 5-point decrease in the mental score (HR, 0.81; 95% CI, 0.63-1.03; P 5 .085; and HR, 0.79; 95% CI, 0.61-1.01; P 5 .053 for the 3-mg and 10-mg doses, respectively). Thus, except for macitentan, the effect of endothelin receptor antagonists on HRQoL remains largely unknown.

PDE-5 Hemmer:

In their crossover trial, Sastry et al documented significant improvement in dyspnea and fatigue as well as a trend for an improved emotional function

assessed by the CHFQ during the 6-week treatment with sildenafil . The effect of sildenafil on HRQoL was further evaluated in the Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER)-1 study, in which improvements in physical functioning, general health, and vitality domains of the SF-36 were observed at 12 weeks when the 20-, 40-, and 80-mg doses were pooled. Statistically significant improvements were also seen in the EQ-5D utility index score. In the Pulmonary Arterial Hypertension and Response to Tadalafil (PHIRST) trial, tadalafil 40 mg was associated with statistically significant improvements in six of the eight domains of the SF-36 questionnaire and all sections of EQ-5D. Improvements in the US and UK population based EQ-5D utility index scores were significant in all tadalafil treatment groups, with the largest improvement seen with tadalafil 40 mg. However, a significant improvement on the EQ-5D current health state score was found only for tadalafil 40 mg ($P < .05$; effect size, 0.35). More recently, the EQ-5D score did not differ significantly between riociguat and the placebo group, whereas exploratory analyses suggested improvements in HRQoL assessed using the LPHQ. Hence, phosphodiesterase type 5 inhibitors consistently showed improvements in HRQoL measures.

Prostanoide

Barst et al first showed that the four domains of the CHFQ and two of the six dimensions of the NHP were improved by IV epoprostenol. Inhaled iloprost was also associated with significant improvement on the EQ-5D visual-analog scale, whereas no changes were observed for the mean EQ-5D health state or the SF-12. Subcutaneous treprostinil was associated with significant improvement in the physical dimension score of the MLHFQ, and subgroup analysis suggested this improvement was of similar magnitude in PAH associated with connective tissue disease ($P = .075$). Consequently, IV epoprostenol, subcutaneous treprostinil, and inhaled iloprost have been associated with statistically significant changes in HRQoL.

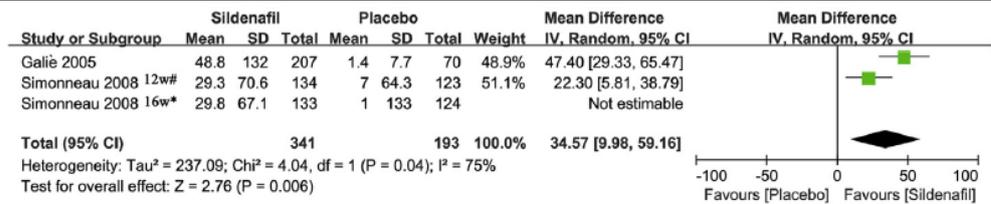
Kombinationstherapie

In the Pulmonary Arterial Hypertension Combination Study of Epoprostenol and Sildenafil (PACES)-1, positive changes were observed in patients randomized to sildenafil in addition to epoprostenol in six of eight domains of SF-36 compared with epoprostenol alone. Similarly, in the Treprostinil Sodium Inhalation Used in the Management of Pulmonary Arterial Hypertension (TRIUMPH) study, the addition of inhaled treprostinil over concomitant bosentan or sildenafil resulted in improved global and physical scores of the MLHFQ.

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Most recent RCTs evaluating the efficacy of PAH specific therapies used HRQoL as a secondary end point and demonstrated statistically significant improvements, especially in the physical domains of generic instruments. These improvements were generally smaller than the MID previously reported in PAH. Moreover, many pivotal trials did not assess HRQoL. More

	<p>commonly, HRQoL results were only minimally detailed. Therefore, it remains difficult to draw any firm conclusion about the effects of current PAH-specific therapies on HRQoL. Further work is thus mandatory to validate PAH-specific questionnaires that are responsive to clinical changes as well as to determine their interpretability.</p>																																																																																																																																																								
<p>Wang et al., 2014 [20]. Efficacy and safety of sildenafil treatment in pulmonary arterial hypertension: a systematic review</p>	<p>1. Fragestellung Wirksamkeit und Sicherheit von Sildenafil</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: erwachsene Patienten mit PAH Intervention: Sildenafil Komparator: Placebo oder Vasodilatoren Endpunkt: klinische Verschlechterung (death, hospitalization, symptomatic deterioration, lack of improvement and the need for treatment escalation, for example, additional drugs, or lung transplantation), 6MWD, Mortalität, WHO Funktionsklasse, HRQoL, Borg Skala, Sicherheit Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis 2013 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten: 4 Studien (RCTs), 545 Patienten Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Risk of Bias Tool.</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Die Studien wiesen ein geringes Bias Risiko auf.</p> <p>Klinische Verschlechterung: statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Sildenafil gegenüber Placebo (siehe Abbildung).</p> <table border="1" data-bbox="438 1317 1420 1518"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Study or Subgroup</th> <th colspan="2">Sildenafil</th> <th colspan="2">Placebo</th> <th rowspan="2">Weight</th> <th colspan="2">Risk Ratio</th> <th colspan="2">Risk Ratio</th> </tr> <tr> <th>Events</th> <th>Total</th> <th>Events</th> <th>Total</th> <th>M-H, Random, 95% CI</th> <th>M-H, Random, 95% CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Galiè 2005</td> <td>10</td> <td>207</td> <td>7</td> <td>70</td> <td>40.4%</td> <td>0.48</td> <td>[0.19, 1.22]</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Simonneau 2008</td> <td>8</td> <td>134</td> <td>24</td> <td>133</td> <td>59.6%</td> <td>0.33</td> <td>[0.15, 0.71]</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Total (95% CI)</td> <td></td> <td>341</td> <td></td> <td>203</td> <td>100.0%</td> <td>0.39</td> <td>[0.21, 0.69]</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Total events</td> <td>18</td> <td></td> <td>31</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="10">Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.39, df = 1 (P = 0.53); I² = 0%</td> </tr> <tr> <td colspan="10">Test for overall effect: Z = 3.17 (P = 0.002)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Mortalität: kein statistisch signifikanter Unterschied (siehe Abbildung).</p> <table border="1" data-bbox="438 1639 1420 1854"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Study or Subgroup</th> <th colspan="2">Sildenafil</th> <th colspan="2">placebo</th> <th rowspan="2">Weight</th> <th colspan="2">Risk Ratio</th> <th colspan="2">Risk Ratio</th> </tr> <tr> <th>Events</th> <th>Total</th> <th>Events</th> <th>Total</th> <th>M-H, Random, 95% CI</th> <th>M-H, Random, 95% CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Galiè 2005</td> <td>3</td> <td>208</td> <td>1</td> <td>70</td> <td>54.8%</td> <td>1.01</td> <td>[0.11, 9.55]</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Simonneau 2008</td> <td>0</td> <td>134</td> <td>7</td> <td>133</td> <td>45.2%</td> <td>0.07</td> <td>[0.00, 1.15]</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Total (95% CI)</td> <td></td> <td>342</td> <td></td> <td>203</td> <td>100.0%</td> <td>0.29</td> <td>[0.02, 4.94]</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Total events</td> <td>3</td> <td></td> <td>8</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="10">Heterogeneity: Tau² = 2.46; Chi² = 2.43, df = 1 (P = 0.12); I² = 59%</td> </tr> <tr> <td colspan="10">Test for overall effect: Z = 0.85 (P = 0.40)</td> </tr> </tbody> </table> <p>6MWD: statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Sildenafil gegenüber Placebo (siehe Abbildung).</p>	Study or Subgroup	Sildenafil		Placebo		Weight	Risk Ratio		Risk Ratio		Events	Total	Events	Total	M-H, Random, 95% CI	M-H, Random, 95% CI	Galiè 2005	10	207	7	70	40.4%	0.48	[0.19, 1.22]			Simonneau 2008	8	134	24	133	59.6%	0.33	[0.15, 0.71]			Total (95% CI)		341		203	100.0%	0.39	[0.21, 0.69]			Total events	18		31							Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 0.39, df = 1 (P = 0.53); I ² = 0%										Test for overall effect: Z = 3.17 (P = 0.002)										Study or Subgroup	Sildenafil		placebo		Weight	Risk Ratio		Risk Ratio		Events	Total	Events	Total	M-H, Random, 95% CI	M-H, Random, 95% CI	Galiè 2005	3	208	1	70	54.8%	1.01	[0.11, 9.55]			Simonneau 2008	0	134	7	133	45.2%	0.07	[0.00, 1.15]			Total (95% CI)		342		203	100.0%	0.29	[0.02, 4.94]			Total events	3		8							Heterogeneity: Tau ² = 2.46; Chi ² = 2.43, df = 1 (P = 0.12); I ² = 59%										Test for overall effect: Z = 0.85 (P = 0.40)									
Study or Subgroup	Sildenafil		Placebo		Weight	Risk Ratio		Risk Ratio																																																																																																																																																	
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI	M-H, Random, 95% CI																																																																																																																																																		
Galiè 2005	10	207	7	70	40.4%	0.48	[0.19, 1.22]																																																																																																																																																		
Simonneau 2008	8	134	24	133	59.6%	0.33	[0.15, 0.71]																																																																																																																																																		
Total (95% CI)		341		203	100.0%	0.39	[0.21, 0.69]																																																																																																																																																		
Total events	18		31																																																																																																																																																						
Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 0.39, df = 1 (P = 0.53); I ² = 0%																																																																																																																																																									
Test for overall effect: Z = 3.17 (P = 0.002)																																																																																																																																																									
Study or Subgroup	Sildenafil		placebo		Weight	Risk Ratio		Risk Ratio																																																																																																																																																	
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI	M-H, Random, 95% CI																																																																																																																																																		
Galiè 2005	3	208	1	70	54.8%	1.01	[0.11, 9.55]																																																																																																																																																		
Simonneau 2008	0	134	7	133	45.2%	0.07	[0.00, 1.15]																																																																																																																																																		
Total (95% CI)		342		203	100.0%	0.29	[0.02, 4.94]																																																																																																																																																		
Total events	3		8																																																																																																																																																						
Heterogeneity: Tau ² = 2.46; Chi ² = 2.43, df = 1 (P = 0.12); I ² = 59%																																																																																																																																																									
Test for overall effect: Z = 0.85 (P = 0.40)																																																																																																																																																									



WHO-Funktionsklasse (1 Studie): statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Sildenafil gegenüber Placebo. *Placebo-corrected difference of 21% (95% CI 9%-33%, P=0.003).*

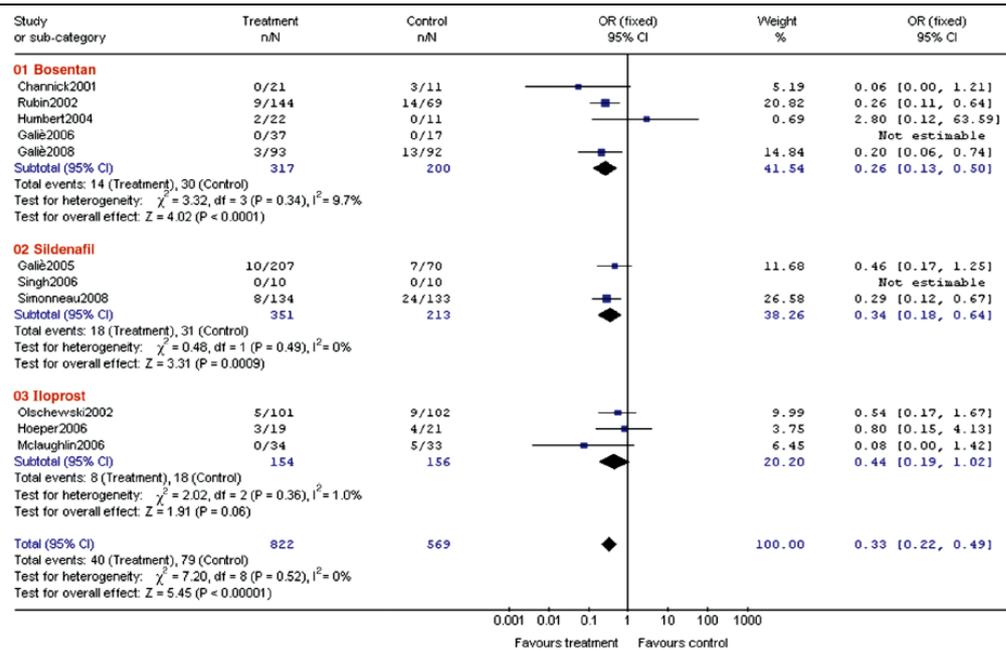
HRQoL basierend auf SF-36 (2Studien): *Subgroup analysis indicated that the sildenafil group showed greater adjusted improvement from baseline than did the placebo group in the domains of physical functioning (MD 8.76, 95% CI 4.81 to 12.80; I²=0%; P=0.78), general health (MD 7.84, 95% CI 4.55 to 11.12; I²=0%; P=0.93), vitality (MD 8.76, 95% CI 3.80 to 11.53; I²=0%; P=0.42), social health (MD 7.15, 95% CI 2.15 to 11.56; I²=0%; P=0.83), and mental health (MD 5.38, 95% CI 2.05 to 8.72; I²=0%; P= 0.43). The sildenafil and placebo groups did not differ significantly in bodily pain (MD 3.54, 95% CI 1.13 to 8.22; I²=0%; P Z 0.52).*

Sicherheit: Two studies reported information on serious adverse events and total adverse events. In one trial, 68 serious adverse events occurred among 267 patients, but among them, only 2 in the placebo group and 3 in the sildenafil group were considered to be treatment-related. A total of 138 treatment-related adverse events were reported by 61 patients (47%) in the placebo group, significantly fewer than the 290 reported by 92 patients (69%) in the sildenafil group (difference of 22%, 95% CI 11%e34%). Most adverse events were mild or moderate in nature. In another trial, 42 of 278 patients (15%) reported 68 serious adverse events, of which only 2 were considered to be related to sildenafil. Most adverse events in either treatment group were of mild or moderate severity. Many of the adverse events were attributed to the vasodilatory effect of sildenafil; these events included headache, flushing, body pain (back, extremity pain or myalgia) and blurred vision.

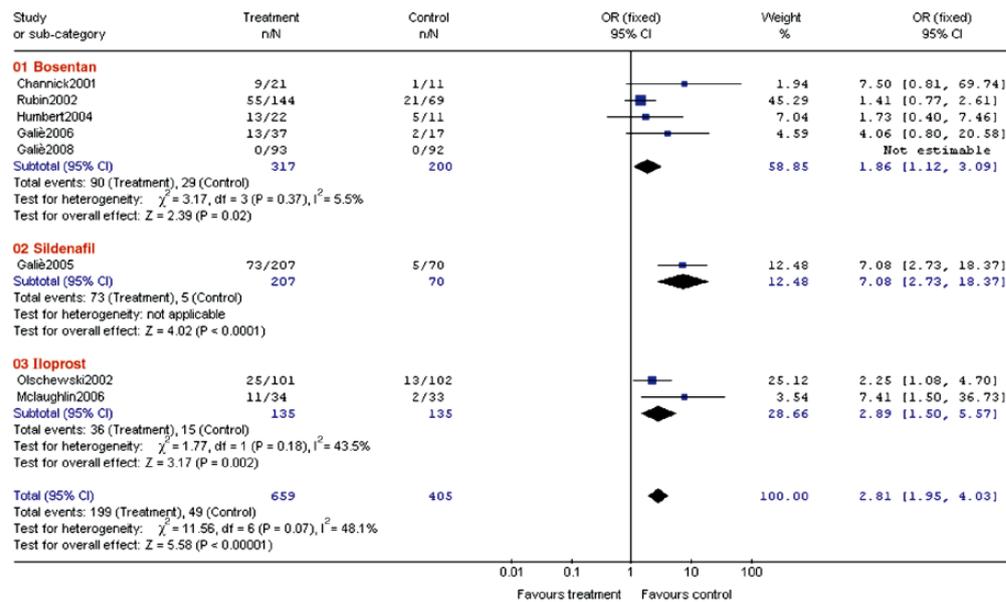
4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

The present study suggests that sildenafil therapy for 12-16 weeks significantly reduces the likelihood of clinical worsening and improves 6MWD, WHO FC, HRQoL, mPAP, PVR, and cardiac index. However, the drug was associated with similar mortality, incidence of serious adverse events, and Borg dyspnea scores as placebo. Although sildenafil was associated with a larger number of total adverse events than was placebo, most of these additional events were mild or moderate in intensity. Our study suggests that sildenafil therapy over 12-16 weeks is effective in improving the symptoms of PAH and delaying disease progression in adults. These findings should be verified in large, well-designed RCTs, which should also aim to determine optimal therapeutic doses.

<p>He et al., 2010 [10].</p> <p>Meta-analysis of randomized controlled trials on treatment of pulmonary arterial hypertension.</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>Wirksamkeit PAH-zielgerichteter Therapien</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: Patienten mit PAH Intervention: Iloprost, Bosentan, Sildenafil Komparator: nicht präspezifiziert. Siehe Ergebnisse Endpunkt: WHO Funktionsklasse, Klinische Verschlechterung (need for hospitalization due to the emergence of right heart dysfunction or progressive increase of pulmonary arterial pressure and the necessity of withdrawal from the trial due to the need to alter medication, or the occurrence of inter-atrial fistulization, lung transplantation or even death because the clinical symptoms were not alleviated or had become aggravated), 6MWD, Sicherheit Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis 2009 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 11 RCTs, 1391 Patienten Qualitätsbewertung der Studien: The included studies were subjected to quality evaluation in line with the Juni scale to see: (1) if the randomized approach was correct; (2) if allocation concealment had been realized and if the method was correct; (3) if the blind method had been adopted; and (4) if there were any lost case or withdrawal and, if so, whether the reasons had been clearly elucidated or the intention-to treat analytical method had been adopted. If these 4 criteria of quality evaluation were fully met, the possibility of bias in that study was regarded to be the smallest (grade A); if any 1 or several criteria of quality evaluation were partially met, the possibility of bias in that study was intermediate (grade B); if any or several criteria of quality evaluation were completely not satisfied, the possibility of bias in that study was high (grade C).</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>3 trials presented results on the controlled treatment of PAH with inhaled iloprost and placebo, 3 involved controlled trials on sildenafil and placebo and the other 5 reported controlled trials on bosentan and placebo.</p> <p>Among the 11 included studies, 6 met grade A criteria of quality evaluation on the Juni scale, 4 met grade B and 1 met grade C.</p> <p>The inverted funnel plot indicates that there may be publication bias</p> <p>Klinische Verschlechterung (siehe Abbildung)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Statistisch signifikante Verbesserung zugunsten der aktiven Therapien gesamt • Statistisch signifikante Verbesserung zugunsten von Bosentan und Sildenafil • Kein statistisch signifikanter Unterschied von Iloprost im Vergleich zur Kontrollgruppe



WHO-Funktionsklasse: Statistisch signifikante Verbesserung zugunsten der aktiven Therapien gesamt und jeweils für alle drei Wirkstoffe (siehe Abbildung)



6MWD (11 Studien): Statistisch signifikante Verbesserung zugunsten der aktiven Therapien gesamt und jeweils für alle drei Wirkstoffe. *The 6MWT of patients was significantly elevated after medication compared to that after placebo treatment (95%CI=25.33–41.05, P<0.00001). Subgroup analysis of different kinds of drugs showed that the 6MWT was increased by an average of 31.13 m in the bosentan treatment group compared to the placebo treatment group, by an average of 36.53 m in the sildenafil treatment group compared to the placebo treatment group and by an*

	<p><i>average of 31.46 m in the iloprost treatment group compared to the placebo treatment group, suggesting that the 3 kinds of drugs could significantly increase 6MWT and that the choice of drugs had no effect on the result.</i></p> <p>Sicherheit: kein statistisch signifikanter Unterschied bei SUE bei aktiven Therapien gesamt und jeweils bei allen drei Wirkstoffen</p> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>To sum up, compared with placebo, inhaled iloprost and orally administered bosentan and sildenafil can significantly alleviate clinical worsening in patients with PAH, ameliorate the functional class and hemodynamics, increase 6MWT but not elevate the incidence of serious adverse events, suggesting that iloprost, bosentan and sildenafil are safe and effective in treating PAH. Further comparison of the efficacy and safety of the 3 kinds of drugs has found that alleviation of clinical worsening and amelioration of the functional class in patients with PAH does not differ. These data suggest that the results have not been driven by 1 of the 3 drugs. The incidence of serious adverse events is the highest in patients given iloprost. It should be noted that in 1 study 28 patients (27.7%) in the iloprost group and 25 patients (24.5%) in the placebo group developed serious adverse events, but the author did not indicate whether the events were related to the studied medication or not.</p>
<p>Zhang HD et al., 2015 [22].</p> <p>Effects of oral treatments on clinical outcomes in pulmonary arterial hypertension : A systematic review and meta-analysis</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>Wirksamkeit oraler Arzneimitteltherapie bei Patienten mit PAH</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: erwachsene Patienten mit PAH Intervention: orale Arzneimittel Komparator: Placebo Endpunkt: klinische Verschlechterung (included all-cause mortality, lung or heart-lung transplantation, hospitalization for PAH, and escalation of treatment), Gesamt mortalität, 6MWD, hämodynamische Werte Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis 04/2014 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten: 21 RCTs, 5.105 Patienten Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Risk of Bias Tool. Heterogenität: The meta-analysis was performed using a fixed-effects model when there was no significant heterogeneity. In other situations, the DerSimonian-Laird random-effects model was used. For dichotomous outcomes, the Mantel and Haenszel or Peto method was used in the fixed-effects model.</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>In the sensitivity analysis, we excluded 4 studies that included a few patients receiving combined therapy with nonoral prostanoids, Ghofrani 2010, Hoepfer 2013, Pulido 2013, Ghofrani 2013) and we also excluded 2 arms of PHIRST-1b because all the patients in those 2 active arms and the</p>

corresponding placebo group received combined bosentan therapy. In the subgroup analysis, we divided those studies into 2 groups, studies in which active drugs were approved by the US Food and Drug Administration for PAH patients and those were not approved. The improvements in hemodynamic parameters achieved by active drug treatment were also analyzed.

Author, year (reference)	Bias types					
	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel and outcome assessors (performance bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other potential bias
Channick et al, 2001 ³	Low	Unclear	Low	Low	Low	Unclear
Galiè et al, 2002 ⁴	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	Unclear
Rubin et al, 2002 ⁵	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	Unclear
Langleben et al, 2002 ⁶	Unclear	Unclear	Low	High	High	High
Barst et al, 2003 ⁷	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	High
Barst et al, 2004 ⁸	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Galiè et al, 2005 ⁹	Unclear	Low	Low	Low	Low	Unclear
Barst et al, 2006 ¹⁰	Low	High	Low	Low	Low	High
Galiè et al, 2008 ¹¹	Unclear	Low	Low	Low	Low	Unclear
Galiè et al, 2008 ¹²	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Galiè et al, 2009 ¹³	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	Unclear
Ghafrani et al, 2010 ¹⁴	Unclear	Unclear	Low	High	Low	High
Jing et al, 2011 ¹⁵	Low	Unclear	Low	Low	Low	Unclear
Barst et al, 2011 ¹⁶	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	Unclear
Tapson et al, 2012 ¹⁷	Unclear	Unclear	Low	Unclear	Low	Unclear
Sandoval et al, 2012 ¹⁸	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	Unclear
Tapson et al, 2013 ¹⁹	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	Unclear
Hoepfer et al, 2013 ²⁰	Low	Low	Low	High	Low	High
Jing et al, 2013 ²¹	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	Unclear
Pulido et al, 2013 ²²	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	Unclear
Ghafrani et al, 2013 ²³	Low	Low	Low	Low	Low	Low

Table I. Characteristics of the studies included in the meta-analysis

Author, year	Acronym	Period (wk)	Treatment (n)	Control (n)	Treatment
Channick et al, 2001 ³	–	12	21	11	Bosentan (62.5-125 mg bid)
Galiè et al, 2002 ⁴	ALPHABET	12	65	65	Beraprost (mean 80 µg qid)
Rubin et al, 2002 ⁵	BREATHE-1	16	74	69	Bosentan (62.5-125 mg bid)
Rubin et al, 2002 ⁵	BREATHE-1	16	70	69	Bosentan (62.5-250 mg bid)
Langleben et al, 2002 ⁶	–	12	23	25	Terbogrel (100 mg bid)
Langleben et al, 2002 ⁶	–	12	23	25	Terbogrel (200 mg bid)
Barst et al, 2003 ⁷	–	52	60	56	Beraprost (median 120 µg qid)
Barst et al, 2004 ⁸	STRIDE-1	12	55	60	Sitaxsentan (100 mg qd)
Barst, 2004 ⁸	STRIDE-1	12	63	60	Sitaxsentan (300 mg qd)
Galiè et al, 2005 ⁹	SUPER	12	69	70	Sildenafil (20 mg tid)
Galiè et al, 2005 ⁹	SUPER	12	67	70	Sildenafil (40 mg tid)
Galiè et al, 2005 ⁹	SUPER	12	71	70	Sildenafil (80 mg tid)
Barst et al, 2006 ¹⁰	STRIDE-2	18	62	62	Sitaxsentan (50 mg qd)
Barst et al, 2006 ¹⁰	STRIDE-2	18	61	62	Sitaxsentan (100 mg qd)
Barst et al, 2006 ¹⁰	STRIDE-2	18	60	62	Bosentan (125 mg bid)
Galiè et al, 2008 ¹¹	ARIES1	12	67	67	Ambrisentan (5 mg qd)
Galiè et al, 2008 ¹¹	ARIES1	12	68	67	Ambrisentan (10 mg qd)
Galiè et al, 2008 ¹¹	ARIES2	12	64	65	Ambrisentan (2.5 mg qd)
Galiè et al, 2008 ¹¹	ARIES2	12	63	65	Ambrisentan (5 mg qd)
Galiè et al, 2008 ¹²	EARLY	26	93	92	Bosentan (62.5-125 mg bid)
Galiè et al, 2009 ¹³	–	16	82	82	Tadalafil (2.5 mg qd)
Galiè et al, 2009 ¹³	–	16	80	82	Tadalafil (10 mg qd)
Galiè et al, 2009 ¹³	–	16	82	82	Tadalafil (20 mg qd)
Galiè et al, 2009 ¹³	–	16	79	82	Tadalafil (40 mg qd)
Ghofrani et al, 2010 ^{14,†}	–	24	28	31	Imatinib (200-400 mg qd)
Jing et al, 2011 ¹⁵	EVALUATION	12	44	20	Vardenafil (5 mg bid)
Barst et al, 2011 ^{16,‡}	PHIRST-1 b	16	45	45	Tadalafil (20 mg qd)
Barst et al, 2011 ^{16,‡}	PHIRST-1 b	16	42	45	Tadalafil (40 mg qd)
Barst et al, 2011 ¹⁶	PHIRST-1 b	16	37	37	Tadalafil (20 mg qd)
Barst et al, 2011 ¹⁶	PHIRST-1 b	16	37	37	Tadalafil (40 mg qd)
Tapson et al, 2012 ¹⁷	FREEDOM-C	16	174	176	Treprostinil (0.5-16 mg bid)
Sandoval et al, 2012 ¹⁸	–	18	32	34	Sitaxsentan (50 mg qd)
Sandoval et al, 2012 ¹⁸	–	18	32	34	Sitaxsentan (100 mg qd)
Tapson et al, 2013 ¹⁹	FREEDOM-C2	16	157	153	Treprostinil (min 0.25 mg bid)
Hoepfer et al, 2013 ^{20,†}	IMPRES	24	103	98	Imatinib (200-400 mg qd)
Jing et al, 2013 ²¹	FREEDOM-M	12	233	116	Treprostinil (min 0.125 mg bid)
Pulido et al, 2013 ^{22,†}	SERAPHIN	115	250	250	Macitentan (3 mg qd)
Pulido et al, 2013 ^{22,†}	SERAPHIN	115	242	250	Macitentan (10 mg qd)
Ghofrani et al, 2013 ^{23,†}	PATENT-1	12	254	126	Riociguat (max 2.5 mg tid)
Ghofrani et al, 2013 ^{23,†}	PATENT-1	12	63	126	Riociguat (max 1.5 mg tid)

Abbreviations: *IPAH*, Idiopathic pulmonary arterial hypertension; *HPAH*, heritable pulmonary arterial hypertension.

* Expressed as mean or median.

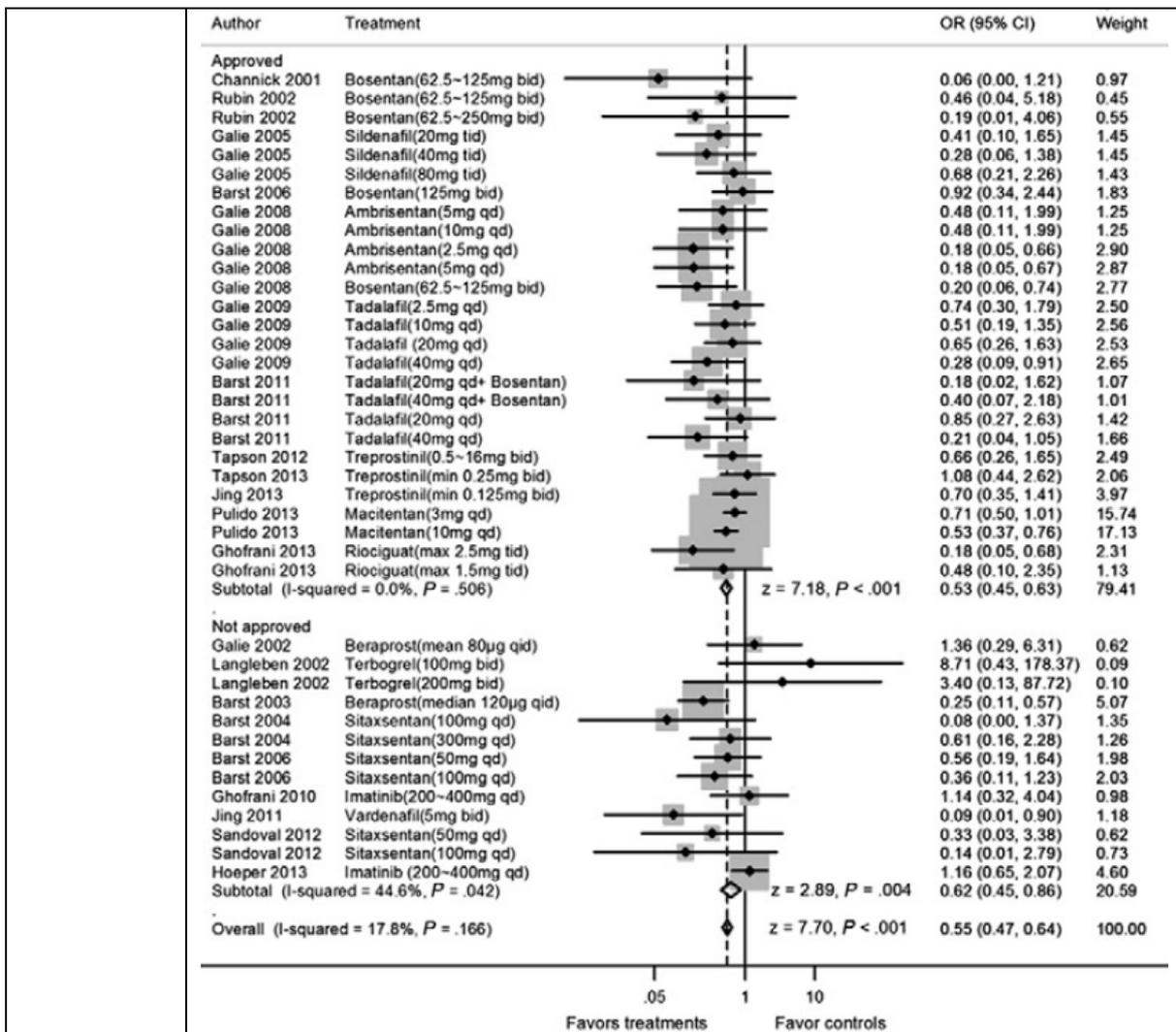
† Studies included a few patients who received nonoral prostanoids.

‡ All the patients received combined bosentan therapy.

Klinische Verschlechterung (21 RCTs)

Stat. signifikanter Vorteil zugunsten der oralen Therapie im Vergleich zu Placebo (OR 0.55, 95% CI 0.47-0.64, $P < .001$, heterogeneity $P = .166$).

Der Effekt in der Sensitivitätsanalyse zur klinischen Verschlechterung (nur von der FDA zur Therapie der PAH zugelassene Arzneimittel) war vergleichbar mit der Gesamtauswertung aller AM.



Mortalität: kein stat. signifikanter Unterschied, weder in Einzelstudien noch gepoolt, noch in der Subgruppenanalyse mit ausschließlich zugelassenen AM.

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

The use of oral drugs was associated with a 45% reduction in OR of CCW events in the entire population, which was not statistically dependent on trial characteristics. Our analysis showed no sufficient efficacy on reduce mortality with oral active treatments (P = .192).

Although in a meta-analysis of 23 RCTs by Galiè et al, active treatments were associated with a 43% reduction in mortality (P = .023). This former analysis of active treatment strategies included 4 trials of epoprostenol, 2 of inhaled iloprost, and 1 of subcutaneous treprostenil.

It can be postulated that oral treatments benefited patients in WHO-FC I, II, or III with mild-to-moderate symptoms, whereas for patients in WHO-FC III with severe symptoms or in WHO-FC IV, a change in therapy or combined therapy with inhaled, subcutaneous, or intravenous prostanoids may be required.

	In the cumulative analysis, our results showed that new drugs including oral treprostinil, macitentan, and riociguat may exhibit favorable effects by stabilizing the reduction in CCW events and by lowering all-cause mortality.
--	--

Leitlinien

<p>Taichman et al., 2014 [19].</p> <p>Pharmacologic therapy for pulmonary arterial hypertension in adults: CHEST guideline and expert panel report.</p>	<p>CHEST-Guideline on PAH</p> <p>Key questions:</p> <ul style="list-style-type: none"> • “For patients with PAH, what are the comparative effectiveness and safety of monotherapy or combination therapy for PAH using calcium channel blockers (CCB), prostanoids, endothelin antagonists, or phosphodiesterase inhibitors on intermediate-term and long-term patient outcomes?” • “For patients with PAH, what are the comparative effectiveness and safety for PAH using macitentan or riociguat on intermediate term and long-term patient outcomes?” <hr/> <p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Systematic Search: <ul style="list-style-type: none"> ○ MEDLINE, EMBASE and Cochrane Library: 1990 to April 2013 for CCBs, prostanoids, endothelin antagonists, PDE-inhibitors * ○ MEDLINE and Cochrane Library: 2003-October 2013 for macitentan and riociguat ○ RCTs ○ published in English language <p>*based on AHRQ- Comparative Effectiveness Report (McCorry et al . Pulmonary Arterial Hypertension: Screening, Management, and Treatment. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2013.)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cochrane Risk of Bias tool for critical appraisal of studies • Evaluating Body of Evidence using GRADE <p>LoE: CHEST grading system: A, B, C or Insufficient</p> <ul style="list-style-type: none"> • based on the evidence level of the body of literature supporting each intervention and outcome comparison. • (C= 2 or more studies addressing a particular intervention and outcome; ‘insufficient’ only 1 study available) • Downgrading from higher evidence levels into an “Insufficient” level of evidence if indicated by domains set forth by a GRADE methodologic approach. <p>GoR</p> <ul style="list-style-type: none"> • LoE A, B or C → evidence-based recommendations • LoE insufficient → a consensus statement “CB” • Grading of recommendation: <ul style="list-style-type: none"> ○ 1 (‘we recommend’) or ○ 2 (‘we suggest’)
--	--

CCB= calcium channel blocker

ETRA = endothelin receptor antagonist

FC =functional class

A) Patients With WHO FC II Symptoms:

For treatment naive PAH patients with WHO FC II symptoms who are not candidates for, or who have failed CCB therapy, we advise monotherapy be initiated with a currently approved endothelin receptor antagonist (ETRA), phosphodiesterase-5 (PDE5) inhibitor, or the soluble guanylate cyclase stimulator riociguat. More specifically in these patients:

10. We recommend ambrisentan to improve 6-min walk distance (6MWD) (Grade 1C).

11-12. We suggest bosentan to delay time to clinical worsening (Grade CB) and improve cardiopulmonary hemodynamics.

13. We suggest macitentan to delay the time to clinical worsening (Grade CB).

14. We recommend sildenafil to improve 6MWD (Grade 1C).

15. We suggest tadalafil to improve 6MWD (Grade CB).

16-19. We suggest riociguat to improve 6MWD (Grade CB), improve WHO FC (Grade CB) , delay the time to clinical worsening (Grade CB) and improve cardiopulmonary hemodynamics.

20. We suggest also that parenteral or inhaled prostanoids not be chosen as initial therapy for treatment naive PAH patients with WHO FC II symptoms or as second line agents for PAH patients with WHO FC II symptoms who have not met their treatment goals (Grade CB) .

Evidenzgrundlage:

- Direct comparisons of available oral therapies for PAH monotherapy for treatment-naive patients have not been performed→ no recommendations or suggestions of one agent, or class of agent, over another.
- RCTs mostly included patients with PAH WHO FC III; only about one-third of the patients were FC II at baseline; total number of FC II patients in all studies is small.

Endothelin Receptor Antagonists:

29. Channick RN , Simonneau G , Sitbon O , et al . Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet* . 2001 ; 358 (9288): 1119 - 1123 .

30. Rubin LJ , Badesch DB , Barst RJ , et al . Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension . *N Engl J Med* . 2002 ; 346 (12): 896 - 903 .

31. Galiè N , Beghetti M , Gatzoulis MA , et al ; Bosentan Randomized Trial of Endothelin Antagonist Therapy-5 (BREATHE-5) Investigators . Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo controlled study . *Circulation* . 2006 ; 114 (1): 48 - 54 .

32. Galiè N , Rubin Lj , Hoeper M , et al . Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial . *Lancet*

. 2008 ; 371 (9630): 2093 - 2100 .

33. Galiè N , Olschewski H , Oudiz RJ , et al ; Ambrisentan in Pulmonary Arterial Hypertension, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Efficacy Studies (ARIES) Group. 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. 2008 ; 117 (23): 3010 – 3019.

34. Pulido T , Adzerikho I , Channick RN , et al ; SERAPHIN Investigators . Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension . N Engl J Med . 2013 ; 369 (9): 809 – 818.

- **Bosentan**: 4 double-blind placebo-controlled RCTs show improvements in exercise capacity, hemodynamics, and time to clinical worsening, with a significantly decreased hazard for hospitalization compared with placebo; AEs associated with bosentan treatment included abnormal liver function tests, peripheral edema, palpitations, and chest pain
 - a) patients with WHO FC III or IV (n=29)
 - b) patients with WHO FC III or IV (n=213)
 - c) patients with WHO FC III Eisenmenger syndrome (n=54)
 - d) WHO FC II patients (n=185)
- **Ambrisentan**: 2 concurrent, double-blind, placebo-controlled RCTs show improvement in exercise capacity and time to clinical worsening, no significant differences in death and hospitalization rates compared with placebo
 - a) ARIES-1 with 32% patients in WHO FC II, 58% III, 7% IV, and 2.5% I; (n=202)
 - b) ARIES-2 with 45% patients in WHO FC II, 52% III, 2% IV, and 2% I; (n=192)
- **Macitentan**: 1 multicenter, double-blind, placebo-controlled, event-driven, phase 3 RCT (n=742);
 - Patients with WHO FC II, III, or IV; 60% of patients were on PDE5, oral or inhaled prostanoids, CCBs, or L-arginine.
 - *composite primary end point*: the time from the initiation of treatment to the first event related to PAH (worsening of PAH, initiation of treatment with IV or subcutaneous prostanoids, lung transplantation, or atrial septostomy) or death from any cause up to the end of treatment;
 - *results for primary endpoint*
3-mg macitentan vs placebo:
HR 0.70 (97.5% CI, 0.52-0.96; P =0.01),
10-mg macitentan vs placebo
HR 0.55 (97.5% CI, 0.39-0.76; P <0.001).

Phosphodiesterase Type-5 Inhibitors

35. Galiè N , Ghofrani HA , Torbicki A , et al ; Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group . Sildenafil therapy for pulmonary arterial hypertension . N Engl J Med. 2005 ; 353 (20): 2148 - 2157 .

36. Galiè N , Brundage BH , Ghofrani HA , et al ; Pulmonary Arterial Hypertension and Response to Tadalafil (PHIRST) Study Group. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension [published correction appears in Circulation . 2011;124(10):e279]. Circulation . 2009 ; 119 (22): 2894 – 2903.

- Sildenafil: 1 placebo controlled RCT (n=278)
 - treatment naïve patients with WHO FC II or III
 - results: placebo-adjusted increase in the 6MWD: significant improvement
 - significant greater proportion of patients with an at least 1 WHO FC class improvement in sildenafil groups vs placebo
 - no difference in the number of clinical worsening events
- Tadalafil: 1 placebo-controlled RCT (n=405)
 - 50% treatment naïve and 50% background therapy with an ETRA that was continued during the study
 - Primary endpoint: placebo-adjusted increase in 6MWD
 - Results for 40 mg tadalafil : mean increases in 6MWD from baseline:
 - 24 m for patients in WHO FC I or II
 - 36 m for patients in WHO FC III or IV
 - Data are not available to compare the effect in treatment-naïve patients in WHO FCs II and III.
 - no differences in the proportions of patients with improved or worsened WHO FC among the tadalafil or placebo groups

Prostanoids

37. Barst RJ , Rubin LJ , Long WA , et al ; Primary Pulmonary Hypertension Study Group . A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension . N Engl J Med . 1996; 334 (5): 296 – 301 .

38. Badesch DB , Tapson VF , McGoon MD , et al . Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med . 2000 ; 132 (6): 425 – 434 .

39. Hiremath J , Th anikachalam S , Parikh K , et al . Exercise improvement and plasma biomarker changes with intravenous treprostinil therapy for pulmonary arterial hypertension: a placebo-controlled trial . J Heart Lung Transplant . 2010 ; 29 (2): 137 – 149 .

40. Simonneau G , Barst RJ , Galie N , et al ; Treprostinil Study Group . 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 - 804 .

41. Olschewski H , Simonneau G , Galie N , et al ; Aerosolized Iloprost Randomized Study Group . Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension . N Engl J Med . 2002 ; 347 (5): 322 - 329 .

- Epoprostenol: 2 open-label RCTs support treatment benefits of this therapy in patients with IPAH as well as in systemic sclerosis-associated PAH
 - 1 RCT (n=81) comparing continuous IV infusion of epoprostenol plus conventional therapy (including oral vasodilators [CCBs], anticoagulation, diuretic, digoxin, and oxygen) with conventional therapy alone) in patients with severe IPAH (WHO FC III or IV) shows improvements in indices of exercise, quality of life, hemodynamics, and survival
 - 1 RCT comparing long-term IV epoprostenol treatment in patients with PAH occurring in association with the systemic sclerosis spectrum of disease showed improvement in exercise capacity and hemodynamics.
- Treprostinil: placebo-controlled, double blind RCTs on IV treprostinil and subcutaneous treprostinil and a nonblinded, placebo-controlled

randomized trial of inhaled iloprost supported treatment benefits with based on 6MWD and show improvements in hemodynamics vs placebo

- RCT (n=44) with treatment-naive PAH FC III and IV patients
- RCT (n=470) with patients with PAH FC II, III, or IV
- Iloprost: 1 double-blind, placebo-controlled, multicenter RCT (n=146)
 - composite primary end point: 10% improvement in the 6MWD and WHO FC improvement in the absence of clinical deterioration or death
 - results: significant difference in primary endpoint (17% intervention vs 5% placebo)
- AE more commonly reported with the use of IV epoprostenol or treprostinil than placebo (headache, jaw pain, diarrhea, abdominal pain, anorexia, vomiting, photosensitivity, cutaneous flushing, and arthralgias)

Soluble Guanylate Cyclase Stimulator

5. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, et al; CHEST-1 Study Group. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2013; 369 (4): 319 - 329.

- Riociguat: 1 double-blind, placebo-controlled RCT (n=443) comparing oral riociguat up to 2.5 mg tid and oral riociguat capped at 1.5 mg tid with placebo shows improvement in 6MWD, hemodynamics, WHO-FC.

B) Patients With WHO FC III Symptoms:

For treatment-naive PAH patients with WHO FC III symptoms who are not candidates for, or who have failed CCB therapy, we advise monotherapy be initiated with a currently approved ETRA, a PDE5 inhibitor, or the soluble guanylate cyclase stimulator riociguat. More specifically in these patients:

21. We recommend the use of bosentan to improve 6MWD (Grade 1B).

22-23. We suggest the use of bosentan to decrease hospitalizations related to PAH in the short-term (Grade 2C), and to improve cardiopulmonary hemodynamics.

24. We recommend the use of ambrisentan to improve 6MWD (Grade 1C).

25-26. We suggest macitentan to improve WHO FC (Grade CB) and delay the time to clinical worsening (Grade CB).

27-29. We recommend the use of sildenafil to improve 6MWD (Grade 1C) and to improve WHO FC (Grade CB). We suggest the use of sildenafil to improve cardiopulmonary hemodynamics.

30-33. We suggest the use of tadalafil to improve 6MWD (Grade CB), to improve WHO FC (Grade CB), to delay time to clinical worsening (Grade CB) and to improve cardiopulmonary hemodynamics.

34-37. We suggest riociguat to improve 6MWD (Grade CB), improve WHO FC (Grade CB) , delay the time to clinical worsening (Grade CB) and improve cardiopulmonary hemodynamics.

Evidenz

- Direct comparisons of available oral therapies for PAH monotherapy for treatment-naïve patients have not been performed→ no recommendations or suggestions of one agent, or class of agent, over another.
- Evidenz zu einzelnen Medikamenten siehe A) “Patients With WHO FC II Symptoms“

C) Patients With WHO FC IV Symptoms:

For treatment naïve PAH patients in WHO FC IV, we advise initiation of monotherapy with a parenteral prostanoid agent. More specifically in these patients:

52-54. We suggest continuous IV epoprostenol to improve WHO FC (Grade CB), improve 6MWD (Grade CB) , and improve cardiopulmonary hemodynamics.

55. We suggest continuous IV treprostinil to improve 6MWD (Grade CB).

56-57. We suggest continuous subcutaneous treprostinil to improve 6MWD (Grade CB) and improve cardiopulmonary hemodynamics.

Evidenz:

- Siehe Evidenz zu A) “Patients With WHO FC II Symptoms”
- Most experts consider IV epoprostenol the therapy of choice for WHO FC IV patients based on extensive clinical experience and the findings of improved survival in a single study [37]
- RCT data [39] are limited, but considerable clinical experience supports the exercise benefits of IV treprostinil. Data suggest that this therapy may have a greater risk of catheter-associated infection (with both gram-positive and gram-negative organisms) than IV epoprostenol, and it may require higher doses (ng/kg/min) to achieve comparable efficacy.

D) PAH Patients on Established PAH-Specific Therapy:

63. In PAH patients initiating therapy with IV epoprostenol, we suggest against the routine simultaneous initiation of bosentan (Grade CB).

For WHO FC III or IV PAH patients with unacceptable clinical status despite established PAH-specific monotherapy, we advise addition of a second class of PAH therapy to improve exercise capacity. Such patients

are ideally evaluated at centers with expertise in the evaluation and treatment of complex patients with PAH. More specifically:

64. In patients with PAH who remain symptomatic on stable doses of an ETRA or a PDE5 inhibitor, we suggest the addition of inhaled iloprost to improve 6MWD (Grade CB).

65. In patients with PAH who remain symptomatic on stable doses of an ETRA or a PDE5 inhibitor, we recommend the addition of inhaled treprostinil to improve 6MWD (Grade 1C)

66. In PAH patients who remain symptomatic on stable doses of established IV epoprostenol, we suggest the addition of sildenafil or up titration of epoprostenol to improve 6MWD (Grade CB).

67-70. In patients with PAH who remain symptomatic on stable doses of bosentan, ambrisentan or an inhaled prostanoid, we suggest the addition of the soluble guanylate cyclase stimulator riociguat to improve 6MWD (Grade CB), WHO FC (Grade CB) and cardiopulmonary hemodynamics and to delay the time to clinical worsening (Grade CB).

71-73. In patients with PAH who remain symptomatic on stable doses of a PDE5 inhibitor or an inhaled prostanoid we suggest macitentan to improve 6MWD (Grade CB), WHO FC (Grade CB) and to delay the time to clinical worsening (Grade CB).

Evidenz

Combination Therapy for the Initial Treatment of Patients With PAH With FC III or IV Symptoms:

47. Humbert M , Barst RJ , Robbins IM , et al . Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2 . Eur Respir J . 2004 ; 24 (3): 353 - 359.

- 1 RCT (n=33) comparing initiation of IV epoprostenol combined with bosentan with epoprostenol + placebo
 - Patients with WHO FC III or IV
 - Improvement of 6MWD, WHO FC, and total pulmonary resistance in both groups, no significant difference in the primary outcome of change in total pulmonary resistance from baseline to 16 weeks in the epoprostenol/ bosentan group vs the poprostenol/placebo group; more SAEs in combination therapy group

Addition of Inhaled Prostanoid to Stable Oral Monotherapy:

67. McLaughlin VV , Oudiz RJ , Frost A , et al . Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension . Am J Respir Crit Care Med . 2006 ; 174 (11): 1257 – 1263.

68. Benza RL , Seeger W , McLaughlin VV , et al . Long-term effects of inhaled treprostinil in patients with pulmonary arterial hypertension: the Treprostinil Sodium Inhalation Used in the Management of Pulmonary Arterial Hypertension (TRIUMPH) study open-label extension . J Heart Lung Transplant . 2011 ; 30 (12): 1327 – 1333.

- 2 RCTs compared addition of inhaled prostanoid against an inhaled placebo in patients with PAH on stable monotherapy with an ETRA or PDE5 inhibitor:

a) RCT (n=235); patients with WHO FC III (98%) or IV treated for at least 3 months with bosentan (70%) or sildenafil (30%); Inhaled treprostinil improved exercise capacity and quality of life and was safe and well tolerated.

b) RCT (n=67); patients with PAH who remained symptomatic (94% FC III) despite bosentan therapy ; inhaled iloprost showed a tendency for improved exercise capacity compared with placebo and significant improvement in WHO FC and in the occurrence of worsening events and was safe and well tolerated.

Addition of Sildenafil to Stable IV Epoprostenol:

48. Simonneau G , Rubin LJ , Galiè N , et al ; PACES Study Group. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized trial. *Ann Intern Med* . 2008; 149 (8): 521 – 530.

- 1 RCT (n=267); patients with PAH, most with WHO FC II (25%) or III (65%) symptoms and a 6MWD of 100 to 450 m while treated with stable doses of IV epoprostenol; shows improvements in 6MWD, hemodynamics and time to clinical worsening; higher risk of headaches and dyspepsia.

Addition of a Long-Acting PDE5 Inhibitor to Stable Background Therapy With an ETRA:

36. Galiè N , Brundage BH , Ghofrani HA , et al ; Pulmonary Arterial Hypertension and Response to Tadalafil I (PHIRST) Study Group. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension [published correction appears in *Circulation* . 2011;124(10):e279]. *Circulation* . 2009 ; 119 (22): 2894 – 2903.

- Tadalafil: 1 placebo-controlled RCT (n=405)
 - 50% treatment naive and 50% background therapy with an ETRA (bosentan) that was continued during the study
 - Although tadalafil 40 mg daily provided clinical benefit in patients as monotherapy, data did not support additional benefit of the combination of tadalafil on background bosentan therapy.

74. For WHO FC III or IV PAH patients with unacceptable or deteriorating clinical status despite established PAH-specific therapy with two classes of PAH pharmacotherapy, we suggest addition of a third class of PAH therapy (Grade CB).

Evidenz

- Data from RCTs not available to inform the addition of a third pharmacologic class of PAH medication; however, addition of a third class of PAH medication usually indicates poor functional status. In this setting, treatment with a parenteral prostanoid therapy must be considered.

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database) am 13.10.2015

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Hypertension, Pulmonary] explode all trees
2	(pulmonary hypertension):ti,ab,kw or (pulmonary arterial hypertension):ti,ab,kw
3	#1 or #2
4	#3 from 2010 to 2015

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 13.10.2015

#	Suchfrage
1	pulmonary hypertension[MeSH Terms]
2	pulmonary hypertension*[Title/Abstract] OR pulmonary arterial hypertension*[Title/Abstract]
3	#1 OR #2
4	(#3) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])
5	(#3) AND ((((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR (((((((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract] OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract]))) OR (((review*[Title/Abstract] OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract]) AND based[Title/Abstract])))
6	#4 OR #5
7	(#6) AND ("2010/10/01"[PDAT] : "2015/10/13"[PDAT])
8	#7 NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]

Leitlinien in Medline (PubMed) am 13.10.2015

#	Suchfrage
1	pulmonary hypertension[MeSH Terms]
2	(pulmonary hypertension[Title/Abstract]) OR pulmonary arterial hypertension[Title/Abstract]
3	#1 OR #2
4	(#3) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] or guideline*[Title])
5	(#4) AND ("2010/10/01"[PDAT] : "2015/10/13"[PDAT])

Literatur

1. **Bai Y, Sun L, Hu S, Wei Y.** Combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis. *Cardiology* 2011; 120 (3): 157-65.
2. **Biondi-Zoccai G, D'Ascenzo F, Cannillo M, Welton NJ, Marra WG, Omede P, Libertucci D, Fusaro E, Capriolo M, Perversi J, Fedele F, Frati G, Mancone M, Dinicolantonio JJ, Vizza CD, Moretti C, Gaita F.** Choosing the best first line oral drug agent in patients with pulmonary hypertension: Evidence from a network meta-analysis. *Int J Cardiol* 2013; 168 (4): 4336-8.
3. **Coeytaux RR, Schmit KM, Kraft BD, Kosinski AS, Mingo AM, Vann LM, Gilstrap DL, Hargett CW, Heidenfelder B, Dolor RJ, McCrory DC.** Comparative effectiveness and safety of drug therapy for pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2014; 145 (5): 1055-63.
4. **Fox BD, Shimony A, Langleben D.** Meta-analysis of monotherapy versus combination therapy for pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol* 2011; 108 (8): 1177-82.
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Tragende Gründe zum Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Verordnung besonderer Arzneimittel (neuer Abschnitt Q und Anlage 13 (siehe auch Beschluss vom 22.01.2009)) vom 16.10.2008. Berlin (GER): G-BA 2008; http://www.g-ba.de/downloads/40-268-731/2008-10-16-AMR13-Zweitmeinung_TrG.pdf, Zugriff am 13.10.2015.
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Tragende Gründe zum Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 13: Verordnung besonderer Arzneimittel (Ambrisentan und Treprostinil) vom 19.02.2009. Berlin (GER): G-BA 2009; http://www.g-ba.de/downloads/40-268-818/2009-02-19-AMR13-Ambrisentan_TrG.pdf, Zugriff am 13.10.2015.
7. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XI - Besondere Arzneimittel nach § 73d SGB V Sildenafil bei der pulmonal arteriellen Hypertonie vom 20.05.2010. Berlin (GER): G-BA 2010; http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1248/2010-05-20-AMR11-Sildenafil_ZD.pdf, Zugriff am 13.10.2015.
8. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Riociguat vom 16. Oktober 2014. Berlin (GER): G-BA 2014; https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2076/2014-10-16_AM-RL-XII_Riociguat_2014-05-01-D-103_BAnz.pdf, Zugriff am 13.10.2015.
9. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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. Berlin (GER): G-BA 2014; https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2030/2014-07-17_AM-RL-XII_Macitentan_2014-02-01-D-096_BAnz.pdf, Zugriff am 13.10.2015.
10. **He B, Zhang F, Li X, Tang C, Lin G, Du J, Jin H.** Meta-analysis of randomized controlled trials on treatment of pulmonary arterial hypertension. *Circ J* 2010; 74 (7): 1458-64.

11. **He CJ, Chen SJ, Wang J, Zhu CY, Yin YH.** Efficacy and safety of phosphodiesterase type-5 inhibitors for pulmonary arterial hypertension: A meta-analysis focusing on 6MWD. *Pulm Pharmacol Ther* 2015; 32 24-8.
12. **Kuwana M, Watanabe H, Matsuoka N, Sugiyama N.** Pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease: meta-analysis of clinical trials. *BMJ Open* 2013; 3 (8): pii: e003113.
13. **Lee YH, Song GG.** Meta-analysis of randomized controlled trials of bosentan for treatment of pulmonary arterial hypertension. *Korean J Intern Med* 2013; 28 (6): 701-7.
14. **Li T, Chen Y, Zang W, Geng N, Ma S, Li X.** Prostacyclin and its analogues in pulmonary artery hypertension: a meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 2013; 29 (8): 889-99.
15. **Liu C, Chen J, Gao Y, Deng B, Liu K.** Endothelin receptor antagonists for pulmonary arterial hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013; (2): CD004434.
16. **McCrary DC, Coeytaux RR, Schmit KM, Kraft B, Kosinski AS, Mingo AM, Vann LM, Gilstrap DL, Hargett CW, Lugogo NL, Heidenfelder BL, Posey R, Irvine RJ, Wing L, Pendergast K, Dolor RJ.** Pulmonary Arterial Hypertension: Screening, Management, and Treatment [online]. Rockville (USA): Agency for Healthcare Research and Quality 2013; (Comparative Effectiveness Reviews, No. 117): <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/n/cer117/pdf/>, Zugriff am 13.10.2015.
17. **Rival G, Lacasse Y, Martin S, Bonnet S, Provencher S.** Effect of pulmonary arterial hypertension-specific therapies on health-related quality of life: a systematic review. *Chest* 2014; 146 (3): 686-708.
18. **Ryerson CJ, Nayar S, Swiston JR, Sin DD.** Pharmacotherapy in pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Respir Res* 2010; 11 12.
19. **Taichman DB, Ornelas J, Chung L, Klinger JR, Lewis S, Mandel J, Palevsky HI, Rich S, Sood N, Rosenzweig EB, Trow TK, Yung R, Elliott CG, Badesch DB.** Pharmacologic therapy for pulmonary arterial hypertension in adults: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2014; 146 (2): 449-75.
20. **Wang RC, Jiang FM, Zheng QL, Li CT, Peng XY, He CY, Luo J, Liang ZA.** Efficacy and safety of sildenafil treatment in pulmonary arterial hypertension: a systematic review. *Respir Med* 2014; 108 (3): 531-7.
21. **Xing XQ, Han B, Wu XW, Xiao Y, Wu SJ.** Efficacy and safety of prostacyclins therapy in pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis (Provisional abstract). *African Journal of Pharmacy and Pharmacology* 2011; 5 (20): 2199-208.
22. **Zhang HD, Zhang R, Jiang X, Sun K, Wu DC, Jing ZC.** Effects of oral treatments on clinical outcomes in pulmonary arterial hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Am Heart J* 2015; 170 (1): 96-103, 103.
23. **Zheng Y, Yang T, Chen G, Hu E, Gu Q, Xiong C.** Prostanoid therapy for pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis of survival outcomes. *Eur J Clin Pharmacol* 2014; 70 (1): 13-21.
24. **Zheng YG, Ma H, Hu EC, Liu G, Chen G, Xiong CM.** Oral targeted therapies in the treatment of pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis of clinical trials. *Pulm Pharmacol Ther* 2014; 29 (2): 241-9.

25. **Zhu B, Wang L, Sun L, Cao R.** Combination therapy improves exercise capacity and reduces risk of clinical worsening in patients with pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol* 2012; 60 (4): 342-6.